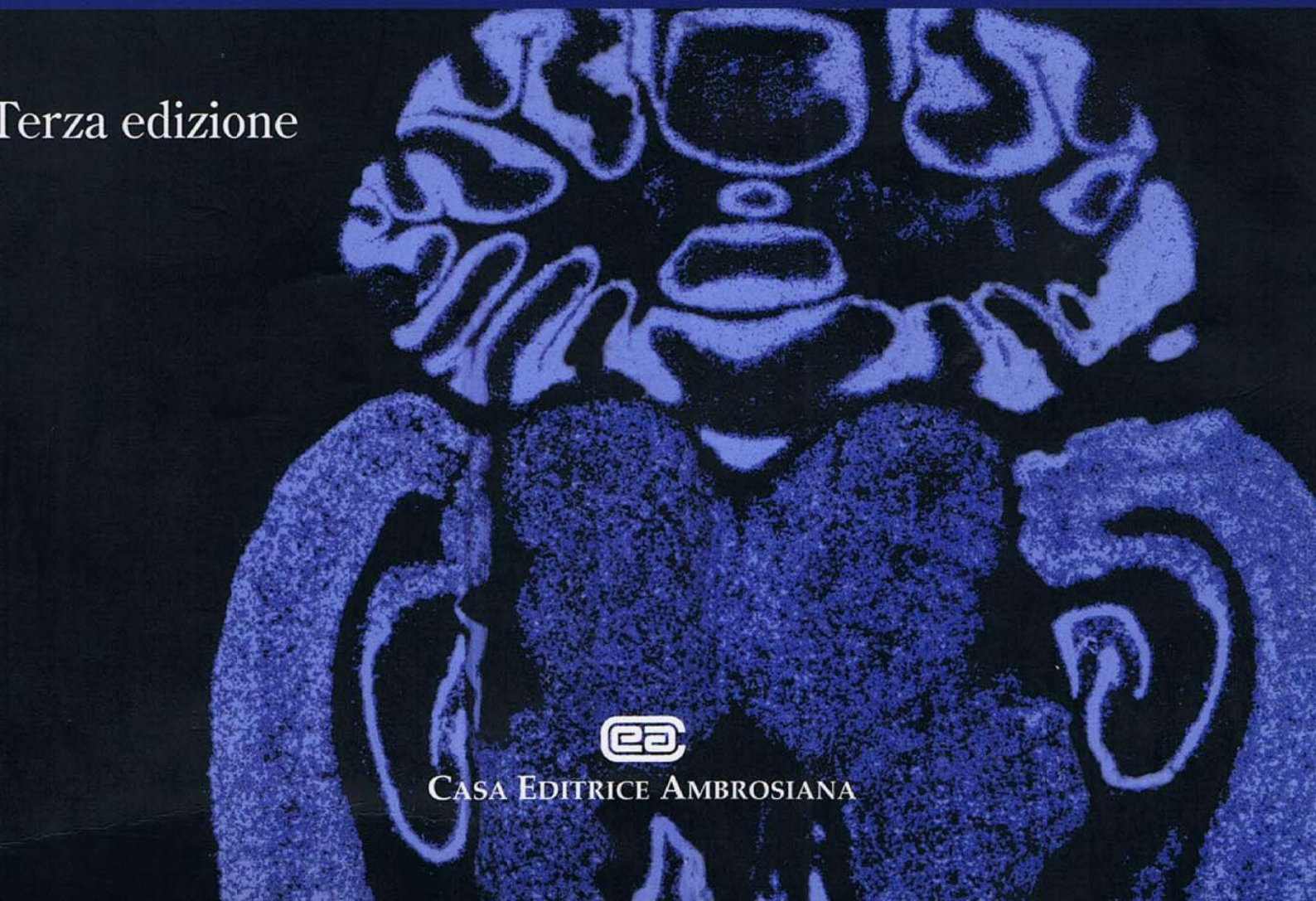
Eric R. Kandel
James H. Schwartz
Thomas M. Jessell

PRINCIPI DI NEUROSCIENZE

Terza edizione



Casa Editrice Ambrosiana

VISIT…

Eric R. Kandel
James H. Schwartz
Thomas M. Jessell

PRINCIPI DI NEUROSCIENZE

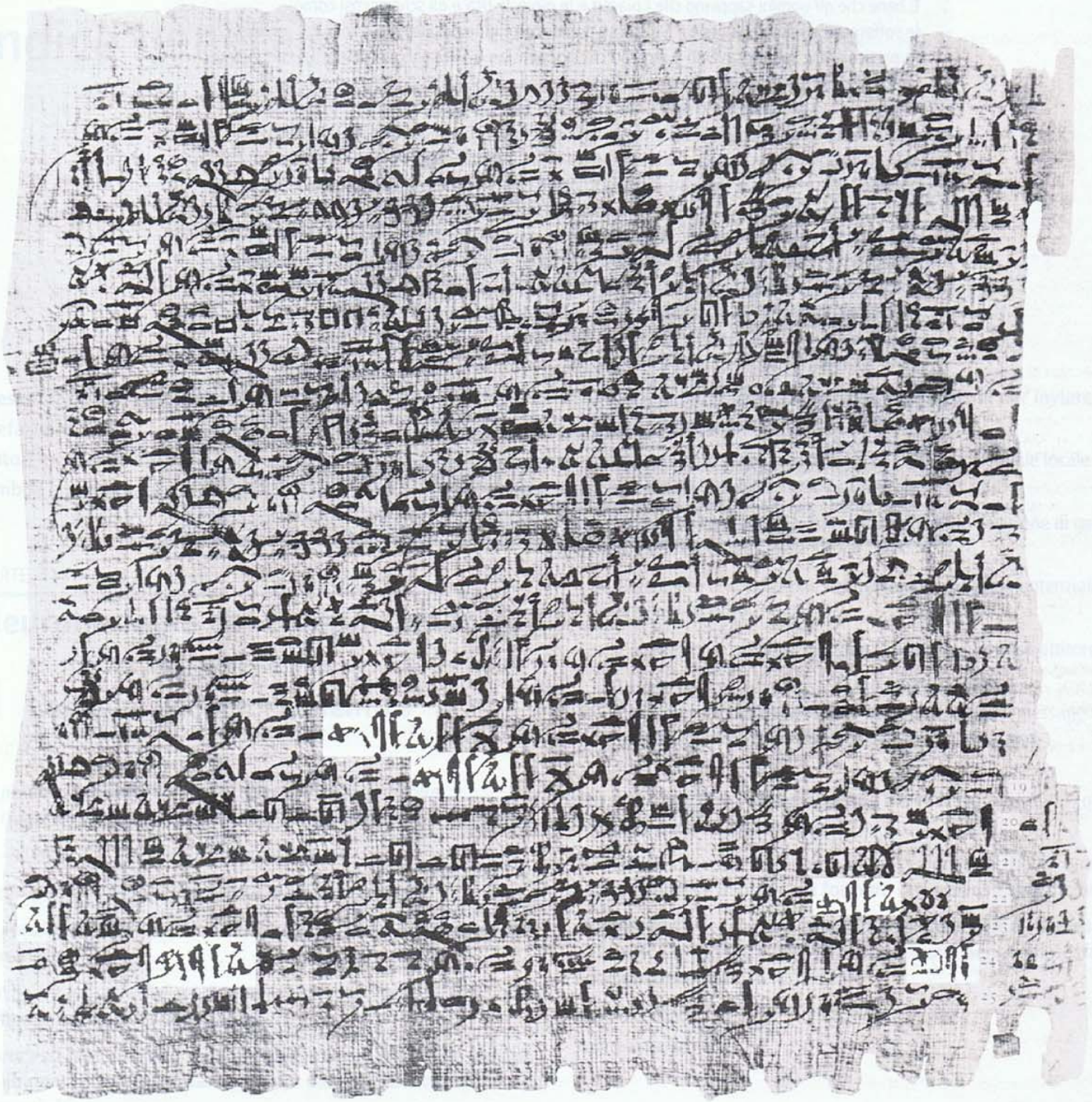
Terza edizione

Edizione Italiana a cura di:

Virgilio Perri
Professore Ordinario di Fisiologia Umana, Università di Ferrara

Giuseppe Spidalieri
Professore Ordinario di Fisiologia Umana, Università di Ferrara

CASA EDITRICE AMBROSIANA



Seconda colonna del papiro chirurgico Edwin Smith

Questo papiro, scritto nel VII secolo a.C., contiene il primo riferimento al cervello mai registrato in un documento prodotto dall'Uomo. Secondo James Breadsted, che ha tradotto e pubblicato questo documento nel 1930, la parola (cervello) è presente solo otto volte nei documenti dell'Egitto antico e ben sei volte proviene da queste pagine che descrivono i sintomi, la diagnosi e la prognosi di due pazienti di fratture multiple del cranio. L'intero trattato è oggi esposto nella Rare Book Room della New York Academy of Medicine.

Tratto da James Henry Breadsed, 1930. *The Edwin Smith Surgical Papyrus*, 2 volumi, Chicago: The University of Chicago Press.

È bene che gli uomini sappiano che i piaceri e le gioie, le risa e gli scherzi così come le sofferenze e i dolori, le pene e le lacrime prendono origine dal cervello e solo dal cervello. In particolare, è solo attraverso il cervello che noi pensiamo, vediamo e sentiamo, distinguiamo il bello dal brutto il cattivo dal buono il piacevole dallo spiacevole. . . . È il cervello che ci rende folli o deliranti, che ci ispira terrori e paure, che, sia giorno o notte, ci porta il sonno, ci fa compiere errori sconsiderati, ci rende ansiosi senza scopo, ci rende inconsapevoli, ci fa compiere atti inopportuni. Tutte queste cose cui andiamo soggetti, dipendono da condizioni anormali del cervello sia che esso divenga troppo caldo o freddo o umido o secco o che vada incontro a qualche altra condizione anomala alla quale non sia abituato. La follia dipende dalla troppa umidità del cervello. Infatti, quando il cervello è troppo umido, finisce con il muoversi e, quando esso si muove, anche la vista e l'udito non sono più stabili e noi finiamo con il vedere o sentire ora una cosa ed ora un'altra e ciò che diciamo riflette ciò che vediamo e sentiamo di volta in volta. Se invece il cervello resta quieto, anche il nostro pensiero diviene chiaro e conseguente.

Testo attribuito ad Ippocrate
V secolo a.C.

Da *Hippocrates*, 2 Vol., tradotto da W.H.S. Jones, London and New York:
William Heinemann and Harvard University Press, 1923.

Indice generale

Presentazione all'edizione italiana XXXI
Prefazione XXXIII
Autori e collaboratori XXXV
Simboli e unità di misura XXXVIII

PARTE I

Neurobiologia del comportamento 1

1 Cervello e comportamento 5

Eric R. Kandel

Sono stati proposti due modi alternativi di concepire le relazioni esistenti fra cervello e comportamento 6

▶ SCHEDA 1.1 *Il sistema nervoso centrale* 8

Il cervello possiede regioni funzionalmente distinte 9

Le funzioni congnitive sono localizzate a livello della corteccia cerebrale 9

Anche i tratti affettivi e i diversi aspetti della personalità hanno localizzazioni anatomiche 15

I processi mentali sono rappresentati nel cervello dalla somma delle operazioni elementari eseguite dai rispettivi circuiti nervosi 16

LETTURE SCELTE 17

BIBLIOGRAFIA 18

2 Cellule nervose e comportamento 20

Eric R. Kandel

Nel sistema nervoso sono presenti due classi di cellule 21

Le cellule gliali sono elementi di sostegno 21

Le cellule nervose costituiscono la principale fonte dei messaggi trasmessi dal sistema nervoso 22

Le cellule nervose sono connesse in specifiche reti nervose dalle quali prendono origine i messaggi responsabili delle diverse risposte comportamentali 26

Tutti i neuroni impiegano gli stessi meccanismi per inviare i propri messaggi 28

L'elemento d'ingresso del neurone genera un segnale locale graduato 30

All'elemento d'innesco del neurone spetta la decisione di generare o meno un potenziale d'azione 32

L'elemento di conduzione del neurone propaga un potenziale d'azione di tutto-o-nulla 32

L'elemento d'uscita del neurone libera un neurotrasmettitore 33

La rete neurale del riflesso da stiramento costituisce un buon esempio per illustrare come si modifica il messaggio nervoso quando l'informazione sensitiva si trasforma in un comando motorio 33

Le principali differenze fra cellule nervose riguardano il loro diverso corredo molecolare 34

Le cellule nervose sono fonte di messsaggi specifici in quanto sono connesse in modo da formare reti nervose specifiche 35

La plasticità delle connessioni fra le singole cellule nervose giustifica le modificazioni che si osservano nelle manifestazioni comportamentali 36

LETTURE SCELTE 36

BIBLIOGRAFIA 36

3 Geni e comportamento 38

T. Conrad Gilliam Eric R. Kandel Thomas M. Jessell

I cromosomi custodiscono l'informazione genetica 39

L'opera di Gregorio Mendel ha permesso di chiarire le relazioni che intercorrono fra genotipo e fenotipo 40

▶ SCHEDA 3.1 *Le origini della diversità genetica* 42

Il genotipo è un fattore importante nel determinismo del comportamento umano 42

Nei vermi e nei moscerini certe modificazioni del comportamento normale sono codificate da singoli alleli genici 44

Alcune manifestazioni comportamentali dei moscerini dipendono da mutazioni di singoli geni 45

 ISBN 88-408-1256-3

SCHEDA 3.2 *Introduzione di transgeni nel Moscerino e nel Topo* 46

Nel Topo l'alterazione di singoli geni può esercitare effetti notevoli su comportamenti complessi 49

Le mutazioni del gene che codifica la leptina modificano il comportamento alimentare 49

SCHEDA 3.3 *Come vengono prodotte le mutazioni nel Moscerino e nel Topo* 50

Le mutazioni del gene che codifica uno dei recettori della serotonina esaltano alcuni comportamenti impulsivi 52

La delezione di un gene che codifica un enzima determinante per la biosintesi della dopamina altera il comportamento locomotorio e la motivazione 53

Singoli geni rappresentano fattori critici per la comparsa di certe caratteristiche comportamentali nell'Uomo 54

Le mutazioni di un gene che codifica uno dei recettori della dopamina influenzano il comportamento esplorativo 54

Le mutazioni dei geni dell'opsina alterano la percezione dei colori 54

Le mutazioni del gene di Huntington determinano la comparsa del morbo di Huntington 55

Nell'Uomo la maggioranza delle manifestazioni comportamentali complesse sono di origine multigenica 55

SCHEDA 3.4 *I polimorfismi genetici* 56

SCHEDA 3.5 *Analisi dei caratteri multigenici* 61

Una visione d'insieme 62

LETTURE SCELTE 64

BIBLIOGRAFIA 64

PARTE II

Biologia cellulare e molecolare dei neuroni 67

4 **Citologia dei neuroni** 70

James H. Schwartz Gary L. Westbrook

Il piano strutturale e funzionale dei neuroni è simile a quello delle cellule epiteliali 72

Nei neuroni gli organuli membranosi sono distribuiti in maniera selettiva 72

La forma dei neuroni è modellata dal citoscheletro 74

I neuroni responsabili del riflesso da stiramento sono diversi sia per morfologia che per tipo di neurotrasmettitore 77

Il neurone sensitivo convoglia le informazioni dalla periferia al sistema nervoso centrale 78

Il motoneurone convoglia verso le fibre muscolari i comandi motori insorti nel sistema nervoso centrale 79

Ogni motoneurone stabilisce contatti sinaptici con numerose fibre muscolari 80

I neuroni piramidali della corteccia cerebrale posseggono un albero dendritico molto più esteso di quello dei motoneuroni spinali 82

Le cellule gliali formano un involucro isolante di mielina attorno ai tronchi assonali che convogliano i messaggi nervosi 84

SCHEDA 4.1 *Le alterazioni delle proteine della mielina ostacolano la conduzione dei messaggi nervosi* 85

Una visione d'insieme 88

LETTURE SCELTE 88

BIBLIOGRAFIA 89

5 **Sintesi, dislocazione intracellulare e rimaneggiamento delle proteine del neurone** 90

James H. Schwartz Pietro De Camilli

La maggior parte delle proteine vengono sintetizzate nel corpo cellulare 90

Le proteine possono venir modificate durante o dopo la loro sintesi 93

Alcune proteine sintetizzate nel citosol vengono poi assunte attivamente dal nucleo, dai mitocondri e dai perossisomi 95

Le proteine secretorie, dell'apparato vacuolare e della membrana plasmatica vengono sintetizzate e rimaneggiate nel reticolo endoplasmatico 96

Le proteine secretorie vanno incontro ad ulteriori rimaneggiamenti nell'apparato del Golgi e vengono poi trasportate in altre regioni del neurone 98

Sia i componenti delle membrane superficiali che sostanze di origine extracellulare possono venir assunte dalla cellula per endocitosi 99

SCHEDA 5.1 *I metodi neuroanatomici di localizzazione delle strutture nervose si basano sul trasporto assonale* 100

Le proteine ed alcuni organuli intracellulari vengono trasportati lungo i processi assonali 101

Il trasporto assonale rapido convoglia gli organuli membranosi 102

Il trasporto assonale lento convoglia le proteine del citosol e gli elementi del citoscheletro 104

Una visione d'insieme 105

LETTURE SCELTE 105

BIBLIOGRAFIA 106

6 **I canali ionici** 107

Steven A. Siegelbaum John Koester

I canali ionici sono strutture che rivestono grande importanza nella genesi dei messaggi nervosi 107

I canali ionici sono proteine che attraversano la membrana della cellula da parte a parte 109

Oggi è possibile studiare i canali ionici con metodi funzionali 111

I canali ionici di tutte le cellule hanno parecchie caratteristiche in comune 112

I flussi ionici che attraversano i canali sono passivi 112

▶ SCHEDA 6.1 *Registrazione del flusso di corrente di singoli canali ionici: il patch-clamp* 113

L'apertura e la chiusura dei canali comporta una serie di modificazioni della loro conformazione 114

La struttura dei canali ionici può venir desunta da ricerche di tipo biofisico, biochimico e di biologia molecolare 118

I geni che codificano i canali ionici possono venir raggruppati in famiglie 120

La struttura di un canale selettivo per il potassio è stata chiarita da analisi cristallografiche ai raggi X 122

Una visione d'insieme 125

LETTURE SCELTE 125

BIBLIOGRAFIA 125

7 Il potenziale di membrana 127

John Koester Steven A. Siegelbaum

Il potenziale di membrana si stabilisce come conseguenza della separazione di cariche elettriche di segno opposto ai capi della membrana plasmatica 128

Il potenziale di membrana di riposo è determinato dai canali ionici passivi 128

▶ SCHEDA 7.1 *Misura del potenziale di membrana* 129

I canali ionici passivi delle cellule gliali sono selettivi soltanto per i potassio ioni 130

Le cellule nervose posseggono canali passivi selettivi per diverse specie ioniche 131

I flussi passivi di sodio e di potassio sono controbilanciati da processi attivi di trasporto degli stessi ioni 133

Gli ioni cloro si distribuiscono per lo più passivamente 133

L'equilibrio dei flussi ionici che dà origine al potenziale di membrana di riposo cambia totalmente nel corso del potenziale d'azione 134

L'equazione di Goldman permette di esprimere in termini quantitativi il contributo dei diversi ioni al potenziale di membrana di riposo 134

Le proprietà funzionali del neurone possono venir rappresentate mediante un modello di circuito elettrico equivalente 136

I canali ionici sono assimilabili ad un conduttore e ad una batteria posti in parallelo 136

▶ SCHEDA 7.2 *Uso del modello di circuito equivalente per il calcolo del potenziale di membrana di riposo* 138

Il modello di circuito equivalente della membrana comprende diverse batterie, dei conduttori, un condensatore e un generatore di corrente 140

Una visione d'insieme 140

LETTURE SCELTE 141

BIBLIOGRAFIA 141

8 Meccanismi di comunicazione locale: le proprietà elettriche passive del neurone 142

John Koester Steven A. Siegelbaum

La resistenza di ingresso determina l'ampiezza delle variazioni passive del potenziale di membrana 142

La capacità della membrana prolunga l'andamento temporale dei segnali elettrici 143

Le resistenze della membrana e dell'assoplasma influenzano l'efficienza con cui vengono condotti i segnali elettrici 145

Gli assoni di grandi dimensioni vengono eccitati più facilmente di quelli piccoli da impulsi extracellulari di corrente 148

Sia le proprietà passive della membrana che il diametro degli assoni influenzano la velocità di propagazione del potenziale d'azione 149

Una visione d'insieme 150

LETTURE SCELTE 151

BIBLIOGRAFIA 151

9 I segnali propagati: il potenziale d'azione 152

John Koester Steven A. Siegelbaum

L'insorgenza del potenziale d'azione è dovuta a flussi ionici che attraversano canali voltaggio-dipendenti 152

Le correnti di sodio e di potassio che passano attraverso i canali voltaggio-dipendenti vengono misurate con la tecnica di blocco del voltaggio 153

▶ SCHEDA 9.1 *Tecnica di blocco del voltaggio* 154

Le conduttanze voltaggio-dipendenti del sodio e del potassio si possono calcolare a partire dalle rispettive correnti 156

▶ SCHEDA 9.2 *Calcolo delle conduttanze di membrana in un esperimento di blocco del voltaggio* 157

È possibile ricostruire il potenziale d'azione conoscendo le proprietà dei canali del sodio e del potassio 157

La presenza di canali voltaggio-dipendenti con proprietà diverse aumenta l'efficienza con cui i neuroni trasmettono messaggi 160

Il sistema nervoso è in grado di esprimere una ricca gamma di canali ionici voltaggio-dipendenti 160

I meccanismi d'accesso dei canali ionici voltaggio-dipendenti sono sotto il controllo di diversi fattori citoplasmatici 161

Il livello di eccitabilità può essere diverso da una zona all'altra dello stesso neurone 161

 ISBN 88-408-1256-3

Le proprietà eccitabili variano da un tipo di neurone all'altro 162

Le proprietà funzionali dei canali voltaggio-dipendenti possono venir messe in relazione con la loro struttura molecolare 162

I canali voltaggio-dipendenti si aprono in maniera di tutto-o-nulla 163

L'apertura dei canali voltaggio-dipendenti per il sodio è regolata da una ridistribuzione delle cariche presenti all'interno dei canali stessi 164

La selettività del canale voltaggio-dipendente per il sodio dipende dalle dimensioni, dalla carica e dall'energia di idratazione di questo ione 165

I canali voltaggio-dipendenti per il potassio, il sodio e il calcio derivano tutti da un unico gene ancestrale 166

Diverse subunità minori forniscono un contributo alle proprietà funzionali dei canali voltaggio-dipendenti del sodio, del calcio e del potassio 168

La varietà dei tipi di canali voltaggio-dipendenti è dovuta a numerosi meccanismi genetici 168

Le mutazioni a carico dei canali voltaggio-dipendenti sono alla base di diverse malattie neurologiche specifiche 169

Una visione d'insieme 170

LETTURE SCELTE 171

BIBLIOGRAFIA 171

PARTE III

Interazioni elementari fra neuroni: la trasmissione sinaptica 173

10 Uno sguardo panoramico sui meccanismi della trasmissione sinaptica 177

Eric R. Kandel Steven A. Siegelbaum

Le sinapsi possono essere elettriche o chimiche 177

Nelle sinapsi elettriche la trasmissione dei segnali è praticamente istantanea 179

Nelle sinapsi elettriche i canali delle giunzioni comunicanti mettono in connessione diretta una cellula con l'altra 180

La trasmissione elettrica permette la scarica rapida e sincrona delle cellule interconnesse dalle giunzioni comunicanti 182

Le giunzioni comunicanti sono importanti per le funzioni della glia e nelle sue alterazioni patologiche 183

Le sinapsi chimiche fungono da amplificatori dei segnali 184

I neurotrasmettitori si legano a recettori postsinaptici 185

I recettori postsinaptici regolano l'accesso ai canali ionici con meccanismi sia diretti che indiretti 187

LETTURE SCELTE 187

BIBLIOGRAFIA 187

11 La trasmissione a livello della sinapsi neuromuscolare: trasmissione sinaptica diretta 189

Eric R. Kandel Steven A. Siegelbaum

La giunzione neuromuscolare costituisce il modello d'elezione per lo studio della trasmissione sinaptica diretta 189

I motoneuroni eccitano il muscolo aprendo canali ionici a livello della placca motrice 191

Il potenziale sinaptico della placca motrice è determinato da correnti ioniche che passano attraverso canali il cui accesso è regolato dall'acetilcolina 191

Il canale ionico della placca motrice è permeabile sia al sodio che al potassio 192

▶ SCHEDA 11.1 *Il potenziale d'inversione del potenziale di placca* 195

La tecnica del patch-clamp permette l'analisi dei flussi di corrente che passano attraverso singoli canali ionici 195

Attraverso ogni singolo canale dipendente dall'acetilcolina passa una corrente unitaria di intensità costante 195

La corrente di placca è determinata da quattro fattori 197

Le proprietà molecolari del canale dipendente dall'acetilcolina sono oggi ben note 198

I canali regolati dai neurotrasmettitori hanno caratteristiche diverse dai canali voltaggio-dipendenti 198

Sia il recettore nicotinico per l'acetilcolina che il relativo canale sono costituiti dalla stessa macromolecola 199

Una visione d'insieme 203

Appendice. È possibile calcolare la corrente di placca partendo da un modello di circuito equivalente 203

LETTURE SCELTE 206

BIBLIOGRAFIA 206

12 I meccanismi di integrazione sinaptica 208

Eric R. Kandel Steven A. Siegelbaum

I neuroni del sistema nervoso centrale ricevono sia segnali eccitatori che inibitori 210

Le sinapsi eccitatorie e inibitorie hanno morfologia ultrastrutturale diversa 210

L'attività sinaptica eccitatoria è mediata da canali attivati dal glutammato e selettivi per il sodio e il potassio 211

In generale, l'attività sinaptica inibitoria è mediata da canali selettivi per il cloro, attivati dal GABA e dalla glicina 217

È possibile registrare le correnti di singolo canale attivate dal GABA e dalla glicina 217

I meccanismi mediante i quali l'apertura dei canali dei cloro ioni inbisce le cellule postsinaptiche 219

I recettori sinaptici per il glutammato, il GABA e la glicina sono proteine integrali della membrana 219

I recettori del GABA e della glicina 220

I recettori del glutammato 221

Altri recettori-canali presenti nel sistema nervoso centrale 222

Sia i segnali eccitatori che quelli inibitori vengono integrati dai neuroni in un'unica risposta 223

Nei neuroni del sistema nervoso centrale le sinapsi hanno disposizione diversa a seconda della loro funzione 224

Le sinapsi localizzate sul soma cellulare, in generale, sono inibitorie 225

Le sinapsi localizzate sulle spine dendritiche sono per lo più eccitatorie 226

Le sinapsi localizzate sulle terminazioni assonali svolgono soprattutto azioni modulatorie 226

Una visione d'insieme 226

LETTURE SCELTE 228

BIBLIOGRAFIA 228

13 Meccanismi di modulazione della trasmissione sinaptica: i sistemi di secondo messaggero 230

Steven A. Siegelbaum James H. Schwartz Eric R. Kandel

Tutti i sistemi di secondo messaggero attivati dai recettori metabotropici seguono una logica molecolare comune 231

La via dell'AMP-ciclico comporta l'impiego di un messaggero citoplasmatico polare e diffusibile 232

L'IP_3, il diacilglicerolo e l'acido arachidonico derivano dall'idrolisi di fosfolipidi 236

▶ SCHEDA 13.1 *Le isoforme della protein-chinasi C* 238

Dal metabolismo dell'acido arachidonico nascono altri secondi messaggeri 238

La via della tirosin-chinasi utilizza recettori e chinasi citoplasmatici 239

L'ossido nitrico e il monossido di carbonio sono secondi messaggeri gassosi che stimolano la sintesi del GMPc 240

Le attività fisiologiche dei recettori ionotropici e metabotropici sono diverse: i secondi messaggeri possono sia aprire che chiudere canali ionici 241

Le protein-chinasi AMPc-dipendenti possono chiudere canali K^+ 244

I metaboliti dell'acido arachidonico sono in grado di aprire gli stessi canali che vengono chiusi dall'AMPc 244

Le proteine G sono in grado di modulare direttamente i canali ionici 245

Le diverse vie controllate da secondi messaggeri hanno interazioni reciproche 247

Le fosfoprotein-fosfatasi controllano i livelli di fosforilazione 249

I secondi messaggeri possono conferire alla trasmissione sinaptica conseguenze di lunga durata 250

Una visione d'insieme 250

LETTURE SCELTE 252

BIBLIOGRAFIA 252

14 La liberazione dei neurotrasmettitori 253

Eric R. Kandel Steven A. Siegelbaum

La liberazione dei neurotrasmettitori è regolata dalla depolarizzazione delle terminazioni presinaptiche 253

La liberazione dei neurotrasmettitori è innescata dall'ingresso di calcio 255

I neurotrasmettitori vengono liberati in pacchetti unitari detti quanti 258

▶ SCHEDA 14.1 *Calcolo della probabilità di liberazione di un quanto di neurotrasmettitore* 261

I neurotrasmettitori sono custoditi e liberati da vescicole sinaptiche 262

▶ SCHEDA 14.2 *Le tecniche di crio-frattura* 263

I neurotrasmettitori vengono liberati dalle vescicole sinaptiche per esocitosi 264

I meccanismi di esocitosi comportano la formazione di un poro di fusione 264

Le vescicole sinaptiche vengono riciclate 269

La liberazione dei neurotrasmettitori dalle vescicole sinaptiche richiede l'intervento di numerose proteine 270

Le quantità di neurotrasmettitore che vengono liberate dipendono dalle quantità di calcio che entrano nella cellula nel corso del potenziale d'azione 274

La concentrazione intracellulare del calcio libero viene regolata da meccanismi cellulari intrinseci 274

La concentrazione intracellulare del calcio libero viene regolata dalle sinapsi asso-assoniche presenti nelle terminazioni presinaptiche 275

Una visione d'insieme 277

LETTURE SCELTE 278

BIBLIOGRAFIA 278

15 I neurotrasmettitori 280

James H. Schwartz

Per entrare nel novero dei neurotrasmettitori i messaggeri chimici devono soddisfare quattro criteri 280

Esiste un numero limitato di neurotrasmettitori costituiti da sostanze di basso peso molecolare 282

Acetilcolina 282

Neurotrasmettitori costituiti da amine biogene 282

 ISBN 88-408-1256-3

▶ SCHEDA 15.1 *La sintesi della norepinefrina varia in funzione dell'attività neuronale* 284

Neurotrasmettitori di natura aminoacidica 285

ATP e adenosina 285

I neurotrasmettitori a basso peso molecolare sono assunti con meccanismi attivi dalle vescicole 285

Numerosi peptidi neuroattivi possono fungere da neurotrasmettitori 286

I neurotrasmettitori di natura peptidica e quelli costituiti da sostanze di basso peso molecolare sono diversi sotto molti aspetti 291

I neurotrasmettitori di natura peptidica e quelli costituiti da sostanze di basso peso molecolare possono coesistere nella stessa terminazione e venir liberati contemporaneamente 291

▶ SCHEDA 15.2 *Riconoscimento istochimico dei neurotrasmettitori nei neuroni* 292

La trasmissione sinaptica ha termine con l'allontanamento del neurotrasmettitore dalla fessura sinaptica 294

Una visione d'insieme 295

LETTURE SCELTE 296

BIBLIOGRAFIA 296

16 Disturbi della trasmissione chimica a livello della sinapsi neuromuscolare: la miastenia gravis 298

Lewis P. Rowland

La miastenia gravis è una malattia che altera la trasmissione a livello della sinapsi neuromuscolare 299

Gli studi fisiologici hanno messo in luce la presenza di un'alterazione della trasmissione neuromuscolare 299

Gli studi immunologici indicano che la miastenia è una malattia autoimmune 300

La fase moderna delle ricerche sulla miastenia ebbe inizio con l'identificazione degli anticorpi verso il recettore per l'acetilcolina 300

Le modificazioni immunologiche sono responsabili della comparsa delle alterazioni fisiologiche 301

Nella miastenia gravis gli anticorpi si legano alla subunità α del recettore 303

Sono state chiarite le basi molecolari della reazione autoimmune 304

La terapia attuale delle forme autoimmuni della miastenia gravis può essere considerata efficace ma non ottimale 305

Le forme congenite di miastenia gravis 306

Altri disturbi della trasmissione neuromuscolare: sindrome di Lambert-Eaton e botulismo 307

Una visione d'insieme 308

LETTURE SCELTE 308

BIBLIOGRAFIA 308

PARTE IV

Le basi nervose dei processi cognitivi 311

17 L'organizzazione anatomica del sistema nervoso centrale 315

David G. Amaral

Nel sistema nervoso centrale si distinguono sette regioni principali 317

Il midollo spinale 317

Il bulbo 318

Il ponte 318

Il mesencefalo 320

Il cervelletto 320

Il diencefalo 320

Gli emisferi cerebrali 320

L'organizzazione dei principali sistemi funzionali cerebrali è governata da cinque principi 321

Ogni sistema funzionale comprende strutture di varie regioni cerebrali che eseguono diversi tipi di analisi delle informazioni 321

Le varie componenti dei sistemi funzionali sono connesse da vie anatomicamente distinte 321

Ogni formazione cerebrale proietta ad altre formazioni in maniera ordinata e perciò nel cervello vengono a formarsi una serie di mappe topografiche 321

I sistemi funzionali sono organizzati in modo gerarchico 322

I sistemi funzionali di un lato del cervello controllano la parte contralaterale del corpo 322

La corteccia cerebrale è implicata in funzioni cognitive 322

La corteccia cerebrale viene suddivisa anatomicamente in quattro lobi 323

La corteccia cerebrale presenta regioni funzionalmente distinte 323

La corteccia cerebrale è organizzata in strati 324

Ogni strato possiede le proprie vie di ingresso e uscita 325

Nella corteccia cerebrale si distinguono due principali tipi di cellule: i neuroni di proiezione e gli interneuroni 325

Le regioni cerebrali subcorticali contengono gruppi funzionali di neuroni detti nuclei 327

La motivazione, le emozioni e la memoria vengono influenzati da sistemi modulatori cerebrali 330

Il sistema nervoso periferico è distinto da quello centrale anatomicamente ma non funzionalmente 331

Una visione d'insieme 332

LETTURE SCELTE 333

BIBLIOGRAFIA 333

18 L'organizzazione funzionale della percezione e del movimento 334

David G. Amaral

Le modalità di elaborazione delle informazioni sensoriali vengono illustrate prendendo come esempio il sistema somatosensitivo 335

Le informazioni somatosensitive provenienti dal tronco e dagli arti vengono convogliate al midollo spinale 335

I neuroni sensitivi primari del tronco e degli arti sono situati nei gangli delle radici dorsali 337

I rami centrali degli assoni dei neuroni dei gangli delle radici dorsali sono disposti in modo da formare una mappa della superficie corporea 337

Ogni submodalità somatica viene analizzata in un subsistema distinto che va dalla periferia al cervello 338

Il talamo è una stazione di collegamento fra i recettori sensoriali e la corteccia cerebrale essenziale per tutte le modalità sensoriali ad eccezione dell'olfatto 338

La corteccia cerebrale è la sede dove viene raggiunto il livello più elevato di elaborazione delle informazioni sensoriali 341

Il movimento volontario è mediato da connessioni dirette fra la corteccia cerebrale ed il midollo spinale 342

Una visione d'insieme 345

LETTURE SCELTE 345

BIBLIOGRAFIA 345

19 Integrazione delle funzioni sensitive e motorie: cortecce associative e capacità cognitive cerebrali 346

Clifford B. Saper Susan D. Iversen Richard Frackowiak

Tre aree associative multimodali presiedono all'integrazione delle diverse modalità sensoriali ed alle loro connessioni con l'uscita motoria 347

Le funzioni delle aree associative obbediscono a tre princìpi fondamentali 350

Le informazioni sensoriali vengono analizzate sia in serie che in parallelo 350

Le informazioni sensoriali che provengono dalle aree unimodali della corteccia convergono in aree multimodali 350

Nel sistema motorio, l'analisi delle informazioni procede con una disposizione gerarchica inversa 352

Le aree associative della corteccia prefrontale costituiscono un esempio paradigmatico del funzionamento delle aree associative 352

Nella Scimmia le lesioni delle aree associative prefrontali interferiscono con la pianificazione delle attività motorie 353

▶ SCHEDA 19.1 *Test di funzionalità dei lobi frontali* 354

La corteccia che circonda il solco principale è in rapporto con compiti che richiedono l'impiego della memoria operativa 355

▶ SCHEDA 19.2 *Memoria operativa verbale* 356

Nell'Uomo le lesioni delle aree associative prefrontali alterano la pianificazione del comportamento 359

La comprensione, la cognizione e la coscienza dipendono dalle interazioni fra le diverse aree associative 359

La coscienza e il flusso delle analisi sensoriali non sono distribuite in modo omogeneo nei due emisferi cerebrali 360

Una visione d'insieme 362

Appendice. I metodi di visualizzazione funzionale consentono l'osservazione diretta dell'attività cerebrale connessa con le funzioni cognitive 362

▶ SCHEDA 19.3 *La risonanza magnetica per immagini* 366

La RMI funzionale è una modificazione della RMI in grado di registrare, in immagini successive, le modificazioni che intervengono nei tessuti a seconda del loro stato funzionale 371

L'impiego di traccianti radioattivi consente di fissare in immagini i processi biochimici che hanno luogo in vivo nel sistema nervoso 371

▶ SCHEDA 19.4 *Tomografia ad emissione di positroni* 372

LETTURE SCELTE 376

BIBLIOGRAFIA 376

20 Dalle cellule nervose ai processi cognitivi: la rappresentazione interna a livello cellulare necessaria per la percezione e per l'azione 377

Eric R. Kandel

Le neuroscienze cognitive hanno come principale obiettivo lo studio delle rappresentazioni nervose di processi mentali 378

Per studiare le funzioni cognitive le neuroscienze integrano le informazioni che derivano da cinque diversi metodi di studio 379

Il cervello possiede una rappresentazione ordinata dello spazio personale che può essere studiata a livello cellulare 381

La corteccia cerebrale possiede una mappa del corpo per ciascuna delle modalità somatosensitive 383

L'accuratezza dell'esame neurologico dei pazienti si fonda sull'esistenza di mappe corticali del corpo dettagliate ed ordinate 384

La rappresentazione interna dello spazio personale è modificabile dall'esperienza 384

La rappresentazione corticale dell'area della mano dell'Uomo è modificabile 385

La sindrome dell'arto fantasma deriva dalla riorganizzazione delle afferenze corticali 386

 ISBN 88-408-1256-3

Sia lo spazio extrapersonale reale che la sua immagine e il suo ricordo sono rappresentati a livello della corteccia associativa parietale posteriore 388

Lo stato di coscienza è accessibile all'analisi neurobiologica? 392

Il concetto di coscienza pone una serie di fondamentali interrogativi alle teorie biologiche della mente 392

Nonostante certe perplessità di natura filosofica, i neurobiologi hanno adottato un approccio riduzionistico allo studio della coscienza 394

L'attenzione selettiva è una componente della coscienza che può essere studiata sperimentalmente 396

Una visione d'insieme 398

LETTURE SCELTE 398

BIBLIOGRAFIA 398

PARTE V

La percezione 401

21 La codificazione delle informazioni sensoriali 405

Esther P. Gardner John H. Martin

I sistemi sensoriali analizzano quattro attributi dello stimolo che possono essere correlati quantitativamente con le sensazioni 406

La modalità sensoriale è determinata dall'energia dello stimolo 408

La modalità viene codificata mediante il codice della linea attivata 408

I recettori trasducono tipi specifici di energia in segnali elettrici 410

Ogni recettore risponde ad una ristretta gamma di energia dello stimolo 410

La distribuzione spaziale dei neuroni sensoriali attivati da uno stimolo contiene informazioni sulla sua sede 411

Nei sistemi somatosensitivo e visivo la risoluzione spaziale dello stimolo dipende dalle proprietà dei campi recettivi dei neuroni sensoriali 412

I neuroni sensoriali che mediano l'udito, il gusto e l'olfatto presentano un'organizzazione spaziale che dipende dalla gamma di energia degli stimoli che li attivano 412

L'intensità della sensazione è determinata dall'intensità dello stimolo 413

La percezione dell'intensità degli stimoli è regolata da leggi psicofisiche 413

L'intensità dello stimolo viene codificata dalla frequenza dei potenziali d'azione dei nervi di senso 415

▶ SCHEDA 21.1 *Le soglie sensoriali sono modificate da fattori psicologici e farmacologici* 416

La durata delle sensazioni è determinata in parte dalla velocità di adattamento dei recettori 417

I sistemi sensoriali hanno un piano organizzativo comune 419

Le informazioni sensoriali vengono ritrasmesse da popolazioni di neuroni sensoriali che agiscono di concerto 419

I sistemi sensoriali elaborano le informazioni a livello di nuclei di ritrasmissione disposti in serie 420

Gli interneuroni inibitori dei nuclei di ritrasmissione contribuiscono ad accentuare il contrasto fra gli stimoli 420

Una visione d'insieme 421

LETTURE SCELTE 422

BIBLIOGRAFIA 422

22 Le sensazioni somatiche 424

Esther P. Gardner John H. Martin Thomas M. Jessell

I neuroni dei gangli delle radici dorsali sono le cellule di origine dei recettori periferici del sistema somatosensitivo 425

Il tatto è mediato dai meccanocettori della cute 426

I meccanocettori differiscono fra di loro per le caratteristiche morfologiche e per la sede in cui si trovano 426

I meccanocettori degli strati cutanei superficiali e profondi possiedono campi recettivi differenti 428

La risoluzione spaziale degli stimoli cutanei varia a seconda della regione corporea in quanto la densità dei recettori è diversa 429

▶ SCHEDA 22.1 *La sensibilità vibratoria è codificata da treni di potenziali d'azione dei meccanocettori cutanei* 431

I diversi tipi di meccanocettori hanno proprietà di adattamento e soglie sensoriali differenti 431

Le caratteristiche spaziali degli oggetti vengono segnalate da popolazioni di meccanocettori 432

Le altre sensazioni somatiche sono mediate da diversi tipi di recettori specializzati 435

Le sensazioni di caldo e di freddo sono mediate dai termocettori 435

Il dolore è mediato dai nocicettori 436

La propriocezione è mediata dai meccanocettori dei muscoli scheletrici e delle capsule articolari 437

Nei visceri si trovano meccanocettori e chemocettori 438

Le fibre afferenti dei diversi recettori conducono i potenziali d'azione a velocità differenti 438

Le fibre afferenti che ritrasmettono le singole modalità somatosensitive terminano in modo diverso a livello del midollo spinale e del bulbo 438

Il sistema colonne dorsali-lemnisco mediale è la via più importante per il tatto e la propriocezione 439

▶ SCHEDA 22.2 *Determinazione del territorio di innervazione delle radici dorsali* 440

Il sistema anterolaterale media le sensazioni di dolore ed il senso termico 442

Una visione d'insieme 443

LETTURE SCELTE 443

BIBLIOGRAFIA 444

23 Il tatto 445

Esther P. Gardner Eric R. Kandel

Le informazioni tattili relative ad un oggetto vengono rilevate in modo frammentario dai recettori periferici e perciò debbono essere integrate dal sistema nervoso centrale 445

La corteccia somatosensitiva primaria integra le informazioni tattili 446

I neuroni corticali vengono definiti in base al loro campo recettivo e alla modalità che mediano 447

▶ SCHEDA 23.1 *L'attività dei neuroni del sistema nervoso centrale viene analizzata mediante tecniche di registrazione extracellulare* 448

Le proprietà dei campi recettivi derivano dalle connessioni convergenti e divergenti che si stabiliscono a livello dei nuclei di ritrasmissione 449

Le afferenze alla corteccia somatosensitiva sono organizzate in colonne a seconda dei diversi campi recettivi e delle modalità che esse mediano 450

Nel sistema nervoso centrale la superficie corporea è rappresentata in base all'organizzazione somatotopica delle afferenze sensitive 452

La capacità di risoluzione spaziale della corteccia cerebrale è correlata con la densità d'innervazione della cute 452

I campi recettivi corticali vengono modificati dalle modalità di utilizzo della mano 454

▶ SCHEDA 23.2 *Nei roditori la rappresentazione corticale delle vibrisse è la stessa in tutti gli animali della stessa specie* 455

La capacità di risoluzione spaziale viene affinata da circuiti inibitori che riducono la diffusione dell'eccitamento 456

L'inibizione laterale fornisce un contributo alla discriminazione di due punti 456

I dettagli spaziali sono rappresentati in modo accurato a livello corticale 456

I neuroni delle aree corticali di ordine superiore presentano proprietà complesse di rilevazione delle caratteristiche degli stimoli 457

Le caratteristiche degli stimoli vengono elaborate in parallelo in aree distinte della corteccia cerebrale 459

Le risposte corticali vengono modificate dalla rilevanza comportamentale degli stimoli tattili 461

Le lesioni delle aree somatosensitive cerebrali provocano l'insorgenza di deficit sensitivi specifici 462

Una visione d'insieme 463

LETTURE SCELTE 464

BIBLIOGRAFIA 464

24 La percezione del dolore 466

Allan I. Basbaum Thomas M. Jessell

Gli agenti lesivi per i tessuti attivano i nocicettori 467

Le fibre afferenti nocicettive terminano a livello dei neuroni del corno dorsale del midollo spinale 469

Le fibre afferenti nocicettive utilizzano come neurotrasmettitori glutammato e neuropeptidi 471

L'iperalgesia può essere sia di origine periferica che centrale 471

Alla base dell'iperalgesia primaria stanno modificazioni della sensibilità dei nocicettori 471

Alla base dell'iperalgesia di origine centrale sta l'ipereccitabilità dei neuroni del corno dorsale 473

Le informazioni nocicettive vengono ritrasmesse dal midollo spinale al talamo e alla corteccia cerebrale attraverso cinque vie ascendenti 474

Le informazioni afferenti vengono ritrasmesse alla corteccia cerebrale da alcuni nuclei talamici 474

La corteccia cerebrale contribuisce all'elaborazione delle informazioni dolorifiche 475

Il dolore può essere controllato da meccanismi centrali 476

La percezione del dolore può essere modulata dal rapporto fra l'attività delle fibre afferenti primarie nocicettive e non nocicettive: la teoria del controllo a cancello 476

La stimolazione elettrica diretta di particolari regioni del sistema nervoso centrale provoca analgesia 477

L'analgesia da oppioidi si realizza per il tramite delle stesse vie che mediano l'analgesia da stimolazione elettrica 477

▶ SCHEDA 24.1 *Un'illusione sensoriale di dolore mediata dalla corteccia cerebrale* 478

Nel sistema di controllo endogeno del dolore sono implicati peptidi oppioidi 478

I peptidi oppioidi endogeni e i loro recettori sono situati in punti chiave del sistema di modulazione del dolore 478

Il controllo del dolore da parte della morfina comporta l'attivazione dei recettori per gli oppioidi 481

La tolleranza e l'assuefazione agli oppioidi sono fenomeni diversi 483

Lo stress induce analgesia sia per il tramite di meccanismi mediati dagli oppioidi che mediante meccanismi di altra natura 483

Una visione d'insieme 483

LETTURE SCELTE 484

BIBLIOGRAFIA 484

25 Come il cervello costruisce l'immagine visiva 486

Eric R. Kandel Robert H. Wurtz

La percezione visiva è un processo creativo 486

L'informazione visiva viene analizzata da molte aree corticali 490

 ISBN 88-408-1256-3

Le diverse aree corticali forniscono un contributo diverso all'analisi del movimento, del senso della profondità, delle forme e dei colori 491

SCHEDA 25.1 *Sistemi di riferimento* 492

L'informazione visiva viene convogliata, dalla retina alle aree corticali parietali e temporali, da un gruppo di vie disposte in parallelo 494

La coordinazione delle diverse vie visive è facilitata dal processo dell'attenzione visiva 496

L'analisi dell'attenzione visiva fornisce importanti elementi di valutazione che ci permettono di capire come si formi in noi la consapevolezza del mondo esterno 499

Una visione d'insieme 499

LETTURE SCELTE 500

BIBLIOGRAFIA 500

26 Analisi delle informazioni visive nella retina 502

Marc Tessier-Lavigne

La retina contiene i fotorecettori oculari 503

Vi sono due tipi di fotorecettori: i bastoncelli e i coni 504

I bastoncelli rilevano stimoli luminosi di bassa intensità 504

I coni rilevano i colori 504

I pigmenti visivi dei fotorecettori assorbono la luce 505

I meccanismi di fototrasduzione dei fotorecettori richiedono l'intervento di eventi biochimici che si succedono, a cascata, in tre stadi 506

Primo stadio: la luce attiva le molecole del pigmento dei fotorecettori 506

Secondo stadio: l'attivazione delle molecole del pigmento riduce la concentrazione citoplasmatica del GMP ciclico 506

Terzo stadio: in seguito alla riduzione della concentrazione del GMP ciclico l'accesso dei canali ionici attivati dal GMPc si chiude e tale chiusura iperpolarizza i fotorecettori 508

I fotorecettori si adattano con lentezza alle variazioni dell'intensità della luce 508

SCHEDA 26.1 *La corrente al buio* 509

Le cellule gangliari sono i neuroni di uscita della retina 509

SCHEDA 26.2 *Calcio e adattamento alla luce* 510

I campi recettivi delle cellule gangliari retiniche hanno un centro e una periferia che rispondono alla luce in maniera antagonista 510

Le cellule gangliari retiniche sono specializzate per mettere in evidenza i contrasti di luminosità e i mutamenti rapidi delle immagini visive 511

I diversi tipi di cellule gangliari sono specializzati per l'analisi di particolari aspetti dell'immagine visiva 513

SCHEDA 26.3 *L'antagonismo centro-periferia dei campi recettivi delle cellule bipolari* 514

I segnali provenienti dai fotorecettori sono ritrasmessi alle cellule gangliari attraverso una rete di interneuroni 514

Le cellule bipolari trasmettono i segnali provenienti dai coni attraverso vie dirette o indirette 514

Anche le cellule bipolari hanno campi recettivi nei quali il centro ha proprietà antagoniste rispetto alla periferia 516

Le cellule bipolari delle diverse classi stabiliscono connessioni eccitatorie con le cellule gangliari appartenenti alle rispettive classi 516

Una visione d'insieme 516

LETTURE SCELTE 517

BIBLIOGRAFIA 517

27 Le vie visive centrali 518

Robert H. Wurtz Eric R. Kandel

Le immagini retiniche sono invertite rispetto a quelle del campo visivo 518

La retina proietta a tre diverse regioni sottocorticali 520

Il collicolo superiore controlla i movimenti saccadici dell'occhio 521

L'area pretettale del mesencefalo controlla i riflessi pupillari 521

Il corpo genicolato laterale è la principale stazione di ritrasmissione delle informazioni afferenti destinate alla corteccia visiva 523

Le vie magnocellulare e parvicellulare trasmettono informazioni di natura diversa alla corteccia visiva 524

La corteccia visiva primaria organizza le semplici afferenze retiniche in blocchi elementari dai quali vengono poi costruite le immagini visive 526

Le cellule semplici e le cellule complesse decompongono i contorni delle immagini visive in brevi segmenti rettilinei di diverso orientamento 527

L'elaborazione di alcune caratteristiche delle immagini visive viene eseguita mediante una progressiva convergenza delle afferenze su cellule sempre più complesse della corteccia visiva 529

La corteccia visiva primaria è organizzata in moduli funzionali 531

I neuroni che hanno campi recettivi simili sono organizzati in colonne 531

Le diverse proprietà di una regione del campo visivo sono rappresentate in ipercolonne 534

Le diverse unità colonnari stabiliscono connessioni orizzontali reciproche 537

Le lesioni della via retino-genicolo-corticale determinano lacune caratteristiche del campo visivo 539

Una visione d'insieme 539

LETTURE SCELTE 540

BIBLIOGRAFIA 540

28 La percezione del movimento, del senso della profondità e delle forme 542

Robert H. Wurtz Eric R. Kandel

Le vie parvicellulare e magnocellulare si continuano nelle cortecce extrastriate in due vie di elaborazione distinte 542

Il movimento delle immagini nel campo visivo viene analizzato essenzialmente nella via dorsale che va a terminare nella corteccia parietale 546

Il movimento è rappresentato nell'area mediotemporale (MT) 546

SCHEDA 28.1 *Il flusso ottico* 547

Le cellule di MT risolvono il problema dell'apertura 547

Le lesioni di MT alterano selettivamente la valutazione del movimento 549

La percezione del movimento viene alterata dalle lesioni e dalla microstimolazione di MT 550

La visione tridimensionale dipende da elementi monoculari di valutazione della profondità di campo e dalla disparità binoculare 552

Gli elementi monoculari sono in grado di creare il senso della profondità di campo per le lunghe distanze 552

Gli elementi stereoscopici creano il senso della profondità di campo per le brevi distanze 553

La corteccia visiva primaria è la prima sede in cui le informazioni provenienti dai due occhi vengono analizzate congiuntamente 554

Gli esperimenti fatti con stereogrammi di punti disposti a caso dimostrano che la stereopsi è una facoltà visiva separata dalla percezione delle forme 555

Il riconoscimento degli oggetti dipende dalla via ventrale che va a terminare nella corteccia inferotemporale 556

Le cellule di V2 rispondono sia a sagome reali che a sagome illusorie 557

Le cellule di V4 rispondono alle forme 557

Il riconoscimento delle facce e di altre forme complesse ha luogo nella corteccia inferotemporale 558

Il processo dell'attenzione visiva facilita la coordinazione fra le diverse vie deputate alla visione 559

Il problema del collegamento nel sistema visivo 560

SCHEDA 28.2 *Corteccia parietale e movimento* 561

Una visione d'insieme 563

LETTURE SCELTE 563

BIBLIOGRAFIA 564

29 La visione dei colori 566

Peter Lennie

La visione dei colori mette in evidenza le proprietà delle superfici 567

Per distinguere i colori sono necessari almeno due tipi di fotorecettori dotati di diversa sensibilità spettrale 567

Nella retina umana sono presenti tre sistemi di coni sensibili a parti diverse dello spettro visibile 569

SCHEDA 29.1 *I pigmenti dei coni* 570

Nelle vie visive, i segnali provenienti dai coni vengono trasformati fin dai primi stadi di analisi 571

Nella corteccia visiva primaria ha luogo una nuova trasformazione dei segnali relativi ai colori 574

Nella corteccia sono presenti più di tre canali cromatici diversi 574

Nella corteccia visiva primaria non vi sono neuroni sensibili ad un colore particolare 575

I segnali relativi ai colori sono convogliati alla corteccia temporale 576

La cecità per i colori può essere congenita o acquisita 577

Esistono diverse forme di anomalie congenite 577

I disturbi acquisiti insorgono in conseguenza di malattie o di lesioni 579

Una visione d'insieme 579

SCHEDA 29.2 *Una vita senza colori: Il caso del pittore che non vede i colori* 580

LETTURE SCELTE 582

BIBLIOGRAFIA 582

30 La funzione uditiva 583

A.J. Hudspeth

L'orecchio comprende tre parti funzionalmente distinte 584

Orecchio esterno 584

Orecchio medio 584

Orecchio interno 585

La funzione uditiva ha inizio con la concentrazione dell'energia sonora da parte dell'orecchio 585

Anatomia funzionale della coclea 586

La membrana basilare funge da analizzatore meccanico delle frequenze acustiche 586

L'organo del Corti è il sito della coclea dove avviene la trasduzione meccanoelettrica 590

L'energia sonora viene amplificata meccanicamente nella coclea 592

Elaborazione nervosa delle informazioni uditive 594

Le cellule ciliate della coclea sono innervate da cellule gangliari 594

Le fibre del nervo cocleare codificano sia la frequenza che l'intensità dei suoni 594

L'analisi del suono prende inizio nei nuclei cocleari 596

I nuclei di ritrasmissione del tronco dell'encefalo localizzano la provenienza dei suoni 598

 ISBN 88-408-1256-3

Le informazioni uditive vengono analizzate in numerose aree della corteccia cerebrale 601

La perdita sensoriale dell'udito è un disturbo assai diffuso cui è spesso possibile porre rimedio 603

Una visione d'insieme 605

LETTURE SCELTE 605

BIBLIOGRAFIA 605

31 La trasduzione sensoriale nell'orecchio 607

A.J. Hudspeth

Le cellule ciliate trasformano l'energia meccanica in segnali elettrici 608

La trasduzione meccanoelettrica prende inizio con la deflessione dei fascetti di ciglia delle cellule sensoriali 608

L'energia meccanica fa aprire e chiudere direttamente i canali ionici connessi con i processi di trasduzione 610

La trasduzione meccanoelettrica è un fenomeno rapido 612

La sensibilità delle cellule ciliate dipende dalla loro capacità di rispondere tempestivamente agli stimoli 612

Le cellule ciliate si adattano agli stimoli protratti nel tempo 612

Le cellule ciliate sono sintonizzate per frequenze stimolanti specifiche 613

La trasmissione sinaptica che origina dalle cellule ciliate viene innescata da potenziali di recettore di bassa ampiezza 615

Una visione d'insieme 617

LETTURE SCELTE 617

BIBLIOGRAFIA 617

32 I sensi chimici: olfatto e gusto 618

Linda B. Buck

Gli odori vengono identificati dai neuroni sensoriali olfattivi 619

I diversi odoranti stimolano neuroni olfattivi diversi 619

La possibilità di discriminare una vasta gamma di odori è resa possibile dalla grande varietà dei recettori olfattivi 620

L'interazione fra odoranti e i rispettivi recettori attiva un sistema di secondo messaggero che determina la depolarizzazione dei neuroni sensitivi 621

I diversi neuroni olfattivi esprimono recettori olfattivi diversi 622

Nelle diverse zone del bulbo olfattivo sono codificate informazioni olfattive diverse 623

Le informazioni olfattive vengono trasmesse direttamente dal bulbo olfattivo al neocortex attraverso il talamo 625

I feromoni sono messaggeri chimici specie-specifici 625

Le informazioni relative ai feromoni sono trasmesse dall'organo vomeronasale 626

La trasduzione sensoriale che ha luogo nell'organo vomeronasale è diversa da quella che avviene nell'epitelio olfattivo 627

L'acuità olfattiva nell'Uomo varia da soggetto a soggetto 627

Nei vertebrati l'elaborazione delle informazioni chemosensitive comporta l'uso di meccanismi diversi da quelli impiegati dagli invertebrati 627

Gli stimoli gustativi vengono identificati dalle cellule gustative del cavo orale 628

Le cellule gustative sono raccolte nei bottoni gustativi 628

Le quattro qualità del gusto sono mediate da una serie di meccanismi diversi 629

Le informazioni gustative sono trasmesse alla corteccia attraverso il talamo 633

Le diverse sensazioni gustative dipendono da variazioni del tipo di attività presente nella popolazione delle fibre afferenti 635

Le sensazioni dei diversi sapori sono il risultato di particolari combinazioni di afferenze gustative, olfattive e somatosensitive 635

Una visione d'insieme 636

LETTURE SCELTE 637

BIBLIOGRAFIA 637

PARTE VI

Il movimento 639

33 L'organizzazione del movimento 643

Claude Ghez John Krakauer

I sistemi motori generano movimenti riflessi, ritmici e volontari 644

I movimenti riflessi e ritmici dipendono da schemi stereotipati di contrazioni muscolari 644

I movimenti volontari sono diretti ad uno scopo e la loro accuratezza aumenta con la pratica attraverso meccanismi a feed-back e meccanismi anticipatori 646

I movimenti volontari sono regolati da principi di natura psicofisica 648

I movimenti volontari possiedono alcune caratteristiche invarianti e sono generati da programmi motori 649

Il tempo di reazione varia in funzione della quantità di informazioni che vengono elaborate 651

Nei movimenti volontari la velocità è inversamente correlata con la precisione 652

I sistemi motori sono organizzati in maniera gerarchica 653

Il midollo spinale, il tronco dell'encefalo e il proencefalo contengono circuiti motori progressivamente più complessi 653

▶ SCHEDA 33.1 *Elaborazione in parallelo del movimento* 654

Il cervelletto e i nuclei della base influenzano i sistemi motori della corteccia cerebrale e del tronco dell'encefalo 656

Le lesioni delle vie motorie producono segni positivi e negativi 656

Il movimento viene eseguito dai motoneuroni spinali 657

Il tronco dell'encefalo modula l'azione dei circuiti spinali 658

La corteccia cerebrale modula l'azione dei motoneuroni del tronco dell'encefalo e del midollo spinale 659

La corteccia cerebrale agisce sui motoneuroni sia direttamente che indirettamente 659

La corteccia cerebrale agisce sui motoneuroni del tronco dell'encefalo attraverso il tratto corticobulbare 661

La corteccia motrice è influenzata da segnali afferenti corticali e sottocorticali 662

Una visione d'insieme 662

LETTURE SCELTE 663

BIBLIOGRAFIA 663

34 Le unità motrici e l'azione dei muscoli 664

Gerald E. Loeb Claude Ghez

I motoneuroni trasmettono alle fibre muscolari i comandi motori 665

Il dispositivo contrattile delle fibre muscolari è costituito dai sarcomeri e dai ponti trasversali 666

I sarcomeri sono composti da filamenti spessi e sottili parzialmente sovrapposti 666

La forza contrattile viene prodotta dai ponti trasversali 668

Le componenti non contrattili delle fibre muscolari danno stabilità agli elementi contrattili 668

La forza contrattile dipende dal livello di attivazione di ciascuna fibra muscolare, oltre che dalla sua lunghezza e dalla sua velocità di contrazione 670

La formazione dei ponti trasversali dipende dalla disponibilità di calcio ioni 670

Il numero di ponti trasversali dipende dal grado di sovrapposizione fra i filamenti di actina e di miosina 671

La forza prodotta dai ponti trasversali dipende dalla velocità di accorciamento del sarcomero 672

L'attivazione ripetuta del muscolo determina la comparsa della fatica 673

Nei muscoli esistono tre tipi di unità motrici che differiscono fra di loro per velocità, forza di contrazione ed affaticabilità 673

Le unità motrici vengono reclutate secondo un ordine prestabilito 673

Le risposte dei motoneuroni ai segnali afferenti sinaptici dipendono dalle loro proprietà elettriche 676

La forza di contrazione dipende dal numero di motoneuroni reclutati e dalla loro frequenza di scarica 677

I movimenti vengono prodotti dall'azione coordinata di molti muscoli che agiscono a livello delle articolazioni scheletriche 677

I muscoli agiscono in modo diverso a livello delle singole articolazioni 677

Le variazioni rapide del momento di forza di un'articolazione richiedono l'attivazione sequenziale dei muscoli agonisti ed antagonisti 678

Per vincere la forza d'inerzia è necessario l'impiego di forza muscolare 679

La forza muscolare può essere utilizzata per conferire rigidezza alle articolazioni 679

I muscoli agiscono a livello di più articolazioni 680

Una visione d'insieme 683

LETTURE SCELTE 683

BIBLIOGRAFIA 683

35 I processi patologici delle unità motrici 685

Lewis P. Rowland

Le sindromi neurogeniche vengono distinte da quelle miopatiche mediante criteri clinici e di laboratorio 686

Gli esami clinici sono essenziali per distinguere le forme neurogeniche da quelle miopatiche 686

Anche gli esami di laboratorio contribuiscono alla formulazione della diagnosi 687

Le malattie che colpiscono i motoneuroni possono essere acute o croniche 690

Le alterazioni dei motoneuroni non interessano i neuroni sensitivi 690

Le fascicolazioni e le fibrillazioni sono manifestazioni caratteristiche delle alterazioni dei motoneuroni 691

Anche le malattie dei nervi periferici possono essere acute o croniche 691

Le neuropatie sono caratterizzate da segni e sintomi positivi e negativi 692

I processi di demielinizzazione determinano una riduzione della velocità di conduzione 693

Le malattie che interessano il muscolo scheletrico possono essere ereditarie o acquisite 694

Le distrofie muscolari sono le miopatie ereditarie più comuni 694

La dermatomiosite è un tipico esempio di miopatia acquisita 695

Nelle miopatie le paresi non sono sempre dovute a perdita di fibre muscolari 695

ISBN 88-408-1256-3

La genetica molecolare ha chiarito la natura dei processi fisiologici e patologici che determinano la comparsa delle sindromi neurogeniche e miopatiche 695

Nella distrofia muscolare di Duchenne manca la proteina di membrana distrofina 697

La distrofia muscolare con distrofina normale e la distrofia muscolare degli arti e dei cingoli sono associate a mutazioni dei geni per i sarcoglicani 697

In alcune neuropatie periferiche ereditarie sono alterate le proteine della mielina 698

Una visione d'insieme 699

LETTURE SCELTE 700

BIBLIOGRAFIA 700

36 I riflessi spinali 702

Keir Pearson James Gordon

I riflessi sono caratterizzati da grande adattabilità e controllano i movimenti in modo tale da orientarli verso uno scopo 703

I riflessi spinali generano contrazioni coordinate di gruppi muscolari 704

I riflessi di origine cutanea producono movimenti complessi che assolvono funzioni di natura protettiva e posturale 704

▶ SCHEDA 36.1 *I fusi neuromuscolari* 706

Il riflesso da stiramento si oppone all'allungamento del muscolo 707

▶ SCHEDA 36.2 *Attivazione selettiva delle fibre sensitive del muscolo* 708

Reti neuronali del midollo spinale contribuiscono all'integrazione delle risposte riflesse orientandole verso scopi specifici 709

Il riflesso da stiramento è mediato da una via monosinaptica 709

I muscoli che agiscono su un'articolazione vengono coordinati da interneuroni inibitori 709

▶ SCHEDA 36.3 *Gli organi tendinei del Golgi* 711

L'organizzazione di tipo divergente delle vie riflesse permette l'amplificazione dei segnali d'ingresso e la coordinazione della contrazione di gruppi di muscoli 711

La convergenza di segnali d'ingresso diversi sugli interneuroni aumenta la flessibilità delle risposte riflesse 712

I comandi motori generati dal sistema nervoso centrale possono modificare la trasmissione dei segnali lungo le vie riflesse spinali 713

L'intensità dei riflessi spinali è regolata da meccanismi tonici e dinamici 713

I motoneuroni gamma regolano la sensibilità dei fusi neuromuscolari 713

I riflessi propriocettivi svolgono un importante ruolo funzionale nella regolazione dei movimenti volontari ed automatici 716

I riflessi che interessano i muscoli degli arti sono mediati da vie spinali e sovraspinali 716

I riflessi da stiramento rinforzano i comandi motori centrali 717

Le lesioni del sistema nervoso centrale provocano alterazioni caratteristiche delle risposte riflesse e del tono muscolare 718

▶ SCHEDA 36.4 *Il riflesso di Hoffmann* 719

▶ SCHEDA 36.5 *Segni sensitivi e motori delle lesioni del midollo spinale* 720

L'interruzione delle vie discendenti dirette al midollo spinale provoca frequentemente spasticità 720

Nell'Uomo dopo la sezione del midollo spinale compare una condizione temporanea di shock spinale cui fa seguito una condizione di iperreflessia 723

Una visione d'insieme 723

LETTURE SCELTE 723

BIBLIOGRAFIA 724

37 La locomozione 725

Keir Pearson James Gordon

▶ SCHEDA 37.1 *Preparati sperimentali utilizzati per lo studio del controllo nervoso del cammino* 726

Per camminare occorre eseguire una complessa sequenza di contrazioni muscolari 728

Nei mammiferi lo schema motorio del cammino viene generato a livello spinale 730

Reti neuronali del midollo spinale generano attività ritmiche alternate nei muscoli flessori ed estensori 730

▶ SCHEDA 37.2 *I generatori centrali di schemi motori* 732

Il sistema del midollo spinale che genera l'attività ritmica è in grado di dare origine a schemi motori complessi 732

Gli schemi del cammino vengono regolati da segnali afferenti provenienti dagli arti in movimento 734

Le caratteristiche temporali e l'ampiezza degli schemi del cammino vengono regolati da segnali propriocettivi 734

I segnali afferenti provenienti dalla cute permettono di superare gli ostacoli inattesi che si incontrano durante il cammino 738

Per iniziare il cammino e per controllarne l'adattamento alle condizioni ambientali sono necessari segnali ritrasmessi dalle vie discendenti 738

I segnali ritrasmessi dalle vie discendenti del tronco dell'encefalo danno l'avvio al cammino e ne controllano la velocità 739

I segnali discendenti che danno l'avvio alla locomozione vengono ritrasmessi attraverso la via reticolospinale 740

Quando il cammino viene guidato dalla vista la corteccia motrice interviene per conferire precisione ai movimenti che compongono il passo 741

Il cervelletto controlla l'accuratezza degli schemi locomotori regolando le caratteristiche temporali e l'intensità dei segnali discendenti 741

Anche nel cammino dell'Uomo potrebbero essere implicati generatori spinali di schemi motori 741

Una visione d'insieme 742

LETTURE SCELTE 743

BIBLIOGRAFIA 743

38 Il movimento volontario 744

John Krakauer Claude Ghez

Il movimento volontario viene organizzato a livello della corteccia cerebrale 746

La corteccia motrice primaria controlla le caratteristiche elementari del movimento 746

Le aree corticali premotorie proiettano alla corteccia motrice primaria e al midollo spinale 748

Ogni area motoria corticale riceve afferenze corticali e sottocorticali specifiche 748

L'organizzazione somatotopica della corteccia motrice è plastica 749

Le fibre del tratto corticospinale influenzano i motoneuroni spinali attraverso connessioni dirette ed indirette 751

La corteccia motrice primaria provvede all'esecuzione dei movimenti e li adegua alle diverse condizioni ambientali 752

L'attività dei singoli neuroni della corteccia motrice primaria è correlata con la forza muscolare 752

La direzione del movimento viene codificata da popolazioni di neuroni corticali 754

SCHEDA 38.1 *Facilitazione dell'attività muscolare ad opera dei potenziali d'azione corticali* 755

In particolari condizioni i neuroni della corteccia motrice primaria possono venir attivati direttamente dalla stimolazione periferica 756

I singoli movimenti delle dita vengono controllati dall'attività di popolazioni di neuroni corticali 757

Ogni area premotoria codifica aspetti diversi del piano motorio 759

Le aree motrici supplementare e pre-supplementare svolgono un importante ruolo funzionale nell'apprendimento di sequenze di movimenti distinti 760

Le aree premotorie laterali contribuiscono alla scelta delle azioni da eseguire e alle rispettive trasformazioni sensitivo-motorie 763

I movimenti di raggiungimento e di prensione sono mediati da circuiti parieto-premotori diversi 764

Una visione d'insieme 766

LETTURE SCELTE 767

BIBLIOGRAFIA 767

39 Il controllo dello sguardo 770

Michael E. Goldberg

Sei sistemi neuronali di controllo mantengono la fovea sul bersaglio visivo 771

Un sistema di fissazione attiva mantiene gli occhi su un bersaglio visivo stazionario 772

Il sistema del movimento saccadico indirizza la fovea verso oggetti che suscitano interesse 772

Il sistema del movimento lento di inseguimento provvede a mantenere sulla fovea l'immagine degli oggetti in movimento 773

Il sistema del movimento di vergenza allinea gli occhi per consentire la fissazione degli oggetti a seconda della loro distanza dall'osservatore 773

Il globo oculare viene fatto ruotare da sei muscoli 774

I movimenti dell'occhio fanno ruotare il globo oculare all'interno dell'orbita 774

La muscolatura estrinseca dell'occhio è formata da tre coppie complementari di muscoli 774

I muscoli estrinseci dell'occhio sono controllati da tre nervi cranici 775

I motoneuroni dei muscoli estrinseci degli occhi segnalano la posizione degli occhi e la velocità del loro movimento 776

I circuiti motori che controllano i movimenti saccadici si trovano nel tronco dell'encefalo 777

I saccadici orizzontali vengono generati a livello della formazione reticolare pontina 778

I saccadici verticali vengono generati a livello della formazione reticolare mesencefalica 780

I pazienti con lesioni del tronco dell'encefalo presentano deficit caratteristici della motilità oculare 780

I movimenti saccadici sono controllati dalla corteccia cerebrale 780

Il collicolo superiore integra informazioni visive e motorie e ritrasmette segnali oculomotori al tronco dell'encefalo 780

La regione rostrale del collicolo superiore facilita la fissazione visiva 782

I nuclei della base inibiscono il collicolo superiore 782

La corteccia parietale controlla l'attenzione visiva 782

I campi oculari frontali inviano al collicolo superiore segnali specifici sul movimento oculare 782

Il controllo dei saccadici può essere modificato con l'esperienza 784

Il movimento lento di inseguimento, il movimento di vergenza e la direzione dello sguardo sono controllati da sistemi diversi 784

Per l'esecuzione dei movimenti lenti di inseguimento è necessario l'intervento della corteccia cerebrale, del cervelletto e del ponte 784

 ISBN 88-408-1256-3

Il movimento di vergenza è organizzato a livello del mesencefalo 785

La direzione dello sguardo viene modificata da movimenti del capo e degli occhi 785

Una visione d'insieme 786

LETTURE SCELTE 787

BIBLIOGRAFIA 787

40 Il sistema vestibolare 790

Michael E. Goldberg A.J. Hudspeth

Il labirinto vestibolare contiene cinque organi recettoriali 791

Le cellule ciliate trasducono stimoli meccanici in potenziali di recettore 791

Il nervo vestibolare trasmette le informazioni sensoriali provenienti dagli organi vestibolari 792

L'utricolo ed il sacculo rilevano accelerazioni lineari 792

I canali semicircolari rilevano accelerazioni angolari 793

La maggior parte dei movimenti agisce da stimolo complesso per i recettori vestibolari 795

La sindrome di Menière interessa il labirinto vestibolare 796

I riflessi vestibolari stabilizzano gli occhi ed il corpo quando si muove il capo 796

I riflessi vestibolo-oculari compensano i movimenti del capo 797

Il nistagmo vestibolare riposiziona gli occhi durante rotazioni prolungate del capo 798

I riflessi otolitici compensano il movimento lineare e le deviazioni del capo rispetto alla direzione della gravità 798

Il sistema optocinetico completa ed integra i riflessi vestibolo-oculari 798

I riflessi vestibolospinali sono importanti per il mantenimento della postura eretta 799

Le formazioni del sistema nervoso centrale con le quali è connesso l'apparato vestibolare integrano segnali vestibolari, visivi e motori 799

Il nervo vestibolare fornisce ai nuclei vestibolari informazioni sulla velocità del capo 799

Formazioni sottocorticali e corticali forniscono un contributo al riflesso optocinetico 801

Le proiezioni vestibolari alla corteccia cerebrale permettono la percezione della rotazione e dell'orientamento verticale del corpo 802

Una visione d'insieme 802

LETTURE SCELTE 803

BIBLIOGRAFIA 803

41 La postura 804

Geoffrey Melvill Jones

Postura ed equilibrio 805

Postura e movimento 805

I riaggiustamenti posturali debbono essere preceduti da movimenti che ne anticipano le conseguenze 806

Il controllo posturale si conforma alle esigenze richieste dai singoli atti comportamentali 807

L'adattamento del controllo posturale richiede l'integrità del cervelletto 809

L'adattamento del controllo posturale alla locomozione viene appreso con l'esperienza 809

Contributi vestibolari e cervicali 810

I riflessi vestibolari e cervicali sono sottoposti a controllo volontario 811

I riflessi vestibolospinali e cervicospinali cooperano nel mantenimento della stabilità della postura 811

Apprendimento motorio e controllo del riflesso vestibolo-oculare 813

Il cervelletto svolge un ruolo fondamentale nel processo di adattamento del riflesso vestibolo-oculare 816

La memorizzazione dell'apprendimento adattativo del riflesso vestibolo-oculare avviene probabilmente a livello del tronco dell'encefalo sotto il controllo del cervelletto 816

La visione 816

Correlati percettivi 818

Una visione d'insieme 818

LETTURE SCELTE 819

BIBLIOGRAFIA 819

42 Il cervelletto 821

Claude Ghez W. Thomas Thach

Nel cervelletto si distinguono tre regioni funzionalmente diverse 822

I circuiti cerebellari sono composti da un circuito principale eccitatorio e da un circuito collaterale inibitorio 823

I neuroni della corteccia cerebellare sono organizzati in tre strati 824

Le cellule del Purkinje ricevono segnali eccitatori da due sistemi di fibre afferenti e vengono inibite da tre tipi di interneuroni locali 824

Le fibre muscoidi e rampicanti codificano in modo diverso le informazioni periferiche e discendenti 827

L'attività delle fibre rampicanti produce effetti di lunga durata sull'efficacia sinaptica delle fibre parallele 828

Il vestibolo-cerebello regola l'equilibrio ed i movimenti oculari 829

Lo spino-cerebello regola i movimenti del corpo e degli arti 830

Le informazioni somatosensitive raggiungono lo spino-cerebello direttamente ed indirettamente attraverso le fibre muscoidi 830

Lo spino-cerebello contiene mappe sensitive 830

Lo spino-cerebello modula i sistemi motori discendenti del tronco dell'encefalo e della corteccia cerebrale 831

Per regolare i movimenti lo spino-cerebello utilizza meccanismi a feed-forward 832

Il cerebro-cerebello è implicato nel piano di esecuzione dei movimenti e nella valutazione delle informazioni sensoriali utili per le attività motorie 833

Il cerebro-cerebello fa parte di un circuito a feed-back interno di livello elevato preposto alla regolazione dei programmi motori corticali 833

Le lesioni del cerebro-cerebello alterano il piano di esecuzione dei movimenti ed aumentano i tempi di reazione 834

Il cerebro-cerebello ha anche funzioni puramente cognitive 835

Il cervelletto prende parte all'apprendimento motorio 835

Le malattie cerebellari presentano sintomi e segni caratteristici 838

Una visione d'insieme 839

LETTURE SCELTE 839

BIBLIOGRAFIA 840

43 I nuclei della base 842

Mahlon R. Dehong

I nuclei della base comprendono quattro formazioni nervose 843

Lo striato riceve le afferenze ai nuclei della base ed è una formazione eterogenea sia dal punto di vista anatomico che da quello funzionale 844

Lo striato proietta ai nuclei da cui si originano le vie efferenti attraverso due vie, diretta ed indiretta 845

I nuclei della base sono le principali componenti di un gruppo di circuiti disposti in parallelo fra di loro che mettono in connessione il talamo e la corteccia cerebrale 846

Il circuito scheletromotorio comprende zone specifiche della corteccia cerebrale, dei nuclei della base e del talamo 847

Ricerche condotte mediante registrazioni da singoli neuroni hanno contribuito a chiarire direttamente il ruolo dei circuiti motori 847

Le ricerche sul circuito oculomotorio hanno fornito importanti indicazioni su come funziona il circuito scheletromotorio 850

Alcune forme di alterazione dei movimenti sono dovute a squilibri fra la via diretta e quella indiretta dei nuclei della base 850

L'iperattività della via indiretta è il principale fattore responsabile dei sintomi del morbo di Parkinson 851

Nel morbo di Parkinson la concentrazione della dopamina nei nuclei della base è ridotta 853

L'ipoattività della via indiretta è uno dei principali fattori responsabili delle forme patologiche ipercinetiche 853

Il morbo di Huntington è una forma patologica ipercinetica ereditaria 853

Il gene responsabile del morbo di Huntington è stato già identificato 854

All'insorgenza del morbo di Huntington contribuisce una necrosi neuronale indotta dal glutammato 855

I nuclei della base sono implicati anche in processi cognitivi, nella regolazione dell'umore ed in forme di comportamento non motorio 855

Una visione d'insieme 856

LETTURE SCELTE 856

BIBLIOGRAFIA 856

PARTE VII

Stato di vigilanza, emozioni e comportamento omeostatico 859

44 Il tronco dell'encefalo, il comportamento riflesso e i nervi cranici 863

Clifford B. Saper

I nervi cranici sono funzionalmente omologhi ai nervi spinali 864

I nervi cranici lasciano il cranio in gruppi e perciò le lesioni possono interessarne contemporaneamente più di uno 865

I nervi cranici mediano le funzioni sensitive e motorie della faccia e del capo ed alcune funzioni vegetative del corpo 866

I nuclei dei nervi cranici presentano la stessa organizzazione di base delle formazioni sensitive e motorie del midollo spinale 869

I nuclei sensitivi 870

I nuclei motori 872

L'organizzazione del tronco dell'encefalo differisce da quella del midollo spinale per due importanti aspetti 873

Aggregati di neuroni della formazione reticolare del tronco dell'encefalo coordinano riflessi e comportamenti semplici mediati dai nervi cranici 874

▶ SCHEDA 44.1 *Determinazione della sede delle lesioni del tronco dell'encefalo* 875

Una visione d'insieme 876

LETTURE SCELTE 877

BIBLIOGRAFIA 877

 ISBN 88-408-1256-3

45 Modulazione troncoencefalica delle sensazioni, dei movimenti e dello stato di coscienza 878

Clifford B. Saper

Nel tronco dell'encefalo i diversi gruppi di cellule dotate di proiezioni lunghe possono essere distinti a seconda dei neurotrasmettitori sintetizzati 878

L'attività delle vie sensitive e motorie viene modulata da proiezioni che dal tronco dell'encefalo discendono al midollo spinale 879

Il dolore viene modulato da proiezioni discendenti monoaminergiche 879

La postura, il cammino e il tono muscolare sono modulati da due tratti reticolospinali 879

▶ SCHEDA 45.1 *I principali sistemi modulatori cerebrali* 880

Lo stato di vigilanza e gli stati di coscienza vengono modulati da proiezioni ascendenti del tronco dell'encefalo 885

Lo stato di coscienza è in rapporto con l'attività globale della corteccia cerebrale 885

L'EEG è il risultato di due modalità di scarica dei neuroni talamici 886

Le lesioni di entrambi i rami del sistema ascendente di vigilanza possono determinare alterazioni dello stato di coscienza 888

Lesioni bilaterali del proencefalo possono provocare coma, uno stato vegetativo persistente o la comparsa di segni di morte cerebrale 888

Una visione d'insieme 889

Appendice: esame clinico del paziente in coma 889

Clinicamente gli stati di coscienza vengono valutati in base alla capacità di risposta dei pazienti agli stimoli ambientali 889

La perdita di coscienza può dipendere da fattori strutturali o da fattori di origine metabolica 890

Importanti indicazioni sulle cause che determinano il coma di origine strutturale vengono fornite dall'esame di quattro sistemi funzionali 891

Le terapie di pronto soccorso dei pazienti in coma possono salvare loro la vita 894

LETTURE SCELTE 896

BIBLIOGRAFIA 896

46 Gli accessi epilettici e l'epilessia 898

Gary L. Westbrook

La classificazione degli accessi epilettici e delle epilessie è importante per la definizione della loro patogenesi e per il loro trattamento 899

L'elettroencefalogramma deriva dall'attività di popolazioni di neuroni corticali 901

▶ SCHEDA 46.1 *La natura dell'EEG* 902

L'accesso epilettico parziale origina da un piccolo gruppo di neuroni detto focolaio dell'accesso epilettico 904

I neuroni dei focolai epilettici hanno un'attività particolare 905

▶ SCHEDA 46.2 *Preparati di fettine di tessuto cerebrale di Mammifero* 906

La sincronizzazione dell'attività neuronale si verifica perché viene meno l'inibizione laterale 907

Negli accessi epilettici la diffusione dell'attività neuronale avviene attraverso i normali circuiti corticali 908

▶ SCHEDA 46.3 *L'inibizione sinaptica a livello della corteccia cerebrale* 910

Gli accessi epilettici generalizzati si propagano attraverso circuiti talamocorticali 911

La possibilità di localizzare il focolaio dell'accesso epilettico è di fondamentale importanza per la terapia chirurgica dell'epilessia 913

Gli accessi epilettici prolungati possono provocare lesioni cerebrali 915

Gli accessi convulsivi ripetitivi (status epilepticus) sono condizioni patologiche che richiedono interventi terapeutici urgenti 915

Alla base delle lesioni cerebrali indotte dagli accessi epilettici vi è una condizione di eccito-tossicità 915

▶ SCHEDA 46.4 *Trattamento chirurgico dell'epilessia del lobo temporale* 916

I fattori che conducono allo sviluppo della condizione epilettica sono ancora del tutto ignoti 918

Una visione d'insieme 921

LETTURE SCELTE 922

BIBLIOGRAFIA 922

47 Sonno e sogni 924

Allan Rechtshaffen Jerome Siegel

Il sonno segue un ritmo circadiano 925

Il sonno non è uniforme ma è organizzato in cicli che comprendono stadi non-REM e REM 925

Nel sonno non-REM si distinguono quattro stadi 925

Il sonno REM è una forma attiva di sonno 926

Lo stato di vigilanza ed il sonno sono mediati da sistemi neurali diversi 928

Il sonno non-REM viene regolato dall'interazione fra meccanismi che inducono il sonno e meccanismi che promuovono lo stato di vigilanza 928

Il sonno REM viene regolato principalmente da nuclei localizzati a livello della giunzione fra mesencefalo e ponte 929

Il sonno è influenzato da diverse sostanze endogene 931

I periodi di sonno variano nel corso della vita 931

Nel corso della filogenesi si sono verificate una serie di modificazioni nella strutturazione del sonno 932

Non è ancora chiaro quali siano le funzioni svolte dal sonno e dai sogni 932

Sono state avanzate teorie diverse sulla funzione del sonno 932

Una serie di recenti ricerche ha fatto progredire le nostre conoscenze in tema di sogni 933

Una visione d'insieme 935

LETTURE SCELTE 935

BIBLIOGRAFIA 935

48 Disturbi del sonno e della veglia 937

Thomas Roth Timothy Roehers

Varie forme patologiche sono caratterizzate da eccessiva sonnolenza 938

Uno dei sintomi più caratteristici della narcolessia è costituito da una sonnolenza che persiste per tutto il giorno 938

Nella sindrome di apnea ostruttiva del sonno è compromessa la respirazione 940

La sindrome del sonno cronicamente insufficiente è causata dall'incapacità di dormire in misura adeguata 943

L'insonnia può essere transitoria o persistente 943

L'insonnia è il sintomo più frequente di tutti i disturbi del sonno e della veglia 943

I disturbi del ritmo circadiano provocano insonnia 943

La sindrome di movimento periodico degli arti è una forma patologica primaria del sonno 944

Le parasonnie sono forme patologiche di risveglio dal sonno non-REM e dal sonno REM 945

La sindrome di disturbo comportamentale del sonno REM è caratterizzata da violente agitazioni motorie durante le quali il soggetto sembra recitare il proprio sogno 945

I risvegli improvvisi dal sonno non-REM provocano diverse forme di comportamenti patologici 947

Una visione d'insieme 947

LETTURE SCELTE 948

BIBLIOGRAFIA 948

49 Il sistema nervoso autonomo e l'ipotalamo 950

Susan D. Iversen Leslie L. Iversen Clifford B. Saper

Il sistema nervoso autonomo è un sistema sensitivo e motorio viscerale in larga misura involontario 950

Ciascuna delle tre sezioni del sistema nervoso autonomo ha un'organizzazione anatomica caratteristica 952

I motoneuroni del sistema nervoso autonomo sono situati al di fuori del sistema nervoso centrale 952

Le vie ortosimpatiche inviano segnali efferenti dal midollo spinale toraco-lombare a gangli disposti lateralmente al midollo spinale 952

Le vie parasimpatiche inviano segnali efferenti dai nuclei del tronco dell'encefalo e dal midollo spinale sacrale a gangli periferici situati in vari organi 953

Il sistema nervoso enterico è in larga misura autonomo 953

I segnali afferenti evocano numerosi riflessi viscerali 955

▶ SCHEDA 49.1 *Isolamento del primo messaggero chimico* 956

I riflessi mediati dal sistema nervoso autonomo generano risposte viscerali che possono essere sia rapide che lente 956

I neuroni del sistema nervoso autonomo utilizzano diversi tipi di neurotrasmettitori 959

A livello gangliare la trasmissione sinaptica avviene attraverso potenziali sinaptici che possono essere sia rapidi che lenti 959

La noradrenalina e l'acetilcolina sono i neurotrasmettitori più diffusi del sistema nervoso autonomo 960

L'ATP e l'adenosina esercitano azioni extracellulari molto efficaci 960

I neuroni del sistema nervoso autonomo contengono un gran numero di neuropeptidi 960

Le funzioni del sistema nervoso autonomo sono coordinate da una rete di neuroni del sistema nervoso centrale 961

L'ipotalamo coordina le funzioni del sistema nervoso autonomo e del sistema endocrino con il comportamento 963

L'ipotalamo contiene gruppi specializzati di neuroni che formano nuclei distinti 964

L'ipotalamo controlla il sistema endocrino 967

I neuroni magnocellulari secernono ossitocina e vasopressina direttamente nell'ipofisi posteriore 967

I neuroni parvicellulari secernono peptidi che regolano la liberazione degli ormoni dell'ipofisi anteriore 967

Una visione d'insieme 969

LETTURE SCELTE 969

BIBLIOGRAFIA 970

50 Stati emozionali e sentimenti 971

Susan D. Iversen Leslie L. Iversen Clifford B. Saper

Le componenti periferiche delle emozioni preparano il corpo all'azione e comunicano i nostri stati emozionali alle altre persone 972

Una teoria delle emozioni per essere accettabile deve fornire una spiegazione delle relazioni intercorrenti fra stati cognitivi e stati fisiologici 972

Secondo la teoria di James-Lange le emozioni sono risposte cognitive ad informazioni provenienti dalla periferia 972

 ISBN 88-408-1256-3

La teoria di Cannon-Bard sottolinea l'importanza dell'ipotalamo e di altre formazioni sottocorticali nella mediazione sia degli aspetti cognitivi che di quelli periferici delle emozioni 973

Secondo la teoria di Schachter i sentimenti sono traduzioni cognitive di segnali periferici ambigui 974

Secondo la teoria della Arnold le risposte del sistema nervoso autonomo non sono una componente essenziale delle emozioni 974

L'ipotalamo coordina le espressioni periferiche delle emozioni 975

Le ricerche sulla rappresentazione corticale dei sentimenti si sono indirizzate verso il sistema limbico 975

L'amigdala è la parte del sistema limbico più specificatamente implicata nell'esperienza emozionale 977

Le risposte emozionali apprese con l'esperienza vengono elaborate a livello dell'amigdala 979

L'amigdala è probabilmente implicata sia nella risposta agli stimoli che destano piacere che a quelli che incutono paura 981

L'amigdala media sia le manifestazioni di carattere vegetativo che accompagnano le emozioni che la percezione cosciente delle emozioni stesse 981

Anche le cortecce frontale, del cingolo e paraippocampica sono implicate nelle emozioni 982

L'ippocampo ha soltanto un ruolo indiretto nelle emozioni 984

Una visione d'insieme 984

LETTURE SCELTE 985

BIBLIOGRAFIA 985

51 Stati motivazionali e stati di assuefazione 987

Irving Kupfermann Eric R. Kandel Susan D. Iversen

Gli stati impulsivi sono casi particolari di stati motivazionali semplici che seguono una logica interna analoga a quella dei sistemi servocontrollati 988

La regolazione della temperatura comporta l'integrazione di risposte del sistema nervoso autonomo, endocrine e scheletromotorie 989

Il comportamento nutritivo viene regolato da vari meccanismi 991

Nel controllo dell'assunzione di cibo sono implicati due meccanismi ipotalamici 991

L'assunzione di cibo viene controllata da segnali a breve e a lungo termine 993

Esiste un controllo genetico dell'assunzione di cibo 994

L'assunzione di liquidi viene regolata dall'osmolalità tessutale e dal volume del liquido intravascolare 995

I fattori che presiedono agli stati motivazionali sono diversi da quelli che regolano i fabbisogni tessutali 996

Limitazioni ecologiche 996

Meccanismi anticipatori 997

Fattori edonistici 997

La via dopaminergica mesolimbica, che è importante nel meccanismo del rinforzo, viene attivata anche da alcune sostanze che danno tossicodipendenza 997

I neuroni dopaminergici del sistema limbico sono implicati nell'attivazione comportamentale 997

▶ SCHEDA 51.1 *La tendenza incontrollabile all'assunzione di cocaina può venir risvegliata da elementi ambientali che richiamano alla mente situazioni nelle quali se ne è già fatto uso in passato* 998

Le sostanze che portano alla tossicodipendenza aumentano la liberazione cerebrale di dopamina 1000

Una visione d'insieme 1002

LETTURE SCELTE 1002

BIBLIOGRAFIA 1003

PARTE VIII

Lo sviluppo del sistema nervoso 1005

52 L'induzione e il modellamento del sistema nervoso 1009

Joshua R. Sanes Thomas M. Jessell

Tutto il sistema nervoso deriva dall'ectoderma 1010

La differenziazione delle cellule nervose viene controllata da segnali di natura induttiva 1012

La placca neurale viene indotta da segnali provenienti dal mesoderma adiacente 1012

L'induzione del sistema nervoso comporta l'inibizione di segnali proteici morfogenetici provenienti dall'osso 1013

La placca neurale viene modellata lungo il suo asse dorsoventrale da segnali provenienti da cellule adiacenti non nervose 1014

Il tubo neurale ventrale viene modellato dalla proteina sonic hedgehog secreta dalla notocorda e dalla lamina del pavimento 1015

Il tubo neurale dorsale viene modellato da proteine morfogenetiche dell'osso secrete dall'ectoderma epidermico e dalla lamina del tetto 1018

I segnali induttivi delle due metà del tubo neurale hanno in comune una particolare caratteristica 1019

Il piano organizzativo del tubo neurale lungo il suo asse dorsoventrale viene conservato per tutta la sua estensione rostrocaudale 1019

L'asse rostrocaudale del tubo neurale viene modellato in parecchi stadi 1020

I geni Hox organizzano il cervello posteriore in unità segmentali 1021

▶ SCHEDA 52.1 *Nei vertebrati e in* Drosophila *il piano organizzativo del corpo viene regolato da geni omeobox che si sono conservati nel corso dell'evoluzione naturale* 1022

Il cervello medio è organizzato da segnali provenienti da un centro organizzativo nervoso 1023

Nel corso del suo sviluppo il cervello anteriore viene suddiviso in diverse regioni lungo l'asse rostrocaudale 1024

La differenziazione regionale della corteccia cerebrale dipende dalle fibre afferenti oltre che da programmi intrinseci di differenziazione cellulare 1025

Una visione d'insieme 1028

LETTURE SCELTE 1028

BIBLIOGRAFIA 1028

53 Generazione e sopravvivenza delle cellule nervose 1030

Thomas M. Jessell Joshua R. Sanes

Le basi molecolari della generazione dei neuroni sono simili in tutte le specie animali 1030

Il destino delle cellule neuronali e gliali è controllato da segnali locali 1035

La differenziazione delle cellule della cresta neurale in neuroni e cellule gliali è diretta da fattori secreti dalle cellule 1036

Anche la differenziazione delle cellule gliali del sistema nervoso centrale è controllata da fattori diffusibili 1037

Il destino dei neuroni della corteccia cerebrale dei mammiferi dipende dall'epoca in cui avviene la differenziazione cellulare 1038

Il fenotipo del neurotrasmettitore di ciascun neurone è controllato da segnali provenienti dalle cellule bersaglio 1040

Anche la sopravvivenza dei neuroni è regolata da segnali provenienti dalle cellule bersaglio 1043

▶ SCHEDA 53.1 *La scoperta del fattore di accrescimento nervoso* 1044

Le cellule bersaglio secernono diversi fattori neurotrofici 1045

L'eliminazione di fattori neurotrofici e dei loro recettori provoca la morte delle cellule 1046

Nei neuroni la privazione di fattori neurotrofici attiva un programma di morte cellulare 1047

Una visione d'insieme 1049

LETTURE SCELTE 1050

BIBLIOGRAFIA 1050

54 La guida degli assoni ai loro bersagli 1052

Joshua R. Sanes Thomas M. Jessell

Gli assoni vengono guidati ai loro bersagli da specifici segnali molecolari 1052

Gli assoni raggiungono le loro destinazioni attraverso una serie di fasi distinte 1055

Gli assoni retinici reagiscono a segnali presenti nell'ambiente che attraversano per raggiungere i loro bersagli 1055

Per raggiungere i muscoli gli assoni dei motoneuroni crescono decorrendo nei nervi periferici 1058

L'ambiente circostante fornisce una complessa serie di comandi all'assone in via di accrescimento 1058

Il cono di accrescimento è una formazione sensori-motoria che riconosce e risponde a segnali di guida 1059

I segnali che indicano la via da seguire agiscono in modi diversi 1063

Le integrine dei coni di accrescimento interagiscono con le laminine della matrice extracellulare 1063

Anche le molecole che mediano l'adesione fra le cellule promuovono l'accrescimento dei neuriti 1063

Le netrine sono fattori che esercitano un'attrazione di natura chimica 1067

Le efrine e le semaforine guidano i coni di accrescimento fornendo loro segnali inibitori 1070

Alcuni coni in via di accrescimento vengono attratti da fattori solubili mentre altri ne vengono respinti 1070

Molecole di famiglie diverse interagiscono fra di loro nella guida degli assoni verso le loro destinazioni 1070

Una visione d'insieme 1073

LETTURE SCELTE 1073

BIBLIOGRAFIA 1074

55 La formazione e la rigenerazione delle sinapsi 1076

Joshua R. Sanes Thomas M. Jessell

Lo sviluppo della giunzione neuromuscolare è organizzato da interazioni fra i motoneuroni e le fibre muscolari scheletriche 1078

La differenziazione della membrana della cellula muscolare postsinaptica è organizzata dall'assone motore 1080

L'aggregazione dei recettori per l'acetilcolina è innescata dall'agrina 1081

La sintesi dei recettori per l'acetilcolina viene stimolata dalla neuroregulina 1083

L'attività nervosa reprime la sintesi dei recettori per l'acetilcolina nelle aree non sinaptiche della membrana della cellula muscolare 1085

L'assone motore controlla parecchi aspetti della differenziazione della cellula muscolare postsinaptica 1087

La differenziazione delle terminazioni dell'assone motore è organizzata dalla fibra muscolare 1087

Dopo la nascita vengono eliminate molte giunzioni neuromuscolari che si erano formate nell'embrione 1089

 ISBN 88-408-1256-3

Le sinapsi centrali e le giunzioni neuromuscolari si sviluppano in modo simile 1090

Le terminazioni nervose centrali si sviluppano gradualmente e vanno incontro a processi di eliminazione 1090

Nelle sinapsi centrali i recettori per i neurotrasmettitori tendono ad aggregarsi 1091

La fessura sinaptica delle sinapsi centrali è diversa da quella della sinapsi neuromuscolare 1093

Il riconoscimento dei bersagli sinaptici è estremamente specifico 1093

Dopo la lesione di un nervo possono formarsi nuove connessioni nervose 1095

Le lesioni degli assoni si ripercuotono sia sui neuroni che sulle cellule circostanti 1096

Le capacità rigenerative del sistema nervoso periferico sono maggiori di quelle del sistema nervoso centrale 1099

A livello delle aree lesionate del sistema nervoso centrale la rigenerazione degli assoni può essere promossa da interventi terapeutici 1099

Per il ristabilimento delle funzioni occorre che abbia luogo la rigenerazione delle sinapsi 1101

Una visione d'insieme 1102

LETTURE SCELTE 1102

BIBLIOGRAFIA 1102

56 Esperienze sensoriali e regolazione fine delle connessioni sinaptiche 1104

Eric R. Kandel Thomas M. Jessell Joshua R. Sanes

Per lo sviluppo delle percezioni visive sono necessarie esperienze sensoriali 1104

Lo sviluppo dei circuiti corticali per la visione binoculare dipende dall'attività nervosa nel periodo postnatale 1107

Le colonne di dominanza oculare vengono organizzate dopo la nascita 1108

Le colonne di dominanza oculare vengono organizzate dal sincronismo dell'attività delle vie che prendono origine da ciascun occhio 1109

La segregazione delle afferenze retiniche a livello del talamo viene guidata dall'attività nervosa spontanea sincronizzata presente nella vita intrauterina 1112

L'attività presinaptica sincrona può provocare un aumento della liberazione di fattori neurotrofici da parte dei neuroni bersaglio 1113

Lo sviluppo delle colonne di orientamento può essere diretto dalle prime connessioni intracorticali che si formano nel corso dello sviluppo 1114

L'affinamento delle connessioni indotto dall'attività nervosa è una proprietà caratteristica di tutti i circuiti del sistema nervoso centrale 1115

Nello sviluppo del comportamento sociale esiste un periodo critico 1117

Una visione d'insieme 1118

LETTURE SCELTE 1118

BIBLIOGRAFIA 1119

57 La differenziazione sessuale del sistema nervoso 1120

Roger A. Gorski

La differenziazione sessuale del sistema riproduttivo è una caratteristica fondamentale dello sviluppo 1120

Lo sviluppo dei testicoli dipende da un fattore del testicolo 1120

La differenziazione sessuale dei genitali interni ed esterni dipende da ormoni prodotti dai testicoli 1121

Anche il cervello va incontro ad una differenziazione sessuale controllata da meccanismi ormonali 1123

Gli ormoni delle gonadi esercitano effetti permanenti sul sistema nervoso centrale in via di sviluppo ed effetti transitori sul cervello dell'adulto 1124

L'esposizione agli ormoni testicolari nel corso dello sviluppo provoca la comparsa di differenze legate al sesso a livello del sistema nervoso centrale 1125

L'estradiolo agisce da ormone mascolinizzante di molte caratteristiche cerebrali sessualmente dimorfiche 1126

Gli ormoni esercitano azioni diverse sullo sviluppo del sistema nervoso centrale 1127

L'estradiolo è in grado di impedire la morte cellulare per apoptosi nel nucleo sessualmente dimorfico dell'area preottica 1127

Gli ormoni delle gonadi possono indurre morte cellulare per apoptosi nel nucleo periventricolare anterolaterale 1128

L'azione del testosterone sui muscoli periferici può impedire la morte dei neuroni del nucleo spinale del muscolo bulbo-cavernoso 1128

Le modificazioni della struttura cerebrale indotte dagli ormoni non si manifestano solo nel corso dello sviluppo 1129

Alcune forme di comportamento sono controllate da differenze cerebrali specifiche legate al sesso 1129

Ipotetiche basi genetiche ed anatomiche dell'omosessualità 1132

Una visione d'insieme 1134

LETTURE SCELTE 1134

BIBLIOGRAFIA 1134

58 Invecchiamento cerebrale e demenza di tipo Alzheimer 1137

Donald L. Price

Sono state avanzate molte ipotesi circa i processi molecolari che determinano l'invecchiamento cerebrale 1137

L'invecchiamento si accompagna a modificazioni funzionali e strutturali del cervello 1138

Esistono numerosi tipi di demenza senile 1139

Il morbo di Alzheimer è caratterizzato da numerose alterazioni strutturali del tessuto cerebrale 1141

Nel morbo di Alzheimer si osservano diverse alterazioni del citoscheletro dei neuroni 1142

La presenza di depositi di sostanza amiloide è uno dei segni caratteristici del morbo di Alzheimer 1142

Sono stati identificati diversi fattori genetici di rischio per il morbo di Alzheimer 1143

Alcune mutazioni accentuano il rischio di una comparsa precoce del morbo di Alzheimer 1143

Alcuni alleli genici accentuano il rischio di una comparsa tardiva del morbo di Alzheimer 1145

Esistono modelli animali che permettono di approfondire le nostre conoscenze dei meccanismi molecolari che provocano questa malattia 1146

Il trattamento del morbo di Alzheimer è oggi puramente sintomatico 1146

Una visione d'insieme 1147

LETTURE SCELTE 1147

BIBLIOGRAFIA 1148

PARTE IX

Il linguaggio, il pensiero, l'umore, l'apprendimento e la memoria 1151

59 Il linguaggio e le afasie 1155

Nina F. Dronkers Steven Pinker Antonio R. Damasio

Per linguaggio s'intende la capacità di codificare le idee in segnali. Il linguaggio deve esser tenuto distinto dal pensiero, dal saper leggere e scrivere e dalla capacità di espressione 1155

Il linguaggio ha una struttura universale 1156

I bambini sviluppano spontaneamente linguaggi complessi 1158

Il linguaggio viene appreso e la capacità di apprenderlo è innata 1158

Gli altri animali sembrano privi di uno strumento analogo al linguaggio umano, ma il linguaggio stesso può essersi evoluto attraverso una selezione di tipo darwiniano 1159

Le ricerche sulle afasie hanno portato alla scoperta di aree cerebrali specifiche correlate con il linguaggio 1161

L'afasia di Broca consegue a vaste lesioni del lobo frontale 1163

I pazienti affetti da afasia di Broca incontrano difficoltà nella comprensione di frasi grammaticalmente complesse 1163

L'afasia di Wernicke consegue alla lesione di strutture del lobo temporale sinistro 1166

L'afasia di conduzione consegue alla lesione di strutture che sono in rapporto con le principali aree cerebrali del linguaggio 1166

Le afasie transcorticali motorie e sensitive dipendono da lesioni di aree limitrofe a quelle di Broca e di Wernicke 1167

L'afasia globale è una combinazione delle afasie di Broca, di Wernicke e di conduzione 1167

Oltre alle aree classiche vi sono altre aree cerebrali che rivestono importanza per il linguaggio 1168

L'emisfero cerebrale destro è importante per l'espressività del linguaggio e per l'uso corretto del linguaggio corrente 1169

L'alessia e l'agrafia sono alterazioni acquisite che riguardano la lettura e la scrittura 1170

La dislessia dello sviluppo consiste nella difficoltà di apprendere a leggere 1171

Una visione d'insieme 1171

LETTURE SCELTE 1173

BIBLIOGRAFIA 1173

60 Turbe del pensiero e della volizione: la schizofrenia 1175

Eric R. Kandel

Le malattie mentali si possono diagnosticare in base ai criteri medici classici 1175

È assai probabile che sotto il nome di schizofrenia si nascondano diverse sindromi correlate fra loro 1177

▶ SCHEDA 60.1 *Neuroanatomia funzionale delle allucinazioni nella schizofrenia* 1178

Gli episodi psicotici sono preceduti da sintomi prodromici e seguiti da una sintomatologia residua 1179

La predisposizione genetica costituisce un fattore patogenetico importante 1180

In alcuni casi di schizofrenia sono presenti alterazioni anatomiche cerebrali molto evidenti 1182

Lo schema patogenetico più adeguato all'interpretazione della schizofrenia sembra essere un modello che comprende due stadi successivi 1183

Gli psicofarmaci attivi nella terapia della schizofrenia sono quelli che agiscono sul sistema dopaminergico 1184

Si ritiene oggi che i sintomi della schizofrenia siano in rapporto ad una alterazione della trasmissione sinaptica dopaminergica 1187

Un'esaltata attività sinaptica dopaminergica può essere uno dei fattori che determinano la comparsa della schizofrenia 1187

Nella schizofrenia sono implicate diverse componenti anatomiche del sistema dopaminergico 1188

Le alterazioni della trasmissione dopaminergica non giustificano tutti gli aspetti della schizofrenia 1190

Una visione d'insieme 1193

LETTURE SCELTE 1194

BIBLIOGRAFIA 1194

 ISBN 88-408-1256-3

61 Turbe dell'umore: la depressione, le forme maniacali e gli stati ansiosi 1196

Eric R. Kandel

Le principali turbe dell'umore possono essere unipolari o bipolari 1196

Con ogni probabilità le turbe depressive unipolari sono costituite da un gruppo di sindromi diverse 1197

Le turbe depressive bipolari (forme maniaco-depressive) si manifestano con crisi di euforia che si alternano a crisi depressive 1198

Alla base delle turbe dell'umore vi è una forte predisposizione genetica 1198

Le forme depressive unipolari e bipolari a base familiare potrebbero riflettere un'alterazione funzionale della regione sottogenicolata della corteccia frontale 1199

Esistono attualmente trattamenti efficaci sia per le forme depressive unipolari che per quelle maniaco-depressive 1199

I farmaci attivi nelle forme depressive agiscono sulle vie serotoninergiche e noradrenergiche 1201

Appare probabile che uno dei fattori patogenetici delle turbe dell'umore sia una trasmissione aminergica anormale 1202

Nelle depressioni unipolari sono presenti anche disturbi di natura neuroendocrina 1207

Si conoscono almeno quattro tipi principali di stati ansiosi 1208

Gli attacchi di timor panico sono brevi episodi di terrore 1208

Gli stress post-traumatici sono costituiti da tracce persistenti di ansia che insorgono in seguito ad episodi traumatici 1209

Gli stati ansiosi generalizzati sono caratterizzati da disturbi di lunga durata 1209

Nelle turbe ossessive incontrollabili il soggetto diviene preda di pensieri inopportuni che costituiscono una sorgente di ansia e di tendenze che il paziente non riesce a controllare 1210

Una visione d'insieme 1212

LETTURE SCELTE 1212

BIBLIOGRAFIA 1212

62 Apprendimento e memoria 1214

Eric R. Kandel Irving Kupfermann Susan D. Iversen

La memoria viene definita esplicita o implicita a seconda del modo con cui vengono conservate e richiamate le informazioni 1215

La distinzione della memoria esplicita da quella implicita è nata dallo studio delle lesioni delle aree associative limbiche del lobo temporale 1216

Le ricerche sugli animali da esperimento sono di grande utilità per lo studio della memoria 1218

La lesione di zone specifiche dell'ippocampo è sufficiente per menomare la conservazione della memoria esplicita 1220

La memoria esplicita viene conservata in aree associative diverse 1220

Le nozioni semantiche (relative alle cognizioni comuni) vengono conservate in maniera diffusa nel neocortex 1222

Le nozioni episodiche (autobiografiche) relative ai tempi ed ai luoghi sembrano interessare in particolar modo la corteccia prefrontale 1224

Le nozioni esplicite comportano almeno quattro processi diversi 1225

SCHEDA 62.1 *La trasformazione delle memorie esplicite* 1226

La memoria operativa è una memoria a breve termine necessaria per registrare e ricordare le nozioni della memoria esplicita 1226

La memoria implicita è custodita nei circuiti percettivi, motori e limbici 1227

La memoria implicita può essere non associativa o associativa 1227

Il condizionamento classico comporta l'associazione di due stimoli 1227

Il condizionamento operante comporta l'associazione di un particolare comportamento con un evento di rinforzo 1229

L'apprendimento associativo non è casuale ma è condizionato dalla struttura biologica di ciascun organismo 1230

Alcune forme di apprendimento implicito comportano l'intervento del cervelletto e dell'amigdala 1231

L'apprendimento di alcuni comportamenti richiede sia la memoria esplicita che quella implicita 1231

Sia la memoria esplicita che quella implicita sono conservate in stadi successivi 1232

Una visione d'insieme 1233

LETTURE SCELTE 1233

BIBLIOGRAFIA 1234

63 I meccanismi cellulari dell'apprendimento e le basi biologiche dell'individualità 1235

Eric R. Kandel

La conservazione a breve termine delle tracce di memoria implicita relative a forme semplici di apprendimento dipende da modificazioni di efficacia della trasmissione sinaptica 1236

L'abitudine comporta una depressione presinaptica della trasmissione degli impulsi che dipende dal livello dell'attività sinaptica 1236

La sensibilizzazione comporta una facilitazione presinaptica della trasmissione degli impulsi 1238

Il condizionamento classico comporta una facilitazione presinaptica della trasmissione degli impulsi che dipende sia dall'attività dell'elemento presinaptico che da quella dell'elemento postsinaptico 1240

Nella sensibilizzazione e nel condizionamento classico la conservazione a lungo termine delle tracce della memoria implicita comporta l'intervento della via AMPc-PKA-MAPK-CREB 1244

Le ricerche di biologia molecolare sulla sensibilizzazione di lunga durata hanno permesso di evidenziare il ruolo svolto dalla via dell'AMPc nella memoria a lungo termine 1244

Anche le ricerche genetiche sulla conservazione delle tracce di memoria implicita nel condizionamento classico sottolineano l'importanza della via AMPc-PKA-CREB 1247

Nei mammiferi la memoria esplicita dipende da processi di potenziamento a lungo termine che si svolgono nell'ippocampo 1248

Il potenziamento a lungo termine che ha luogo nella via delle fibre muscoidi ha carattere non associativo 1248

Il potenziamento a lungo termine che dipende dalle collaterali di Schaffer ha carattere associativo 1250

Il potenziamento a lungo termine ha una fase precoce transitoria ed una fase tardiva di consolidamento 1252

L'interferenza di fattori genetici con i meccanismi di potenziamento a lungo termine si riflette nelle proprietà delle cosiddette cellule di posizione dell'ippocampo 1254

▶ SCHEDA 63.1 *Knockout genetico mirato e regolazione dell'espressione transgenica* 1256

Il potenziamento associativo a lungo termine è della massima importanza per i processi della memoria spaziale 1260

Esiste un alfabeto molecolare della memoria? 1262

Le modificazioni delle mappe somatotopiche determinate dall'apprendimento sono in grado di influire sull'espressione biologica dell'individualità 1263

Le modificazione neurologiche che si accompagnano ai processi di apprendimento permettono di approfondire le nostre conoscenze sulle malattie psichiatriche 1263

Una visione d'insieme 1265

LETTURE SCELTE 1266

BIBLIOGRAFIA 1266

Appendici

A Il flusso delle correnti nei neuroni 1268

John Koester

Definizione dei parametri elettrici 1268

Differenza di potenziale (V o E) 1268

Corrente (I) 1268

Conduttanza (g) 1269

Capacità (C) 1269

Regole per l'analisi dei circuiti 1270

Conduttanza 1270

Corrente 1271

Capacità 1272

Differenza di potenziale 1272

Flusso delle correnti nei circuiti dotati di capacità 1273

Circuiti con capacità 1273

Circuiti con resistenze e capacità in serie 1274

Circuiti con resistenze e capacità in parallelo 1275

B Organizzazione ventricolare del liquido cerebrospinale: barriera emato-encefalica, edema cerebrale e idrocefalo 1276

John Laterra Gary W. Goldstein

La barriera emato-encefalica è dovuta alle particolari proprietà delle cellule endoteliali dei capillari cerebrali 1276

Anatomia della barriera emato-encefalica 1276

Selettività della barriera emato-encefalica 1277

Barriera emato-encefalica metabolica 1281

Alcune regioni cerebrali non posseggono barriera emato-encefalica 1281

L'espressione delle proprietà della barriera emato-encefalica viene indotta da segnali di origine nervosa 1281

Alterazioni della barriera emato-encefalica 1282

Il liquido cerebrospinale svolge diverse funzioni 1283

Il liquido cerebrospinale viene secreto dai plessi corioidei 1283

Nel corso di alcune malattie la composizione del liquido cerebrospinale può alterarsi 1284

L'aumento della pressione intracranica danneggia il sistema nervoso centrale 1286

L'edema cerebrale è caratterizzato da un aumento del volume cerebrale dovuto all'aumento del suo contenuto di acqua 1286

L'idrocefalo è dovuto ad un aumento di volume dei ventricoli cerebrali 1287

LETTURE SCELTE 1288

BIBLIOGRAFIA 1288

C La circolazione cerebrale 1289

John C.M. Brust

L'irrorazione ematica cerebrale può venir suddivisa in diversi territori arteriosi 1289

I vasi cerebrali danno risposte fisiologiche particolari 1291

L'apoplessia cerebrale è causata da alterazioni patologiche dei vasi sanguigni 1292

Le sindromi vascolari possono essere dovute ad occlusione, ad ipoperfusione o ad emorragia 1293

Infarto nel territorio dell'arteria cerebrale media 1293

ISBN 88-408-1256-3

Infarto nel territorio dell'arteria cerebrale anteriore 1295

Infarto nel territorio dell'arteria cerebrale posteriore 1295

Occlusione dell'arteria coroidea anteriore e delle arterie perforanti 1295

Occlusione dell'arteria carotide 1296

Il tronco dell'encefalo ed il cervelletto sono irrorati da rami delle arterie vertebrale e basilare 1296

Gli infarti che interessano prevalentemente strutture mediali e laterali del tronco dell'encefalo producono sindromi caratteristiche 1297

Le lesioni bilaterali del tronco dell'encefalo hanno effetti devastanti 1299

Alcuni infarti interessano solo il cervelletto 1299

Alcuni infarti interessano il midollo spinale 1299

L'ipoperfusione diffusa può provocare ischemia o infarto 1300

La demenza può essere provocata da malattie cerebrovascolari 1300

La rottura di microaneurismi provoca emorragie intraparenchimali 1301

La rottura di aneurismi sacculari provoca emorragie subaracnoidee 1302

L'apoplessia cerebrale altera le condizioni fisiologiche del sistema vascolare cerebrale 1303

LETTURE CONSIGLIATE 1303

D La coscienza e la neurobiologia del ventunesimo secolo 1304

James H. Schwartz

Le prime concezioni sulla coscienza erano dualistiche 1304

La concezione moderna della coscienza è nata nel diciannovesimo secolo 1304

L'idea moderna di coscienza è di natura materialistica 1305

È possibile trovare una spiegazione della coscienza? 1305

LETTURE SCELTE 1306

Tavole a colori 1307

Indice dei nomi 1379

Indice analitico 1381

Presentazione all'edizione italiana

È con vivo piacere che presentiamo al pubblico italiano la quarta edizione di questo ormai classico volume dei *Principi di Neuroscienze* elaborato coralmente da uno scelto gruppo di ricercatori e clinici eminenti, sotto la guida di una delle figure più rappresentative della neurobiologia mondiale quale è Eric Kandel. In questa edizione, infatti, prendono corpo e risultano sempre più vincenti alcune tematiche che hanno rappresentato il filo conduttore delle diverse edizioni di quest'opera e che costituiscono il legato dottrinale che Kandel si è assunto l'onere di trasmettere alla comunità dei ricercatori nel campo dello studio del sistema nervoso.

Infatti, quando, nel 1981, è apparsa la prima edizione di questo libro, la parola stessa di neuroscienze rappresentava poco più di un neologismo. Esistevano testi di neurologia, neurofisiologia, neuroanatomia, neuropsicologia, neurobiologia o neurofarmacologia nei quali lo studio del sistema nervoso veniva trattato facendo riferimento alle tecniche ed all'approccio tipico delle singole discipline ed è stato merito di Kandel quello di aver messo in luce il fondamentale valore aggiunto che scaturisce dall'approccio multidisciplinare di ogni problema. Oggi è perfino banale affermare che tale impostazione è risultata vincente e altamente produttiva. Ne è viva esemplificazione, in questa edizione del libro, l'insistenza con cui vengono richiamati i meccanismi genetici che stanno alla base delle proprietà dei neuroni e delle loro alterazioni. Ne è testimonianza l'enfasi con cui nella parte IX del libro si sottolineano i meccanismi con cui fattori nervosi di crescita e di induzione provvedono allo sviluppo del sistema nervoso secondo uno schema di programmazione che consente ad ogni neurone embrionale di raggiungere il proprio bersaglio superando ogni ostacolo e difficoltà di percorso. Ampio spazio viene anche dedicato alle tecniche avanzate di biotecnologia che hanno permesso un'estensione spettacolare delle nostre conoscenze sulla struttura molecolare dei neuroni e sulle sue implicazioni funzionali. Viene sottolineato efficacemente, a tal proposito, come sia proprio la conoscenza delle proprietà molecolari dei neuroni che ci consente oggi di interpretare la natura di certe manifestazioni del comportamento e di correggerne efficacemente talune deviazioni di interesse clinico.

Anche in questa nuova edizione del libro il *leitmotiv* che guida e pervade tutta l'opera è rappresentato dalla tesi, enunciata fin dal suo primo capitolo, che ogni comportamento, anche il più complesso, rappresenta il prodotto di una ben precisa attività neuronale e che, di conseguenza, ogni alterazione del comportamento, anche la più sottile, è dovuta ad una deviazione dell'attività dei neuroni che ad essa presiedono. A tale proposito va sottolineato che i progressi in questo campo sono stati in questi ultimi anni così profondi ed incisivi che l'impostazione *riduzionistica* dei processi cognitivi ha ormai conquistato i favori della maggioranza degli studiosi di neuroscienze. Di questi progressi cospicua è la testimonianza che si trova raccolta in questa ultima edizione del libro. Basti pensare all'avvento ed allo sviluppo dei recenti metodi di visualizzazione cerebrale *in vivo*, dei quali è presente un'ampia ed esauriente trattazione, per rendersi conto del salto qualitativo che lo studio dei processi cognitivi ha conosciuto in questi ultimi anni. L'analisi in tempo reale dell'attività nervosa ha spazzato via anche le ultime velleità comportamentistiche che asserivano l'impossibilità dello studio dei processi mentali. Oggi i metodi di visualizzazione delle strutture nervose *in vivo* consentono di mettere in evidenza quali siano le aree cerebrali e, entro certi limiti, anche i circuiti, implicati nella genesi e nella manifestazione di molti processi mentali e lo studio clinico di condizioni patologiche, come quelle delle negligenze sensoriali, delle afasie, e delle amnesie, aiuta non poco ad individuarne i ruoli funzionali. Tale appare oggi lo stato dell'arte che nell'ultima Appendice del libro (e importanti sviluppi di questo argomento si trovano anche nei capitoli 45-48) gli autori hanno avuto perfino l'ardire di affrontare con approccio riduzionistico quello che fino a ieri veniva considerato un argomento tabù per le neuroscienze: quello dei meccanismi nervosi che stanno alla base dello stato di coscienza!

In questa edizione l'impostazione biomedica del testo risulta ulteriormente accentuata ed è certo pertanto l'interesse che vi potranno trovare gli operatori dell'area medico-sanitaria, e in particolare tutti gli studenti del corso di laurea di medicina. Dato l'alto livello di aggiornamento che lo caratterizza, il volume interesserà sicura-

 ISBN 88-408-1256-3

mente anche i dottorandi di ricerca, gli specializzandi ed i medici impegnati nei diversi settori sanitari di carattere neurologico, farmacologico, psicologico e psichiatrico. A questo proposito va sottolineato che è aumentato in misura notevole il numero delle Schede dedicate a singoli argomenti di natura ed interesse specialistico. Ci pare che tale aumento possa andare incontro alle nuove necessità del sapere che nascono dalla espansione, dalla specializzazione e, in un certo senso, anche dalla capillarizzazione dei diversi settori delle neuroscienze. La riunione di tante nuove acquisizioni in singole Schede ha il vantaggio di non alterare la linearità dello svolgimento del libro, rispetto al quale esse sono poste in parallelo, mentre rappresenta una fonte di notizie in grado di andare incontro alle diverse esigenze. Ogni lettore potrà infatti trovare nel testo stimoli culturali appropriati per un ampliamento delle nozioni inerenti la propria disciplina specialistica.

Come sempre, infine, vorremmo pregare i colleghi che leggeranno questo libro di voler scusare gli errori e le inesattezze del testo, inevitabili, crediamo, in un'opera di tale complessità e saremo grati a chiunque avesse la cortesia di volerceli segnalare.

Virgilio Perri
Giuseppe Spidalieri

Nota all'edizione italiana

L'icona *che appare prima della didascalia di alcune figure indica che tali figure sono riprodotte a colori nell'inserto in fondo al volume.*

Prefazione

Il fine che le neuroscienze si prefiggono è quello di arrivare a comprendere le facoltà della mente e cioè i meccanismi attraverso i quali riusciamo a provare percezioni, ci muoviamo, pensiamo e siamo in grado di ricordare. Come nelle passate edizioni, anche in questa quarta edizione cercheremo di porre in risalto il fatto che il comportamento può venir studiato a livello di singole cellule nervose, cercando di rispondere a cinque quesiti di ordine generale: Come si sviluppa il sistema nervoso centrale? In che modo le cellule nervose comunicano fra loro? Mediante quali meccanismi sistemi di interconnessione diversi generano atti percettivi e motori differenti? Con quali meccanismi i segnali mediante i quali le cellule nervose si pongono in comunicazione fra di loro vengono modificati dall'esperienza? In che modo queste comunicazioni vengono alterate dai processi morbosi?

Quando nel 1981 è apparsa la prima edizione di questo libro, l'approccio a questi problemi poteva venir affrontato soltanto in termini di biologia generale. Tuttavia, quando è apparsa la terza edizione nel 1991, era già divenuto possibile affrontare con successo questi problemi direttamente a livello molecolare.

Negli otto anni intercorsi fra la terza edizione del libro e quella attuale, lo sviluppo della biologia molecolare ha continuato a spianare la strada all'analisi dei problemi neurobiologici. La biologia molecolare ha arricchito le nostre conoscenze sui canali ionici e sui recettori che rendono possibili le comunicazioni intercellulari. Oggi siamo infine riusciti a chiarire l'intera struttura molecolare di un canale ionico che ci ha fornito l'immagine tridimensionale del poro del canale stesso. Le analisi strutturali hanno altresì approfondito le nostre conoscenze e il nostro grado di comprensione sui recettori accoppiati a sistemi intracellulari di secondo messaggero e sul contributo fornito da questi sistemi alla modulazione delle risposte fisiologiche delle cellule nervose.

La biologia molecolare ha anche allargato notevolmente il nostro grado di comprensione sul modo con cui il cervello si sviluppa e con cui genera i diversi comportamenti. La caratterizzazione dei geni che codificano i fattori di crescita e i loro recettori, nonché le molecole regolatrici della trascrizione e quelle preposte all'adesione delle cellule e dei substrati, hanno trasformato lo studio dello sviluppo nervoso da quello di una disciplina meramente descrittiva all'analisi di una serie di processi meccanicistici. Abbiamo oggi iniziato a definire persino i meccanismi molecolari dello sviluppo che sono responsabili della strutturazione delle diverse cellule nervose in circuiti funzionali. Tali processi comprendono la specificazione del destino delle singole cellule, i loro processi di migrazione, la crescita degli assoni, il riconoscimento dei bersagli cellulari e la formazione delle sinapsi.

La capacità di produrre ceppi di animali geneticamente modificati ha infine permesso di porre in relazione i diversi geni con i processi di comunicazione intercellulare fra i neuroni e di rapportare queste caratteristiche al comportamento dei singoli individui. Questi esperimenti ci porranno in grado, nel prossimo futuro, di analizzare con successo le emozioni, le percezioni, l'apprendimento, la memoria e ogni altro processo cognitivo, sia a livello cellulare che a livello molecolare. La biologia molecolare ha reso possibile altresì la conoscenza della patogenesi di molte malattie che interessano le funzioni nervose, ivi comprese alcune malattie genetiche dalle conseguenze devastanti come le distrofie muscolari, il retinoblastoma, la neurofibromatosi, il morbo di Huntington e certe forme del morbo di Alzheimer.

Infine è stato ormai sequenziato l'intero genoma umano. A parte forse i traumi, tutte le forme morbose che interessano il sistema nervoso hanno qualche componente ereditaria. La conoscenza del genoma umano sta rendendo possibile l'identificazione dei geni che danno un contributo a ciascuna di queste malattie e di prevedere, di conseguenza, la suscettibilità individuale verso una particolare malattia. A lungo termine, l'identificazione di questi geni finirà con il trasformare radicalmente la pratica medica. Per questo noi vogliamo qui sottolineare con forza la nostra tesi, già enunciata fin dalla prima edizione di questo libro, che le sorti future della neurologia e della psichiatria dipenderanno dai progressi di biologia molecolare delle neuroscienze.

I progressi delle neuroscienze molecolari sono andati di pari passo con i progressi della nostra comprensione dei processi biologici delle funzioni mentali superiori. Le

 ISBN 88-408-1256-3

moderne ricerche sulla percezione visiva, sulle emozioni, le motivazioni, il pensiero, il linguaggio e la memoria devono molto alla collaborazione fra psicologia cognitiva e neuroscienze, collaborazione che ci porta al cuore delle più recenti neuroscienze cognitive. Non è passato lungo tempo da quando il solo fatto che un particolare aspetto del comportamento dovesse venir ascritto a un processo mentale non osservabile direttamente, come la pianificazione di un movimento o il ricordo di un evento, veniva ritenuto una ragione sufficiente perché quel problema venisse escluso dal novero di quelli da sottoporre ad analisi sperimentale. Oggi, abbiamo la possibilità di visualizzare le variazioni funzionali che intervengono a livello cerebrale durante l'attività mentale, sia essa normale o patologica, e ciò consente di studiare direttamente perfino i processi cognitivi più complessi. Non siamo più costretti ad inferire la natura delle funzioni mentali dai comportamenti osservabili. Di conseguenza, nei prossimi decenni, le neuroscienze avranno la possibilità di sviluppare le tecniche necessarie per affrontare il più profondo dei misteri biologici, vale a dire le basi biologiche della mente e dell'autocoscienza.

Nonostante la crescente complessità delle neuroscienze, ci siamo sforzati di scrivere una introduzione coerente allo studio del sistema nervoso rivolta ad una popolazione di studenti di scienze del comportamento, di biologia e di medicina. Pensiamo che oggi questo tipo di informazione sia ancora più necessario di quanto non lo fosse due decadi fa. Al giorno d'oggi la neurobiologia occupa un posto centrale nell'ambito della biologia ed è naturale pertanto che gli studenti di scienze biologiche desiderino acquisire una famigliarità sempre maggiore con le neuroscienze e che una massa crescente di studenti di psicologia si interessi alle basi biologiche su cui riposa il comportamento. Al contempo, i progressi delle neuroscienze forniscono un orientamento sempre più valido ai clinici, particolarmente per ciò che riguarda il trattamento delle turbe del comportamento. Crediamo, pertanto, che sia particolarmente importante mettere in luce i principi di base e i meccanismi principali che governano le funzioni del sistema nervoso senza perderci nei dettagli. Di conseguenza, questo libro contiene i lineamenti necessari per risvegliare l'interesse dello studente verso una serie di indirizzi particolari. Esso è tuttavia strutturato in modo che le digressioni che interessano argomenti specialistici non siano essenziali per capire i principi generali delle neuroscienze. A tale scopo anche le illustrazioni del libro sono state interamente ridisegnate per mettere a disposizione del lettore una serie di diagrammi accurati ma attraenti dal punto di vista tipografico, che lo mettano in grado di comprendere più facilmente i concetti fondamentali delle neuroscienze.

Con questa quarta edizione, la cui uscita si accompagna all'esordio di questo millennio, coltiviamo la speranza di riuscire a spronare la prossima generazione di studenti, di coloro che si avviano a lauree specialistiche o a quella in medicina, ad affrontare lo studio del comportamento con un approccio che unisca le sue dimensioni biologiche a quelle sociali. Fin dai tempi più antichi, la comprensione del comportamento umano è stato un problema di fondamentale importanza per ogni cultura avanzata. Nell'ingresso del tempio di Apollo in Delfi stava scolpito il famoso detto: "Conosci te stesso". Per noi lo studio della mente e dello stato di coscienza sta ad indicare il limite delle nostre conoscenze biologiche. Attraverso tutto questo libro cercheremo di dimostrare il concetto di base che ogni comportamento è espressione di un'attività nervosa e di esporre con chiarezza le possibilità di approfondimento del comportamento che oggi le neuroscienze consentono.

Eric R. Kandel
James H. Schwartz
Thomas M. Jessell

Autori e collaboratori

David G. Amaral, PhD
Professor, Department of Psychiatry, Center for Neuroscience, University of California, Davis

Allan I. Basbaum, PhD
Professor and Chair, Department of Anatomy, University of California, San Francisco; Member W.M. Keck Foundation Center for Integrative Neuroscience

John C.M. Brust, MD
Professor, Department of Neurology, Columbia University College of Physicians & Surgeons; Director of Neurology Service, Harlem Hospital

Linda B. Buck, PhD
Associate Professor, Department of Neurobiology, Harvard Medical School; Associate Investigator, Howard Hughes Medical Institute

Pietro De Camilli, MD
Professor and Chairman; Department of Cell Biology, Yale University Medical School

Antonio R. Damasio, MD, PhD
M.W. Van Allen Professor and Head, Department of Neurology, University of Iowa College of Medicine; Adjunct Professor Salk Institute for Biological Studies

Mahlon R. DeLong, MD
Professor and Chairman, Department of Neurology, Emory University School of Medicine

Nina F. Dronkers, PhD
Chief, Audiology and Speech Pathology VA Northern California Health Care System; Departments of Neurology and Linguistics, University of California, Davis

Richard S.J. Frackowiak, MD, DSc
Dean, Institute of Neurology, University College London; Chair, Wellcome Department of Cognitive Neurology; The National Hospital for Neurology & Neurosurgery, London

Esther P. Gardner, PhD
Professor, Department of Physiology and Neuroscience, New York University School of Medicine

Claude P.J. Ghez, MD
Professor, Department of Neurology and Department of Physiology and Cellular Biophysics; Center for Neurobiology and Behavior; Columbia University College of Physicians & Surgeons; New York State Psychiatric Institute

T. Conrad Gilliam, PhD
Professor, Department of Genetics and Development, Columbia University College of Physicians & Surgeons

Michael E. Goldberg, MD
Chief, Section of Neuro-opthalmological Mechanisms, Laboratory of Sensorimotor Research; National Eye Institute, National Institutes of Health

Gary W. Goldstein, MD
President, The Kennedy Krieger Research Institute; Professor, Neurology and Pediatrics, The Johns Hopkins University School of Medicine

James Gordon, EdD
Professor of Practice, Program Director, Physical Therapy, Graduate School of Health Sciences, New York Medical College

Roger A. Gorski, PhD
Professor, Department of Neurobiology, UCLA School of Medicine

A.J. Hudspeth, MD, PhD
Professor and Head, Laboratory of Sensory Neuroscience, Rockefeller University; Investigator, Howard Hughes Medical Institute

Leslie L. Iversen, PhD
Professor, Department of Pharmacology, Oxford University

Susan D. Iversen, PhD
Professor, Department of Experimental Psychology, Oxford University

Thomas M. Jessell, PhD
Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biophysics; Center for Neurobiology and Behavior; Investigator, The Howard Hughes Medical Institute, Columbia University College of Physicians & Surgeons

ISBN 88-408-1256-3

Eric R. Kandel, MD
University Professor, Departments of Biochemistry and Molecular Biophysics, Physiology and Cellular Biophysics, and Psychiatry; Center for Neurobiology and Behavior; Senior Investigator, The Howard Hughes Medical Institute, Columbia University College of Physicians & Surgeons

John Koester, PhD
Professor of Clinical Neurobiology and Behavior in Psychiatry; Acting Director, Center for Neurobiology and Behavior, New York State Psychiatric Institute, Columbia University College of Physicians & Surgeons

John Krakauer, MD
Assistant Professor, Department of Neurology, Columbia University College of Physicians & Surgeons

Irving Kupfermann, PhD
Professor, Department of Psychiatry and Department of Physiology and Cellular Biophysics, Center for Neurobiology and Behavior, Columbia University College of Physicians & Surgeons

John Laterra, MD, PhD
Associate Professor of Neurology, Oncology, and Neuroscience; The Kennedy Krieger Research Institute, Johns Hopkins University School of Medicine

Peter Lennie, PhD
Professor of Neural Science, Center for Neural Science, New York University

Gerald E. Loeb, MD
Professor, Department of Physiology, Member, MRC Group in Sensory-Motor Neuroscience, Queen's University, Canada

John H. Martin, PhD
Associate Professor, Department of Psychiatry; Center for Neurobiology and Behavior, Columbia University College of Physicians & Surgeons

Geoffrey Melvill Jones, MD
Professor, Department of Clinical Neurosciences, Faculty of Medicine, University of Calgary, Canada

Keir Pearson, PhD
Professor, Department of Physiology, University of Alberta

Steven Pinker, PhD
Professor, Department of Brain and Cognitive Sciences, Massachusetts Institute of Technology; Director, McDonnell-Pew Center for Cognitive Neuroscience

Donald L. Price, MD
Professor, Neuropathology Laboratory, The Johns Hopkins University School of Medicine

Allan Rechtshaffen, PhD
Professor Emeritus, Department of Psychiatry, and Department of Psychology, University of Chicago

Timothy Roehrs, PhD
Director of Research, Henry Ford Sleep Disorders Center

Thomas Roth, PhD
Director, Sleep Disorders and Research Center, Henry Ford Hospital; University of Michigan

Lewis P. Rowland, MD
Professor, Department of Neurology; Columbia University College of Physicians & Surgeons

Joshua R. Sanes, PhD
Professor, Department of Anatomy and Neurobiology; Washington University School of Medicine

Clifford B. Saper, MD, PhD
Professor and Chairman, Department of Neurology; Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School

James H. Schwartz, MD, PhD
Professor, Departments of Physiology and Cellular Biophysics, Neurology and Psychiatry, Center for Neurobiology and Behavior, Columbia University College of Physicians and Surgeons

Jerome M. Siegel, PhD
Professor of Psychiatry, UCLA Medical Center; Chief Neurobiology Research, Sepulveda VA Medical Center

Steven A. Siegelbaum, MD, PHD
Professor of Pharmacology, Center for Neurobiology and Behavior, Howard Hughes Medical Institute, Colombia University

Marc T. Tessier-Lavigne, PhD
Professor, Departments of Anatomy and of Biochemistry and Biophysics, University of California, San Francisco; Investigator, Howard Hughes Medical Institute

W. Thomas Thach, Jr., MD
Professor, Department of Anatomy and Neurobiology, Washington University School of Medicine

Gary L. Westbrook, MD
Senior Scientist and Professor of Neurology, Vollum Institute, Oregon Health Sciences University

Robert H. Wurtz, PhD
Chief, Laboratory of Sensorimotor Research, National Eye Institute; National Institutes of Health

Ringraziamenti

Abbiamo avuto nuovamente la fortuna di poter disporre dell'assistenza editoriale creativa di Howard Beckman, che ha letto parecchie versioni del libro esigendo sempre chiarezza espositiva e logica nelle argomentazioni. Siamo particolarmente in debito di riconoscenza a Sarah Mack che ha ripensato l'intera composizione delle figure convertendola nella nuova versione a colori. La sua straordinaria capacità di introspezione scientifica le ha consentito di sviluppare diagrammi ed illustrazioni particolarmente chiari. In questo compito le è stata di grande aiuto la collega Jane Dodd che ha rivisto l'intero programma delle figure, sia dal punto di vista artistico che da quello scientifico.

Dobbiamo molto anche a Seta Izmirly che si è assunto il compito particolarmente impegnativo di coordinare tutta l'edizione del libro alla Columbia University, come già fece il suo predecessore. Ringraziamo Harriet Ayers e Millie Pellan che hanno provveduto a riprodurre le molte versioni del manoscritto; Veronica Winder e Theodore Moallem che hanno controllato le voci bibliografiche; Charles Lam, che è stato di grande aiuto per la realizzazione delle illustrazioni; Lalita Hedge che ha ottenuto le autorizzazioni necessarie per la riproduzione delle figure e Judy Cuddihy che ha curato l'indice analitico. Siamo anche grati ad Amanda Suver e Harriet Lebowitz che hanno curato lo sviluppo editoriale e ad Eve Siegel, esperta di artistica editoriale, che si è prodigata per la realizzazione di questa edizione. Vorremmo infine ringraziare John Butler per la sua continua ed accurata assistenza per tutte le attività necessarie alla realizzazione di questa quarta edizione.

Molti colleghi hanno avuto la compiacenza di dare un apporto critico a singole parti del manoscritto. Siamo particolarmente grati a John H. Martin per averci aiutato, ancora una volta, con i disegni anatomici. Ringraziamo inoltre i seguenti colleghi per le loro osservazioni costruttive su vari capitoli: George Aghajanian, Roger Bannister, Robert Barchi, Cornelia Bargmann, Samuel Barondes, Elizabeth Bates, Dennis Baylor, Ursula Bellugi, Michael V.L. Bennett, Louis Caplan, Dennis Choi, Patricia Churchland, Bernard Cohen, Barry Connors, W. Maxwell Cowan, Hanna Damasio, Michael Davis, Vincent Ferrera, Hans Christian Fibinger, Mark Fishman, Jeff Friedman, Joacquin M. Fuster, Daniel Gardner, Charles Gilbert, Mirchell Glickstein, Corey Goodman, Jack Gorman, Robert Griggs, Kristen Harris, Allan Hobson, Steven Hyman, Kenneth Johnson, Edward Jones, John Kalaska, Maria Karayiorgou, Frederic Kass, Doreen Kimura, Donald Klein, Arnold Kriegstein, Robert LaMotte, Peretz Lavie, Joseph LeDoux, Alan Light, Rodolfo Llinas, Shawn Lockery, John Mann, Eve Marder, C.D. Marsden, Richard Masland, John Maunsell, Robert McCarley, David McCormick, Chris Miller, George Miller, Adrian Morrison, Thomas Nagel, William Newsome, Roger Nicoll, Donata Oertel, Richard Palmiter, Michael Posner, V.S. Ramachandran, Elliott Ross, John R. Searle, Dennis Selkoe, Carla Shatz, David Sparks, Robert Spitzer, Mircea Steriade, Peter Sterling, Larry Swanson, Paula Tallal, Endel Tulving, Daniel Weinberger, and Michael Young.

Simboli e unità di misura

Simboli

C Capacità (misurata in farad).

C_{in} Capacità totale di ingresso di una cellula.

c_m Capacità di un elemento cilindrico della membrana, espressa per unità di lunghezza.

C_m Capacità specifica della membrana espressa per unità di area (misurata in $F \cdot cm^{-2}$).

E Potenziale di equilibrio (o potenziale di Nernst) di una specie ionica, p. es. E_{Na}, o potenziale di inversione di una corrente ai capi di un canale ionico.

F Costante di Faraday ($9{,}65 \cdot 10^4$ coulomb per mole).

G Conduttanza (misurata in siemens).

g Conduttanza di una popolazione di canali ionici di una o più specie ioniche, p. es. g_{Na}.

g_l Conduttanza passiva (di fondo); conduttanza totale di una popolazione di canali ionici passivi (di fondo).

I Corrente (misurata in ampère). Flusso di cariche nell'unità di tempo, $\Delta Q/\Delta t$. La legge di Ohm, $I = V \cdot G$, afferma che la corrente che passa attraverso un conduttore (G) è direttamente proporzionale alla differenza di potenziale (V) presente ai suoi capi.

I_c Corrente capacitiva; corrente che tende a far variare la distribuzione delle cariche presenti ai capi del doppio strato lipidico di una membrana.

I_i Corrente ionica; corrente resistiva che passa attraverso i canali ionici.

I_l Corrente passiva; corrente che passa attraverso una popolazione di canali passivi.

I_m Corrente totale che attraversa la membrana cellulare.

i Corrente che passa attraverso un singolo canale ionico.

Q Eccedenza di cariche positive o negative presenti su ciascuna delle armature di un condensatore (misurata in coulomb).

R Costante dei gas ($1{,}99$ cal. $\cdot\ ^\circ K^{-1} \cdot mol^{-1}$).

R Resistenza (misurata in ohm). È il reciproco della conduttanza, $1/G$.

R_{in} Resistenza totale di ingresso di una cellula.

R_m Resistenza specifica di un'area di membrana di superficie unitaria (misurata in $\Omega \cdot cm^2$).

r Resistenza di un singolo canale ionico.

r_a Resistenza assiale del citoplasma di un assone, espressa per unità di lunghezza (misurata in Ω/cm).

r_m Resistenza della membrana espressa per unità di lunghezza (misurata in $\Omega \cdot cm$).

V_m Potenziale di membrana, $V_m = Q/C_{in}$ (misurato in volt).

V_r Potenziale di membrana di riposo.

V_t Potenziale di membrana soglia al di sopra del quale il neurone dà origine a un potenziale d'azione.

V_{in} Potenziale presente sulla superficie interna della membrana.

V_e Potenziale presente sulla superficie esterna della membrana.

Z Valenza.

γ Conduttanza di un singolo canale ionico, p. es. γ_{Na}.

λ Costante di spazio della membrana (i valori tipici variano fra 0,1 e 1,0 mm). $\lambda = \sqrt{r_m/r_a}$.

τ Costante di tempo della membrana; è il prodotto della resistenza della membrana per la sua capacità (i valori tipici variano fra 1 e 20 ms): $\tau = R_m \cdot C_m$.

Unità di misura

A Ampère, unità di misura di corrente elettrica (unità base SI). Un ampère di corrente rappresenta il flusso di 1 coulomb di cariche al secondo.

Å Ångström, unità di misura di lunghezza (10^{-10} m, unità non SI).

C Coulomb, unità di misura di quantità di elettricità o carica elettrica (espressa come unità base SI: $s \cdot A$).

F Farad, unità di misura di capacità (espressa come unità base SI: $m^2 \cdot kg^{-1} \cdot s^4 \cdot A^2$).

Hz Hertz, unità di misura di frequenza (espressa in s^{-1}).

M Molare, misura di concentrazione di una sostanza in soluzione (moli di soluto disciolte per litro di soluzione).

mol Mole, misura di quantità di sostanza (unità base SI).

p.m. Peso molecolare.

S Siemens, unità di misura di conduttanza (espressa come unità base SI: $m^{-2} \cdot kg^{-1} \cdot s^3 \cdot A^2$).

V Volt, unità di misura di potenziale elettrico o forza elettromotrice (espressa come unità base SI: $m^2 \cdot kg \cdot s^{-3} \cdot A^{-1}$). Un volt è l'energia necessaria per muovere un coulomb su una distanza di un metro contro la forza di 1 newton. I potenziali cellulari stanno nell'ambito dei millivolt (mV).

Ω Ohm, unità di misura di resistenza elettrica (espressa come unità base SI: $m^2 \cdot kg \cdot s^{-3} \cdot A^{-2}$).

Parte I

Parte I

Capitolo 1 **Cervello e comportamento**

Capitolo 2 **Cellule nervose e comportamento**

Capitolo 3 **Geni e comportamento**

PAGINA PRECEDENTE

Le pitture preistoriche rinvenute nelle grotte rappresentano la prima opera che porta la firma dell'Uomo. Pittura paleolitica rinvenuta nella grotta di Chauvet, nella regione francese dell'Ardèche, che rappresenta il negativo dell'impronta di una mano umana. Le pitture delle grotte, scoperte in Francia ed in Spagna nelle zone confinanti di queste due nazioni, rappresentano soprattutto scene di animali: bisonti, renne, cavalli, cervi, buoi, rinoceronti e mammouth. Anche se non conosciamo con certezza lo scopo di queste pitture, si ritiene che esse avessero un ruolo nel corso di riti magici o religiosi, per propiziare una buona caccia. Le impronte della mano compaiono o come immagini negative, come nella figura, o come immagini positive e sono, comunque, sempre di color rosso. Anche se il significato resta incerto, è suggestivo pensare che queste mani che risalgono a più di 30.000 anni fa siano la prima testimonianza del raggiungimento di una matura capacità cognitiva da parte dell'Uomo. (Riprodotta per concessione di Chauvet J.-M., Deschamps E.B., Hilare C. 1996. Da: *Chauvet, Dawn of Art: The Chauvet Cave*, p. 120. New York; Harry N. Abrams, Incorporated).

I Neurobiologia del comportamento

Il compito delle neuroscienze è quello di far luce sulla natura dei processi mentali che ci consentono di percepire, di agire, di apprendere e ricordare. In che modo può il cervello dare origine alla spiccata individualità che caratterizza le azioni dell'Uomo? Questi processi sono confinati in particolari regioni del sistema nervoso o rappresentano una proprietà globale che procede dall'intera struttura nervosa? E se i diversi processi mentali sono localizzati in singole regioni cerebrali, quali possono essere le proprietà che pongono in relazione le caratteristiche anatomiche e fisiologiche di una certa regione con i meccanismi specifici che essa pone in opera nell'elaborazione di queste funzioni mentali superiori? E per approfondire meglio questi rapporti è meglio condurre un esame globale della regione stessa o analizzare il comportamento delle sue singole cellule?

E, ancora, fino a che punto i processi mentali sono cablati rigidamente nella struttura architettonica cerebrale? Qual è il contributo che l'eredità genetica fornisce al comportamento? Con che meccanismi l'espressione genica viene regolata dai processi dello sviluppo e dell'apprendimento? In che modo riusciamo a far tesoro delle esperienze pregresse modificando il criterio con cui giudichiamo gli eventi successivi? In questo libro tenteremo di dar qualche risposta a questi interrogativi. Così facendo, cercheremo anche di illustrare in che modo le moderne neuroscienze tentino di mettere in relazione il mondo delle molecole con quello della mente, illustrando, per esempio, quali siano i rapporti che legano le proteine da cui dipende l'attività neuronale all'espressione di complessi processi mentali.

Oggi è possibile mettere in relazione le modificazioni dinamiche cui vanno incontro le molecole delle singole cellule nervose con la rappresentazione cerebrale delle sensazioni percettive o degli atti motori e stabilire un nesso fra gli stati mentali interiori ed i comportamenti che ne conseguono. Le nuove tecniche di visualizzazione cerebrale ci permettono anche di osservare direttamente il cervello in azione e di identificare le aree cerebrali specifiche che promuovono il corso di particolari pensieri e sentimenti.

Nella prima parte di questo libro prenderemo in esame in che misura le singole funzioni mentali possano venir localizzate in specifiche regioni cerebrali. Cercheremo anche di precisare fino a che punto è possibile considerare un comportamento come espressione delle proprietà e delle connessioni di particolari cellule nervose localizzate in determinate regioni cerebrali.

Il cervello umano è costituito da una rete che comprende più di 100 miliardi di singoli neuroni reciprocamente connessi. Tale rete è coordinata in sistemi che riescono a ricostruire in modo coerente le percezioni del mondo esterno, a rivolgere l'attenzione verso particolari oggetti e a controllare il complesso apparato tramite il quale si esplicano le attività motorie. Il primo passo per comprendere la natura dei

processi mentali sarà perciò quello di capire in che modo i neuroni sono organizzati in particolari vie di comunicazione tramite i meccanismi della trasmissione sinaptica. Uno dei principi di fondo che cercheremo di sviluppare in questo libro riguarda il modo con cui le connessioni sinaptiche specifiche che si sono andate formando nel corso dello sviluppo siano alla base delle percezioni, delle azioni, delle emozioni e dell'apprendimento. In questo contesto sarà necessario anche distinguere quali siano i contributi del comportamento che dipendono da processi innati (genetici) e quali dipendano invece dall'ambiente che ci circonda. Sarà necessario comprendere, in particolare, in che modo i geni diano il proprio contributo al comportamento. Ovviamente, non è il comportamento che è innato, ciò che è innato è il DNA. Ma i geni codificano le proteine che sono importanti per lo sviluppo e per la regolazione dei circuiti nervosi che stanno alla base del comportamento. L'ambiente comincia poi ad esercitare la propria influenza fin dalla vita uterina e diventa un fattore di importanza primaria dopo la nascita.

Le moderne neuroscienze costituiscono la sintesi conclusiva della biologia molecolare, della neurofisiologia, dell'anatomia, dell'embriologia, della biologia cellulare e della psicologia. Le neuroscienze e la ricerca clinica hanno oggi dato corpo all'idea, proposta per primo da Ippocrate più di duemila anni fa, che per studiare con profitto la mente sia necessario cominciare con lo studio del cervello. La psicologia cognitiva e la teoria della psicoanalisi hanno sottolineato con forza la diversità e la complessità delle esperienze mentali dell'Uomo. Entrambe queste discipline riconoscono l'importanza dei fattori genetici e di quelli acquisiti con l'apprendimento nel determinismo dei nostri comportamenti. Mettendo in risalto la struttura funzionale della mente e le nostre rappresentazioni interiori, la psicoanalisi ha costituito la sorgente dalla quale è nata la moderna psicologia cognitiva, quella stessa psicologia che è riuscita a cogliere la logica che sta alla base delle operazioni mentali e delle rappresentazioni interiori. La psicologia cognitiva sperimentale e la psicoterapia clinica trovano oggi un valido appoggio nelle recenti scoperte della neurobiologia cellulare del comportamento. Il compito che ci aspetta per gli anni a venire è quello di continuare a sviluppare una psicologia che, pur sempre occupandosi dei problemi della genesi delle rappresentazioni interne mediante la psicodinamica e l'analisi degli stati mentali soggettivi, sia però sempre più strettamente radicata nelle scienze neurologiche sperimentali.

1 Cervello e comportamento

- **Sono stati proposti due modi alternativi di concepire le relazioni esistenti fra cervello e comportamento**
- **Il cervello possiede regioni funzionalmente distinte**
- **Le funzioni cognitive sono localizzate a livello della corteccia cerebrale**
- **Anche i tratti affettivi e i diversi aspetti della personalità hanno localizzazioni anatomiche**
- **I processi mentali sono rappresentati nel cervello dalla somma delle operazioni elementari eseguite dai rispettivi circuiti nervosi**

Probabilmente l'ultima frontiera della scienza, la sua sfida finale, consiste nella comprensione delle basi biologiche su cui si posano lo stato di coscienza ed i processi mentali che ci mettono in grado di percepire, di agire, di apprendere e di ricordare. Negli ultimi due decenni, è stato raggiunto un considerevole livello di unitarietà nella visione dei problemi biologici. La conoscenza delle tecniche di sequenziazione dei geni e la capacità di risalire alle sequenze aminoacidiche, partendo dalle proteine codificate dai geni, hanno messo in evidenza una somiglianza imprevista fra le proteine del sistema nervoso e quelle appartenenti alle altre parti dell'organismo. È stato perciò possibile delineare un piano unitario delle funzioni cellulari che riunisce concettualmente in un unico schema tutta la biologia cellulare ivi compresa la neurobiologia cellulare. Il passaggio successivo e, se vogliamo, ancor più stimolante di questo processo di unificazione della biologia, e che cercheremo di delineare in questo libro, è rappresentato dall'unificazione delle ricerche sul comportamento, vale a dire degli studi sui processi mentali, con quelle che riguardano le neuroscienze, e cioè i meccanismi del funzionamento cerebrale. Sarà quest'ultimo passaggio quello che ci permetterà infine di affrontare in modo scientificamente unitario lo studio del comportamento.

Il principio informatore di questo processo di unificazione è la consapevolezza che ogni comportamento rappresenta il risultato di una funzione cerebrale. Ciò che noi chiamiamo "mente" altro non è che una serie di operazioni eseguite dal cervello. Le attività cerebrali non comprendono perciò soltanto comportamenti motori relativamente semplici come camminare o mangiare, ma anche tutte le complesse attività cognitive, che noi tendiamo a mettere in relazione con comportamenti essenzialmente umani, come il pensare, il parlare e, al limite, con il creare un'opera d'arte. Da ciò discende perciò il corollario che tutti i disturbi del comportamento che caratterizzano le malattie psichiatriche, siano essi disturbi affettivi (dei sentimenti) o della sfera cognitiva (del pensiero), rappresentano alterazioni delle funzioni cerebrali.

È compito delle neuroscienze quello di spiegare il comportamento in termini di attività cerebrali; di spiegare cioè in che modo milioni di singole cellule nervose operino nel cervello per determinare la comparsa di comportamenti e in che modo queste cellule possano venir a loro volta influenzate dalle condizioni dell'ambiente che le circonda, ivi incluso il comportamento di altre persone. Il filone conduttore di questo libro sarà perciò quello di illustrare come i progressi delle neuroscienze abbiano concorso a spiegare il comportamento.

Come tutte le scienze, anche le neuroscienze devono affrontare continuamente certi problemi di fondo. I singoli processi mentali sono localizzati in parti specifiche del sistema nervoso o rappresentano invece proprietà collettive che emergono dall'intero cervello? E se i diversi processi mentali sono localizzati in particolari regioni cerebrali, qual è la relazione che lega le proprietà anatomiche e fisiologiche di una certa regione con le sue specifiche funzioni percettive, cognitive o motorie? Ed è possibile comprendere meglio queste relazioni esaminando queste regioni nel loro complesso o mediante lo studio di singole cellule nervose? In questo capitolo cercheremo di capire fino a che punto singole funzioni mentali possano venir localizzate in regioni cerebrali specifiche. Cerche-

 ISBN 88-408-1256-3

remo altresì di vedere fino a che punto processi mentali localizzati possano essere interpretati come conseguenze derivanti dalle proprietà di particolari cellule nervose o delle loro connessioni reciproche.

Per rispondere a queste domande appare utile considerare il modo con cui le neuroscienze moderne affrontano lo studio del linguaggio che è uno dei comportamenti cognitivi più complessi. Per condurre questo esame è opportuno focalizzare la nostra attenzione sulla corteccia cerebrale, che è la regione del sistema nervoso in più stretto rapporto con i comportamenti umani più evoluti. Vedremo allora che il cervello è organizzato in singole regioni, o compartimenti cerebrali, costituite da grandi popolazioni neuronali e che anche i comportamenti più complessi possono venir ricondotti all'attività di regioni cerebrali specifiche e interpretati in termini di funzionamento di aggregati neuronali. Nel capitolo successivo prenderemo in esame il funzionamento di questi circuiti nervosi a livello cellulare prendendo ad esempio un semplice comportamento riflesso per illustrare in che modo i segnali sensitivi vengono trasformati in comportamenti motori.

Sono stati proposti due modi alternativi di concepire le relazioni esistenti fra cervello e comportamento

Il modo attuale di considerare i rapporti fra cellule nervose, cervello e comportamento è andato via via emergendo nel corso dell'ultimo secolo dal confluire di cinque classiche discipline sperimentali: l'anatomia, l'embriologia, la fisiologia, la farmacologia e la psicologia.

Prima dell'invenzione del microscopio composto, nel diciottesimo secolo, si riteneva che il tessuto nervoso funzionasse come una ghiandola come aveva anticamente proposto il medico greco Galeno, secondo il quale i nervi erano condotti nei quali scorreva, verso la periferia del corpo, un fluido secreto dal cervello e dal midollo spinale. L'introduzione del microscopio mise in chiaro la vera struttura delle cellule nervose. Tuttavia, solo verso la fine dell'Ottocento lo studio del tessuto nervoso divenne oggetto di ricerche specifiche per merito di Camillo Golgi e di Santiago Ramón y Cajal che fornirono le prime descrizioni dettagliate della struttura delle cellule nervose.

Golgi mise a punto un metodo di impregnazione argentica che permetteva la visualizzazione microscopica della struttura di tutto il neurone. Egli descrisse chiaramente che i neuroni possedevano un corpo cellulare e due principali tipi di appendici (o processi): i dendriti, che si ramificavano ampiamente a partire da una delle estremità della cellula, e l'assone, che formava una specie di lungo cavo conduttore all'estremità opposta. Ramón y Cajal, impiegando la tecnica di Golgi, riuscì a impregnare singole cellule nervose dimostrando in tal modo che il sistema nervoso non forma una rete continua ma è costituito da un reticolo di cellule distinte. Nel corso di questi studi, Ramón y Cajal delineò alcuni concetti chiave e fornì buona parte delle prime prove sperimentali relative alla *dottrina del neurone* e cioè al principio secondo il quale i singoli neuroni sono i componenti elementari da cui nascono i messaggi del sistema nervoso.

Ulteriori prove sperimentali in favore della teoria del neurone vennero portate, intorno al 1920, dall'embriologo americano Ross Harrison. Questi dimostrò infatti che i due principali processi delle cellule nervose, i dendriti e l'assone, sono espansioni che prendono origine dal corpo cellulare e che si sviluppano anche *in vitro* da singoli neuroni isolati in coltura. Harrison confermò anche l'ipotesi di Ramón y Cajal che l'estremità dell'assone dà origine ad un'espansione, detta *cono d'emergenza*, che guida l'assone in via di sviluppo verso la propria destinazione (sia essa un'altra cellula nervosa o un muscolo).

Le ricerche di fisiologia del sistema nervoso ebbero inizio verso la fine del diciottesimo secolo con la scoperta, fatta dal medico e fisico italiano Luigi Galvani, che le cellule vive ed eccitabili del muscolo, così come le cellule nervose, sono in grado di generare elettricità. Nel corso del diciannovesimo secolo tre fisiologi tedeschi, Emil Du Bois-Reymond, Johannes Müller e Hermann von Helmholtz, gettarono le basi della moderna elettrofisiologia dimostrando che l'attività elettrica di una cellula nervosa è in grado di influenzare l'attività di cellule adiacenti in maniera del tutto prevedibile.

L'influenza della farmacologia sulle nostre conoscenze del sistema nervoso e del comportamento data dalla fine del diciannovesimo secolo quando Claude Bernard in Francia, Paul Erlich in Germania e John Langley in Inghilterra, dimostrarono che i farmaci non agiscono sulle cellule in maniera casuale ma legandosi a recettori specifici generalmente localizzati sulla membrana posta alla superficie delle cellule. Questa nozione divenne la base dei fondamentali studi sulla natura chimica dei meccanismi di comunicazione fra le cellule nervose.

Le ricerche psicologiche sul comportamento hanno origine con l'inizio della cultura occidentale, nella filosofia della Grecia classica. Molte idee chiave della scienza moderna del comportamento, in particolare per ciò che riguarda la sfera percettiva, furono in seguito riformulate nel diciassettesimo secolo prima da René Descartes e poi da John Locke, di cui avremo ancora occasione di parlare. Alla metà del secolo diciannovesimo, con la pubblicazione delle osservazioni di Charles Darwin sulla continuità delle specie in evoluzione, ebbero inizio le ricerche sul comportamento degli animali, assunto come modello per lo studio delle azioni e del comportamento dell'Uomo. Questa nuova concezione scientifica diede origine all'etologia, che studia il comportamento animale nel suo ambiente naturale, e più tardi alla psicologia sperimentale, che analizza il comportamento umano ed animale in condizioni controllate.

Un primo sforzo per riunire in una visione unitaria concetti biologici e psicologici nello studio del comportamento fu tentato verso la fine del diciottesimo secolo. Franz Joseph Gall, medico e neuroanatomico tedesco,

avanzò infatti tre idee radicalmente innovative. Anzitutto egli affermò che ogni comportamento emana dal cervello. Sostenne poi che singole regioni della corteccia cerebrale sono in grado di controllare funzioni specifiche. Gall affermò inoltre che il cervello non funziona come un tutt'uno ma comprende non meno di 35 organi distinti (altri vennero aggiunti in seguito), a ciascuno dei quali corrisponde una particolare funzione mentale. Perfino i più astratti fra i comportamenti umani, come la generosità, la riservatezza e lo spirito religioso dovevano avere una sede cerebrale specifica. Gall sostenne infine che i centri deputati a ciascuna funzione mentale aumentavano di dimensioni con l'uso, come accade delle masse muscolari con l'esercizio. Quando un centro si espandeva, determinava il formarsi di rilevatezze nella soprastante superficie cranica creandovi una serie di solchi e di protuberanze che permettevano di conoscere quali fossero le zone cerebrali più sviluppate (Figura 1.1). Anziché osservare il cervello al suo interno, Gall cercò di creare dei criteri anatomici utili per lo studio dei tratti del carattere mettendo in relazione la personalità dei singoli individui con le protuberanze presenti sulla loro superficie cranica. Questa specie di psicologia basata sulla distribuzione delle protuberanze presenti sulla superficie cranica divenne in seguito nota con il nome di *frenologia*.

Verso la fine del secondo decennio del diciannovesimo secolo, le idee di Gall vennero sottoposte ad analisi sperimentale dallo psicologo francese Pierre Flourens. Flourens cercò di stabilire il contributo specifico dei cosiddetti "organi cerebrali" nel determinare il comportamento, praticando sistematicamente, negli animali da esperimento, l'ablazione dei diversi centri funzionali identificati da Gall. Da queste ricerche Flourens arrivò alla conclusione che le singole regioni cerebrali non possono venir ritenute responsabili dell'espressione di comportamenti specifici ma che tutte le regioni del sistema nervoso, ed in particolare gli emisferi cerebrali del telencefalo, svolgono un proprio ruolo in ogni funzione mentale. Flourens sostenne che ogni parte di ciascun emisfero cerebrale è in grado di eseguire tutte le funzioni che spettano all'emisfero stesso. Una lesione limitata ad un'area specifica di un emisfero cerebrale doveva perciò influire allo stesso modo su tutte le funzioni superiori.

Flourens scriveva nel 1823: "Tutte le percezioni e tutti gli atti volontari hanno la stessa sede in questi organi (cerebrali); le facoltà di percepire, di concepire o di volere non rappresentano perciò che i diversi aspetti di una facoltà essenzialmente unitaria". La rapida e quasi generale accettazione di questi concetti (in seguito divenuti noti sotto il nome di teoria dei *campi cerebrali associati*) era basata solo in parte sul lavoro sperimentale di Flourens. Essa rappresentava anche una reazione culturale contro la concezione riduzionistica che la mente umana possa avere una base biologica, che non vi sia un'anima, che ogni processo mentale possa venir ridotto ad una serie di attività che si svolgono all'interno di parti diverse del cervello!

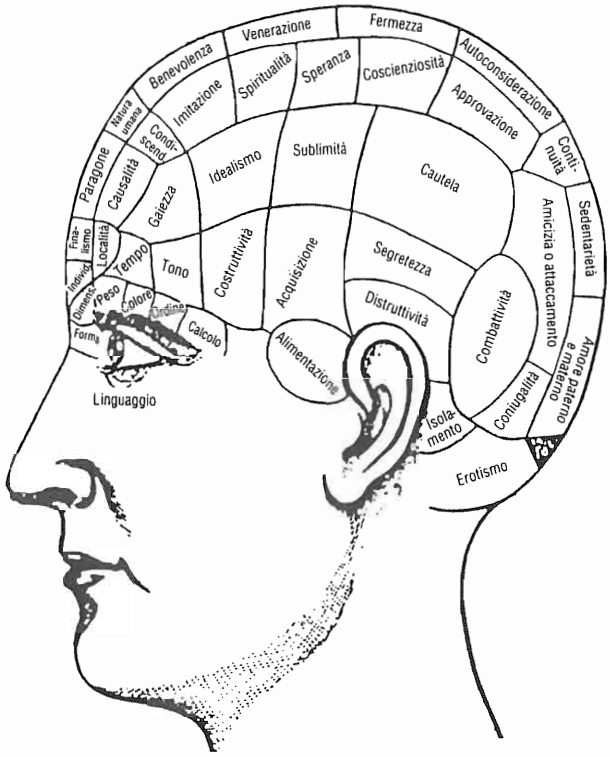


Figura 1.1 Secondo la teoria frenologica del diciannovesimo secolo, caratteristiche complesse del carattere come la combattività, la spiritualità, la speranza e la solerzia sono sotto il controllo di aree specifiche del cervello che si espandono man mano che le caratteristiche del carattere si sviluppano. Si riteneva che quest'espansione di zone localizzate della corteccia determinasse la comparsa di solchi e rilevatezze caratteristici sulla superficie del cranio sovrastante, dall'esame dei quali era possibile determinare il carattere delle persone. Questa mappa, presa da un disegno degli inizi dell'Ottocento, si proponeva di dimostrare la sede di 35 facoltà intellettuali ed emotive localizzate in zone distinte del cranio e della sottostante corteccia cerebrale.

La teoria dei campi cerebrali associati fu seriamente messa in forse, per la prima volta, verso la metà del diciannovesimo secolo, dal neurologo inglese J. Hughlings Jackson. Nel corso dei suoi studi sull'epilessia focale, forma morbosa caratterizzata da convulsioni che prendono inizio in parti determinate del corpo, Jackson dimostrò che singole attività motrici e sensitive possono venir fatte risalire a parti diverse della corteccia cerebrale. Questi studi vennero in seguito perfezionati dal neurologo tedesco Karl Wernicke, dal fisiologo inglese Charles Sherrington e da Ramón y Cajal e formulati in un'ipotesi alternativa delle funzioni cerebrali detta *connessionismo cellulare*. Secondo questa teoria, i singoli neuroni sono le unità responsabili dei messaggi del sistema nervoso; essi si trovano in generale raggruppati in unità funzionali e sono connessi l'un l'altro in maniera precisa. Le ricerche di Wernicke, in particolare, dimostrarono che manifestazioni diverse del comportamento sono mediate da regioni cerebrali diverse, interconnesse da vie nervose specifiche.

Le differenze fra l'ipotesi dei campi cerebrali associati e quella del connessionismo cellulare possono essere bene illustrate analizzando il modo con cui il cervello dà origine al linguaggio: prima di prendere in considerazione gli studi clinici e anatomici più importanti, relativi alla

 ISBN 88-408-1256-3

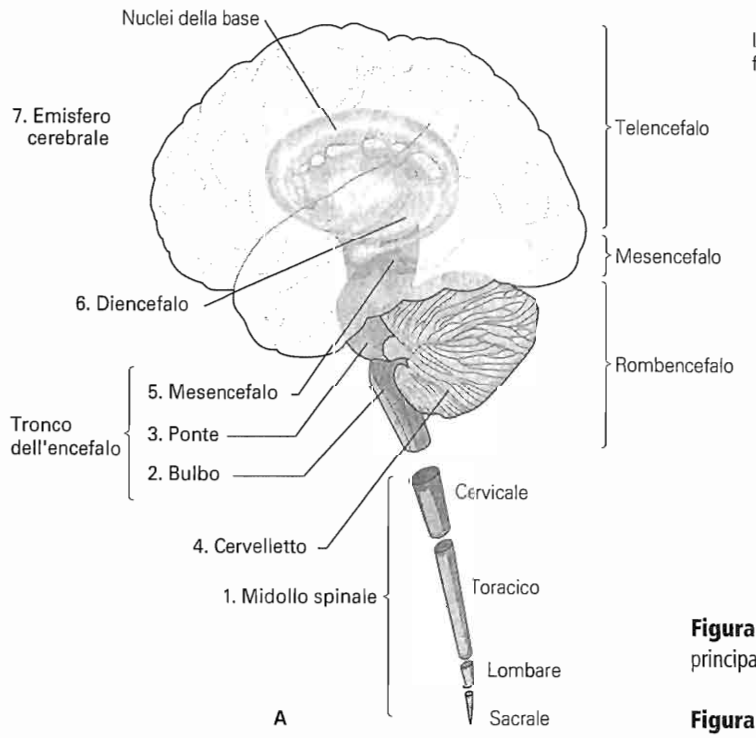
Scheda 1.1

Il sistema nervoso centrale

Il sistema nervoso centrale comprende sette parti principali (Figura 1.2A).

1. Il **midollo spinale** rappresenta la parte più caudale del sistema nervoso centrale, riceve e analizza le informazioni sensitive provenienti dalla cute, dalle articolazioni e dai muscoli degli arti e del tronco e controlla i movimenti degli arti e del tronco. È suddiviso in una regione cervicale, toracica, lombare e sacrale. Il midollo spinale si continua rostralmente nel *tronco dell'encefalo*, che comprende il bulbo, il ponte e il mesencefalo (vedi più oltre). Il tronco dell'encefalo riceve le informazioni sensitive che provengono dalla cute e dai muscoli del capo e provvede al controllo dei muscoli della testa. Nel tronco decorrono anche informazioni che provengono dal midollo spinale e proiettano al cervello o viceversa. Il tronco è deputato alla regolazione del livello di all'erta e di coscienza attraverso le strutture della formazione reticolare. Esso contiene anche numerosi raggruppamenti di cellule nervose che costituiscono i *nuclei dei nervi cranici*. Alcuni di questi nuclei ricevono informazioni dalla cute e dai muscoli del capo; altri provvedono al controllo motorio dei muscoli della faccia, del collo e degli occhi. Altri nuclei sono specializzati per l'analisi delle informazioni che provengono dagli organi di senso speciale: l'udito, il senso dell'equilibrio e il gusto.
2. Il **bulbo**, che sta direttamente sopra al midollo spinale e comprende numerosi centri responsabili di alcune funzioni viscerali di importanza vitale come la digestione, il respiro e il controllo del ritmo cardiaco.
3. Il **ponte** è situato cranialmente rispetto al bulbo e trasporta informazioni relative al movimento che provengono dagli emisferi cerebrali e sono destinate al cervelletto.
4. Il **cervelletto** è localizzato dietro il ponte ed è connesso al tronco dell'encefalo mediante alcuni grandi fasci di fibre detti *peduncoli*. Il cervelletto modula la forza e l'ampiezza dei movimenti ed è implicato nell'apprendimento di programmi di abilità motoria.
5. Il **mesencefalo**, che sta rostralmente al ponte e controlla molte funzioni sensitive e motorie, ivi compresi i movimenti oculari e la coordinazione dei riflessi visivi e uditivi.
6. Il **diencefalo** è in posizione rostrale rispetto al mesencefalo e contiene due diverse strutture. La prima, il *talamo*, compie un'analisi preliminare sulla maggior parte delle informazioni che raggiungono la corteccia cerebrale provenendo dal resto del sistema nervoso. L'altra, l'*ipotalamo*, regola le funzioni del sistema nervoso autonomo, del sistema endocrino e le funzioni viscerali.
7. Gli **emisferi cerebrali** comprendono uno strato esterno fortemente convoluto che costituisce la *corteccia cerebrale* e tre strutture localizzate in profondità e che sono: i *nuclei della base*, l'*ippocampo* e il nucleo dell'*amigdala*. I nuclei della base prendono parte alla regolazione delle prestazioni motorie; l'ippocampo è in rapporto con alcuni aspetti della conservazione delle tracce mnemoniche, mentre il nucleo dell'amigdala è deputato a coordinare le risposte endocrine e del sistema nervoso autonomo in rapporto con gli stati emotivi. La corteccia cerebrale è suddivisa in quattro lobi: frontale, parietale, temporale e occipitale (Figura 1.2B).

Il cervello viene anche comunemente suddiviso in tre regioni più estese: il *rombencefalo* (che comprende il bulbo, il ponte e il cervelletto), il *mesencefalo* e il *telencefalo* (che comprende il diencefalo e gli emisferi cerebrali). Il rombencefalo (escluso il cervelletto) e il mesencefalo costituiscono il tronco dell'encefalo.



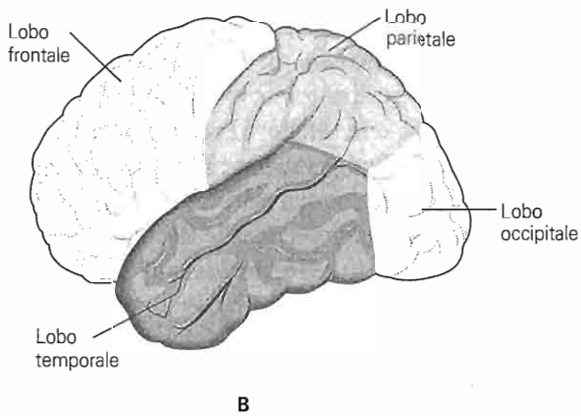


Figura 1.2A Il sistema nervoso centrale può venir suddiviso in sette parti principali.

Figura 1.2B I quattro lobi della corteccia cerebrale.

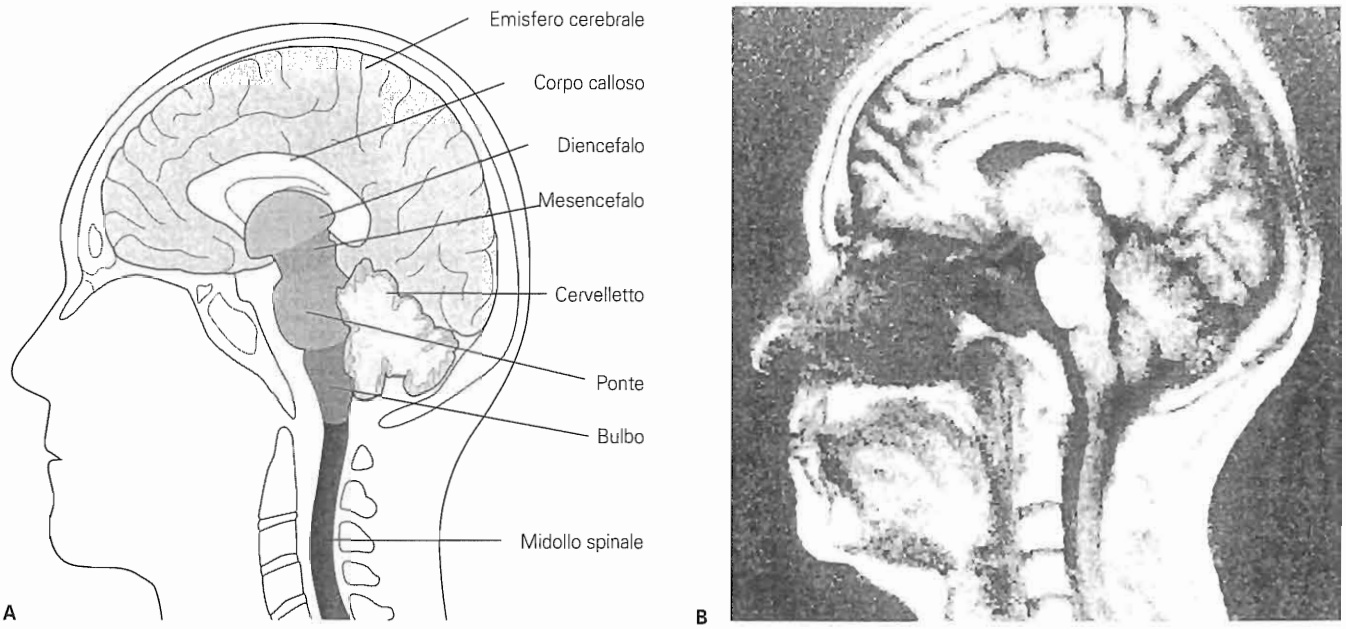


Figura 1.3 Se si taglia in due il cervello, separando i due emisferi lungo la linea mediana, se ne possono osservare chiaramente le principali suddivisioni.
A. Sezione schematica che mette in luce la posizione delle principali strutture dell'encefalo in rapporto con punti di repere esterni. Studiando l'anatomia cerebrale è facile imparare a distinguere i principali punti di repere interni come il corpo calloso che è costituito da uno spesso strato di fibre che interconnette gli emisferi destro e sinistro.
B. Le principali suddivisioni dell'encefalo illustrate in A si vedono anche chiaramente in un'immagine di risonanza magnetica del cervello umano *in vivo*.

localizzazione del linguaggio, può essere utile dare un breve sguardo alla struttura generale del cervello. (L'organizzazione anatomica del sistema nervoso è descritta in modo particolareggiato nel Capitolo 17.)

Il cervello possiede regioni funzionalmente distinte

Il sistema nervoso centrale è una struttura bilaterale, ed essenzialmente simmetrica, formata da sette parti principali: il midollo spinale, il bulbo, il ponte, il cervelletto, il mesencefalo, il diencefalo e gli emisferi cerebrali (Scheda 1.1 e Figure 1.2 e 1.3). Le tecniche radiologiche di visualizzazione hanno reso possibile l'osservazione diretta di queste strutture *in vivo*. Una varietà di metodi sperimentali ha consentito di riprendere immagini del cervello di soggetti intenti a svolgere compiti specifici, che possono quindi essere posti in relazione con l'attività di singole regioni cerebrali. Di conseguenza, l'idea originale di Gall che diverse regioni cerebrali siano specializzate per singole funzioni viene oggi accettata come uno dei punti fermi delle moderne neuroscienze.

Una delle ragioni per cui questa conclusione sfuggì così a lungo ai ricercatori risiede in un altro principio insito nell'organizzazione del sistema nervoso e che viene oggi chiamato principio delle *analisi distribuite in parallelo*. Come vedremo in seguito, molte delle principali funzioni sensitive, motrici e cognitive hanno a disposizione più di una via nervosa. Quando viene danneggiata una regione cerebrale o una via nervosa responsabili di una funzione, altre vie e altre regioni sono in grado di compensare parzialmente la lesione, mascherando in tal modo le prove della sua localizzazione funzionale. Tuttavia, le vie nervose relative a talune funzioni superiori hanno potuto essere chiaramente localizzate a livello cerebrale.

Le funzioni cognitive sono localizzate a livello della corteccia cerebrale

Le operazioni cerebrali necessarie per esplicare le nostre capacità cognitive hanno luogo essenzialmente nella *corteccia cerebrale*, che è la sostanza grigia irregolarmente solcata che ricopre gli emisferi cerebrali. In ciascuno dei due emisferi cerebrali la sovrastante corteccia è suddivisa in quattro lobi anatomicamente distinti: *frontale*, *parietale*, *temporale* e *occipitale* (Figura 1.2B), che presero originalmente il nome dalle ossa del cranio che li racchiudono. Ciascuno di questi lobi possiede funzioni specializzate. Il lobo frontale è deputato, in gran parte, alla programmazione delle azioni e al controllo del movimento; il lobo parietale è connesso con le sensazioni somatiche, con la formazione di uno schema della propria immagine corporea e con la rappresentazione dei rapporti che intercorrono fra il proprio schema corporeo e lo spazio extrapersonale che ci circonda; il lobo occipitale con la visione; il lobo temporale infine è in rapporto con l'udito e, tramite alcune sue strutture profonde come l'ippocampo e il nucleo dell'amigdala, con certi aspetti dell'apprendimento, della memoria e del comportamento emotivo. Ciascun lobo possiede una serie di circonvoluzioni e di caratteristici ripiegamenti profondi che costituiscono il meccanismo evolutivo di scelta che consente di racchiudere un

 ISBN 88-408-1256-3

gran numero di neuroni in uno spazio ristretto. Le parti sporgenti di queste circonvoluzioni sono chiamate *giri* mentre gli avvallamenti che le separano sono detti *solchi* o *scissure*. I giri e i solchi principali sono simili in tutti gli individui ed assumono denominazioni specifiche. Per esempio, il *solco centrale* separa il *giro precentrale*, che è connesso con la funzione motoria, dal *giro postcentrale*, che è in rapporto con la funzione sensitiva (Figura 1.4A).

L'organizzazione della corteccia cerebrale è caratterizzata da due importanti peculiarità. In primo luogo, ciascun emisfero è in rapporto con i processi sensitivi e motori della parte opposta o *contralaterale* del corpo. Così, le informazioni sensitive che entrano nel midollo spinale dal lato sinistro del corpo, per esempio dalla mano sinistra, si incrociano e passano nella parte destra del sistema nervoso (sia a livello del midollo stesso o nel tronco dell'encefalo) prima di raggiungere la corteccia cerebrale. Analogamente, le aree motrici dell'emisfero destro esercitano il proprio controllo sui movimenti della metà sinistra del corpo. In secondo luogo, gli emisferi cerebrali, sebbene appaiano simili, non hanno tuttavia una struttura del tutto simmetrica né sono interamente equivalenti dal punto di vista funzionale.

Per illustrare il ruolo della corteccia cerebrale nelle manifestazioni cognitive seguiremo lo sviluppo delle nostre acquisizioni sulle basi nervose del linguaggio, che rappresentano un ottimo esempio di come si siano sviluppate le nostre conoscenze sulla localizzazione delle funzioni mentali nel cervello. Le basi nervose del linguaggio saranno poi trattate più estesamente nel Capitolo 59.

La maggior parte delle nostre conoscenze relative alla localizzazione delle strutture deputate al linguaggio deriva dallo studio delle *afasie*, o disturbi del linguaggio che insorgono spesso in pazienti che hanno sofferto di un *ictus cerebrale* (rottura o occlusione di un vaso sanguigno che si distribuisce ad una regione di un emisfero cerebrale). La maggior parte delle scoperte più importanti, nel campo delle afasie, ha avuto luogo, in rapida successione, nell'ultima metà del diciannovesimo secolo. Queste ricerche, nel loro insieme, rappresentano uno dei capitoli più importanti degli studi sul comportamento umano in quanto hanno permesso di conoscere le basi biologiche di una funzione mentale complessa.

Il neurologo francese Pierre Paul Broca fu profondamente l'influenzato dal pensiero di Gall e dall'idea che le funzioni mentali potessero essere localizzate. Broca tuttavia sviluppò le idee di Gall in un senso del tutto nuovo. Egli argomentò che la frenologia, intesa come tentativo di localizzare le diverse funzioni mentali, dovesse basarsi sull'esame delle lesioni cerebrali che si osservano nelle diverse sindromi cliniche piuttosto che sull'esame della distribuzione delle rilevatezze presenti sulla superficie cranica. Nel 1861 così egli scriveva: "Io penso che se mai dovesse nascere una frenologia come scienza, essa dovrebbe essere la frenologia delle circonvoluzioni presenti nella corteccia cerebrale e non la frenologia delle protuberanze presenti sulla superficie del cranio". Con queste premesse Broca fondò la *neuropsicologia*, nuova scienza dei processi mentali che egli riteneva dovesse tenersi ben distinta dalla frenologia di Gall.

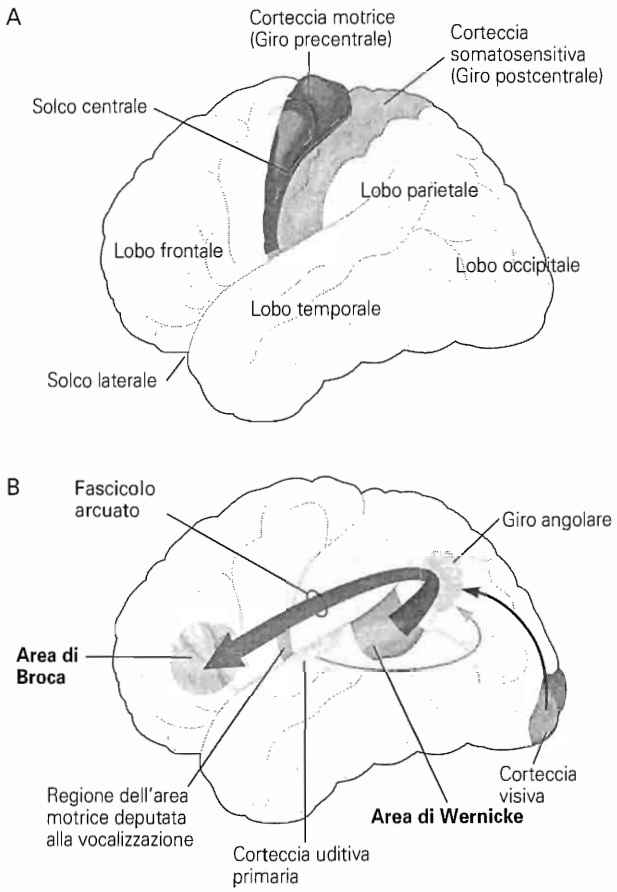


Figura 1.4 In questa veduta laterale dell'emisfero sinistro si possono osservare le principali aree della corteccia cerebrale.
A. Aspetto esterno dell'emisfero sinistro.
B. Aree interessate nei processi del linguaggio. L'area di Wernicke analizza l'informazione uditiva necessaria per il linguaggio ed è importante per la comprensione delle parole. L'area di Wernicke giace accanto alla corteccia uditiva primaria e al giro angolare che associa le informazioni acustiche con quelle provenienti da altre modalità sensoriali. L'area di Broca controlla l'emissione dei suoni delle parole. Essa è adiacente alla zona della corteccia motrice che controlla i movimenti della bocca e della lingua che danno origine alle parole. L'area di Wernicke è in comunicazione con l'area di Broca attraverso un tronco nervoso bidirezionale costituito, in parte, dal fascicolo arcuato. (Modificata, da Geschwind, 1979.)

Nel 1861 Broca descrisse il caso di un paziente, un certo Leborgne, che era in grado di capire il senso del linguaggio ma aveva perso la capacità di parlare. Il paziente non presentava i classici deficit motori a carico della lingua, della bocca o delle corde vocali, che avrebbero potuto compromettere l'articolazione delle parole. Egli poteva infatti pronunciare senza difficoltà parole isolate, fischiare o cantare una canzone, ma non riusciva a organizzare un discorso grammaticalmente corretto o frasi compiute, né poteva esprimere le proprie idee per iscritto. L'esame autoptico del cervello di questo paziente mise in evidenza una lesione nella parte posteriore del lobo frontale (regione che porta oggi il nome di *area di Broca*; Figura 1.4B). Broca poté osservare otto casi analo-

ghi, ciascuno dei quali presentava una lesione in quest'area. In tutti i pazienti la lesione era presente nell'emisfero cerebrale sinistro. Questa scoperta condusse Broca a formulare, nel 1864, uno degli assiomi più famosi, relativi alle funzioni cerebrali: *"Nous parlons avec l'émisphère gauche!"* ("Noi parliamo con l'emisfero sinistro!").

Le ricerche di Broca stimolarono la ricerca della localizzazione cerebrale di altre funzioni comportamentali specifiche, ricerca che fu presto coronata da successo. Nel 1870, Gustav Fritsch ed Eduard Hitzig misero a rumore il mondo scientifico con la scoperta che, nel Cane, è possibile determinare la comparsa di movimenti localizzati e caratteristici degli arti, come l'estensione di una zampa, stimolando elettricamente una zona particolare del giro cerebrale precentrale. Queste zone erano localizzate, senza eccezione, nella corteccia motrice contralaterale. Così, per esempio, la mano destra, ossia quella che, per lo più, l'Uomo usa per scrivere e nei movimenti fini, è sotto il controllo dell'emisfero sinistro, cioè di quello stesso emisfero che controlla il linguaggio. Perciò, nella maggior parte delle persone, l'emisfero sinistro viene considerato come *dominante*.

Il passo successivo fu fatto da Karl Wernicke nel 1876. All'età di 26 anni, Wernicke pubblicò un lavoro, ora divenuto classico, intitolato: "La sindrome dell'afasia: studio psicologico su base anatomica". In questo lavoro veniva descritto un nuovo tipo di afasia caratterizzato da disturbi della comprensione del linguaggio più che dell'espressione verbale (un disturbo *recettivo* piuttosto che *espressivo*). Mentre i pazienti di Broca capivano il senso del discorso ma non riuscivano a parlare, il paziente osservato da Wernicke parlava ma non riusciva a capire il senso delle parole. Inoltre, la localizzazione di questo nuovo tipo di afasia era anche diversa da quella descritta da Broca: la lesione cerebrale critica era localizzata nella parte posteriore del lobo temporale, là dove questo si unisce al lobo parietale e a quello occipitale (Figura 1.4B).

Sulla base di questa scoperta e dei lavori di Broca, Fritsch e Hitzig, Wernicke formulò una teoria del linguaggio che tentava di riconciliare ed estendere le due teorie delle funzioni cerebrali che a quell'epoca si contendevano i favori degli scienziati. Da una parte i frenologi che vedevano la corteccia come un mosaico di aree aventi ciascuna una funzione specifica e dall'altra i fautori della teoria dei campi associati per i quali le funzioni mentali erano invece distribuite in modo uniforme in tutta la corteccia cerebrale. Wernicke, propose che soltanto le funzioni mentali più elementari, in rapporto con attività percettive e motrici semplici, fossero localizzate in aree corticali circoscritte, mentre le interconnessioni esistenti fra diverse aree specializzate rendevano possibile lo svolgimento delle funzioni intellettuali più complesse. Collocando la nozione di funzione localizzata in un contesto eminentemente connessionista, Wernicke mise in luce il concetto che le diverse componenti di un singolo comportamento possono venir elaborate in zone diverse del cervello. Egli pertanto fu il primo a proporre l'idea di *analisi distribuita* che è oggi uno dei cardini del nostro modo di concepire le funzioni cerebrali.

Wernicke postulò che l'espressione del linguaggio comporti l'intervento di due distinti programmi, uno sensitivo e uno motorio, sotto il controllo di aree cerebrali diverse. Egli emise l'ipotesi che il programma motorio, che coordina i movimenti della bocca necessari per l'emissione corretta delle parole, sia localizzato nell'area di Broca, che è particolarmente ben situata per questa funzione in quanto è posta immediatamente al davanti dell'area motoria che controlla la bocca, la lingua, il palato e le corde vocali (Figura 1.4B). Il programma sensitivo, che controlla la percezione delle parole, veniva invece localizzato nell'area del lobo temporale da lui scoperta (e che è ora chiamata area di Wernicke). Anche quest'area è localizzata in modo opportuno, in quanto è circondata dalla corteccia uditiva e da altre aree corticali (dette *cortecce associative*) che integrano informazioni acustiche, visive e somatiche in percezioni complesse.

Wernicke formulò così il primo modello coerente dell'organizzazione del linguaggio, modello che (con le modifiche e gli sviluppi di cui parleremo fra breve) viene in parte usato ancor oggi. Secondo questo modello, i meccanismi iniziali di analisi della parola scritta o udita hanno luogo in aree sensoriali diverse della corteccia, specializzate per recepire informazioni rispettivamente acustiche o visive. Queste informazioni raggiungono poi il giro angolare, che rappresenta un'area corticale associativa specializzata sia per le informazioni di natura visiva che acustica, e nella quale, secondo Wernicke, le parole dette o scritte, vengono trasformate in una rappresentazione nervosa unica e comune sia al linguaggio parlato che scritto. Questa rappresentazione nervosa viene quindi trasferita dal giro angolare all'area di Wernicke, dove viene riconosciuta come espressione linguistica ed associata al proprio significato. Senza questo riconoscimento associativo la comprensione del linguaggio va perduta. La rappresentazione neurale comune passa quindi dall'area di Wernicke a quella di Broca dove viene trasformata da rappresentazione sensoriale (acustica o visiva) in rappresentazione motoria che può potenzialmente condurre sia al linguaggio parlato che alla scrittura. Quando questo ultimo stadio di trasformazione della rappresentazione sensitiva in rappresentazione motoria non ha luogo, viene meno la capacità di espressione del linguaggio (sia parlato che scritto).

Usando questo modello, Wernicke arrivò a predire l'esistenza di un terzo tipo di afasia dipendente dall'interruzione delle vie nervose. In questo tipo di afasia le aree recettive e motrici del linguaggio sono indenni, ma sono lese le fibre che le connettono. Questa *afasia di conduzione*, come viene oggi chiamata, è caratterizzata da un uso improprio delle parole (*parafasia*). I pazienti affetti da afasia di conduzione sono in grado di capire le parole che sentono o leggono e non hanno difficoltà motorie nell'emissione delle parole, ma non riescono a parlare correttamente; essi tralasciano sillabe o introducono suo-

 ISBN 88-408-1256-3

ni sbagliati nelle parole e, pur rendendosi conto con rammarico dei loro errori, non sono in grado di correggerli.

All'inizio del ventesimo secolo, in parte sotto l'influenza di Wernicke, sorse in Germania una nuova scuola di pensiero, in tema di localizzazioni cerebrali, sotto la guida dell'anatomico Korbinian Brodmann. Questa nuova scuola cercava di distinguere le singole aree funzionali della corteccia cerebrale in base alla diversa struttura dei tipi cellulari presenti ed alla loro caratteristica disposizione in strati. Con questo metodo *citoarchitettonico* Brodmann arrivò a distinguere 52 aree funzionalmente distinte nella corteccia cerebrale umana (Figura 1.5).

A partire dall'inizio del ventesimo secolo esistevano perciò prove anatomiche e funzionali convincenti dell'esistenza di numerose aree distinte nella corteccia, ad alcune delle quali era già possibile assegnare un ruolo specifico in particolari comportamenti. Tuttavia, l'idea dominante che condizionò il pensiero sperimentale e la pratica clinica, nel corso della prima metà del Novecento, non fu il connessionismo cellulare ma la teoria dei campi cerebrali associati. Questa curiosa situazione fu almeno in parte dovuta all'influenza del pensiero di molti eminenti figure di cultori delle neuroscienze, come il neurologo inglese Henry Head, il neuropsicologo tedesco Kurt Goldstein, il fisiologo russo del comportamento Ivan Pavlov e lo psicologo americano Karl Lashley, tutti sostenitori della teoria dei campi cerebrali associati.

Il più influente di questo gruppo fu Lashley, che espresse tutto il suo scetticismo sulla possibilità di differenziare funzionalmente le diverse aree cerebrali in base a differenze citoarchitettoniche. "La mappa architettonica 'ideale' è praticamente inutile", scriveva Lashley, "Le suddivisioni fra le aree sono in gran parte prive di senso dal punto di vista anatomico, e fuorvianti per quanto attiene alle presunte suddivisioni funzionali della corteccia". Lo scetticismo di Lashley trovava anche conforto nel risultato dei suoi tentativi, fatti seguendo la scia tradizionale dei lavori di Flourens, di trovare una localizzazione specifica dell'apprendimento, studiando, nel Ratto, gli effetti di varie lesioni cerebrali sulla capacità degli animali di orientarsi in un labirinto. Lashley in realtà osservò che la gravità dei difetti dell'apprendimento sembrava dipendere dall'estensione delle lesioni piuttosto che dalla loro precisa localizzazione. Queste osservazioni negative condussero Lashley, e dopo di lui molti altri psicologi, a concludere che l'apprendimento, così come altre funzioni mentali, non hanno alcuna localizzazione cerebrale particolare e non possono perciò essere messe in rapporto con nessun raggruppamento specifico di neuroni.

Di conseguenza Lashley riformulò la teoria dei campi cerebrali associati in una nuova concezione delle funzioni cerebrali, detta dell'*azione di massa*, che minimizzava ulteriormente l'importanza dei singoli neuroni, delle loro connessioni nervose specifiche e dell'esistenza di regioni cerebrali circoscritte e funzionalmente specifiche. Secondo questa teoria, ciò che conta ai fini delle funzioni nervose è la massa cerebrale interessata e non la natura dei

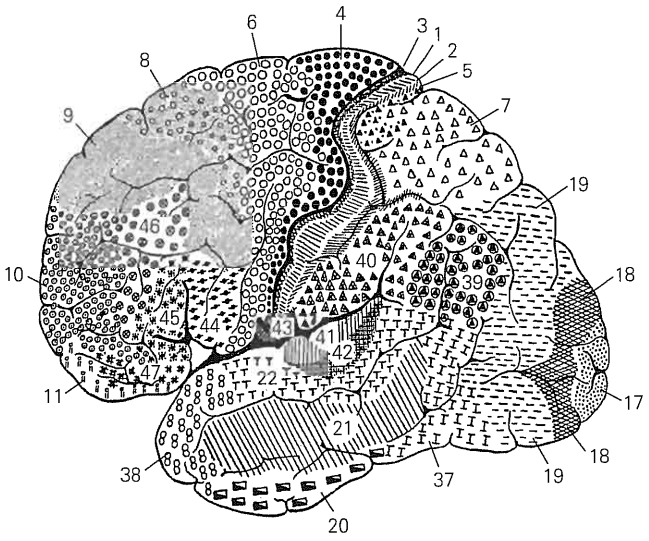


Figura 1.5 Nei primi decenni del ventesimo secolo Korbinian Brodmann suddivise la corteccia cerebrale dell'Uomo in 52 aree distinte in base alla struttura caratteristica delle cellule nervose e alla loro disposizione in strati. Lo schema della corteccia di Brodmann è ancora ampiamente usato oggi e viene continuamente aggiornato. Nel disegno illustrato in figura ogni area è indicata con un proprio simbolo ed è contrassegnata da un numero particolare. Abbiamo oggi le prove che parecchie delle aree classificate da Brodmann controllano funzioni cerebrali specifiche. Per esempio, l'area 4 è la corteccia motrice ed è responsabile del movimento volontario. Le aree 1, 2 e 3 formano la corteccia somatosensitiva primaria che riceve le informazioni relative alle sensazioni somatiche. L'area 17 è la corteccia visiva primaria che riceve informazioni dagli occhi e le invia alle cortecce visive superiori per ulteriori analisi. Le aree 41 e 42 sono la sede della corteccia uditiva primaria. Le aree non visibili sulla superficie esterna della corteccia non sono rappresentate in questa figura.

suoi componenti neuronali. Applicando questo tipo di logica alle afasie, Head e Goldstein conclusero che i disturbi del linguaggio possono intervenire come conseguenza di alterazioni insorte praticamente in qualsiasi area corticale. È l'entità del danno corticale, indipendentemente dal sito della lesione, che determina nel paziente la regressione da un linguaggio ricco e simbolico alle povere espressioni verbali, che caratterizzano le afasie.

Gradualmente, gli esperimenti di Lashley sul Ratto e le osservazioni di Head nell'Uomo sono stati reinterpretati criticamente. Diverse ricerche hanno dimostrato che il test del labirinto, usato da Lashley, è inadeguato per lo studio delle localizzazioni funzionali perché comporta una serie molto diversificata di prestazioni motorie e sensitive. Il ratto, pur privo di una facoltà (come la visione), è ancora in grado di orientarsi nel labirinto facendo leva su una facoltà diversa (per esempio seguendo stimoli tattili o olfattivi). Inoltre, come vedremo, molte funzioni mentali sono condivise da più di una regione cerebrale o da più di una via nervosa e pertanto una sola lesione non è in grado di mettere fuori causa tutte le strutture interessate.

Le prove in favore della localizzazione delle funzioni cerebrali divennero inoltre sempre più cogenti. Sul finire degli anni 1930 Edgar Adrian, in Inghilterra, e Wade Marshall e Philip Bard, negli Stati Uniti, osservarono che,

nel Gatto, l'applicazione di stimoli tattili a parti diverse del corpo evoca la comparsa di un'attività elettrica in aree diverse della corteccia cerebrale, portando in tal modo sostegno all'esistenza di precise mappe della superficie corporea a livello di siti specifici della corteccia cerebrale, come sostenuto da Brodmann. Queste ricerche permisero di stabilire che *è possibile differenziare* le singole aree citoarchitettoniche della corteccia cerebrale sulla base di diversi criteri indipendenti, come il tipo di cellule presenti, la disposizione in strati, le connessioni afferenti ed efferenti e, ciò che più conta, la loro funzione fisiologica. Come vedremo nei capitoli successivi, la specializzazione funzionale regionale si è rivelata un principio cardine dell'organizzazione corticale e questo principio viene oggi esteso fino a coinvolgere singole colonne cellulari all'interno di ciascuna area funzionalmente specializzata. In realtà la corteccia cerebrale è suddivisa in un numero di aree specializzate ben maggiore di quelle identificate da Brodmann!

Metodi sempre più accurati hanno anche permesso di acquisire ulteriori nozioni sulle funzioni delle diverse aree cerebrali interessate al linguaggio. Proprio allo scopo di individuare le aree cerebrali responsabili dell'espressione del linguaggio, Wilder Penfield alla fine degli anni 1950 e più recentemente George Ojemann stimolavano, mediante piccoli elettrodi, la corteccia di pazienti svegli, nel corso di operazioni eseguite in anestesia locale sul cervello per la localizzazione di foci epilettici. Veniva chiesto ai pazienti di denominare oggetti o comunque di parlare, mentre venivano stimolate diverse aree della corteccia. Se l'area che veniva stimolata svolge un ruolo critico nell'espressione del linguaggio l'applicazione di stimoli elettrici impedisce ai pazienti di continuare a denominare oggetti. Penfield e Ojeman riuscirono in tal modo a confermare, in soggetti vivi e coscienti, le localizzazioni cerebrali del linguaggio descritte da Broca e Wernicke. Ojemann, inoltre, mise anche in luce l'esistenza di altre aree cerebrali essenziali per l'espressione del linguaggio dimostrando che le reti nervose necessarie a questa funzione sono ancora più estese di quanto Broca e Wernicke avevano ipotizzato.

Il nostro grado di comprensione delle basi nervose del linguaggio deve anche molti dei suoi progressi alle ricerche sulle localizzazioni cerebrali effettuate mediante l'impiego combinato di metodi linguistici e di psicologia cognitiva. Da questi studi è risultato che anche singoli componenti specifici della rete nervosa del linguaggio, come l'area di Wernicke deputata alla sua comprensione, possono venir ulteriormente suddivisi dal punto di vista funzionale. Queste suddivisioni modulari di strutture che erano state previamente considerate essere la sede di operazioni essenzialmente elementari, sono state messe in evidenza per la prima volta, a metà degli anni 1970, da Alfonso Caramazza ed Edgar Zurif. Questi autori osservarono che lesioni discrete dell'area di Wernicke davano origine a disturbi diversi della comprensione del linguaggio. Le lesioni della zona fronto-temporale dell'area di Wernicke determinano infatti disturbi dell'*analisi lessicale*, ossia della capacità di capire il senso delle parole. Al contrario, le lesioni della porzione parieto-temporale della medesima area producono disturbi dell'*analisi sintattica*, e cioè nella capacità di apprezzare le relazioni che intercorrono *fra* le diverse parole di una frase. (È l'analisi sintattica, infatti che ci consente di apprezzare, per esempio, il diverso significato di "Giacomo ama Enrichetta" rispetto a "Enrichetta ama Giacomo".)

Fino a poco tempo fa, quasi tutte le nostre conoscenze sull'organizzazione anatomica del linguaggio derivavano da studi clinici su pazienti portatori di lesioni cerebrali. La tomografia ad emissione di positroni (TEP) e la risonanza magnetica funzionale per immagini (RMI) hanno permesso di estendere questi studi ai soggetti normali (Capitolo 20). La TEP è una metodica non invasiva di visualizzazione per immagini che è in grado di mettere in evidenza le modificazioni locali del flusso sanguigno e del metabolismo cerebrale che si accompagnano ad attività mentali come leggere, parlare e pensare. Con questa tecnica, nel 1988, Michael Posner, Marcus Reichle e collaboratori hanno fatto l'interessante osservazione che le informazioni sensoriali che mettono capo all'emissione e alla comprensione del linguaggio vengono elaborate in più di una via nervosa.

Ricordiamo che, secondo lo schema di Wernicke, sia le parole scritte che quelle udite vengono trasformate, attraverso le rispettive afferenze sensoriali, in una rappresentazione unica del linguaggio. Questo nuovo tipo di informazione viene quindi indirizzato all'area di Wernicke dove viene associato al proprio significato prima di venir trasformato, nell'area di Broca, nell'espressione del linguaggio parlato. Il problema che si sono posti Posner e collaboratori era il seguente: il codice nervoso della parola letta deve essere tradotto in una rappresentazione uditiva prima di venir associato ad un significato? Oppure le informazioni visive possono venir trasferite direttamente all'area di Broca senza che il sistema uditivo venga interessato? Facendo uso delle immagini ottenute con la TEP, questi AA. hanno precisato il modo con cui vengono codificate, nei soggetti normali, le singole parole a seconda che vengano lette su uno schermo o ascoltate attraverso un altoparlante. Essi osservarono che l'area di Wernicke si attiva quando le parole vengono ascoltate, ma non quando le parole vengono viste ma non ascoltate o pronunciate. L'informazione visiva, proveniente dalla corteccia occipitale, sembra venir trasferita direttamente all'area di Broca senza essere stata prima trasformata in rappresentazione acustica nella corteccia temporale posteriore. Sulla base di questi risultati Posner e collaboratori hanno tratto la conclusione che le vie nervose e le codificazioni sensoriali impiegate per vedere le parole sono diverse da quelle usate per ascoltarle. Questi AA. hanno proposto pertanto che queste vie nervose abbiano accessi separati alle regioni corticali di ordine superiore deputate rispettivamente a conferire significato alle parole o a permetterne l'espressione verbale (Figura 1.6).

 ISBN 88-408-1256-3

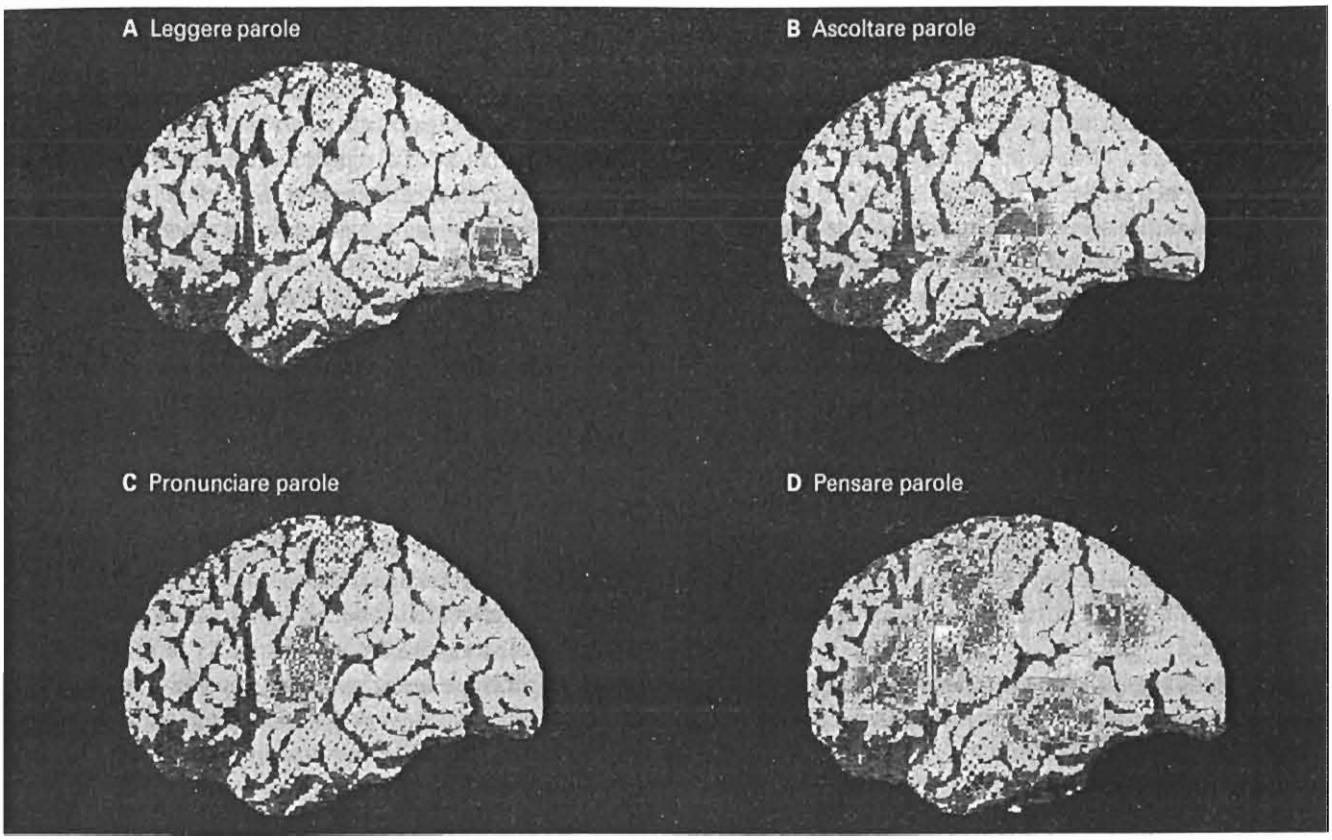


Figura 1.6 L'esplorazione cerebrale mediante TEP è in grado di mettere in evidenza le diverse regioni corticali interessate al riconoscimento delle parole ascoltate o scritte. Ciascuna delle quattro immagini del cervello umano rappresentate in figura (veduta laterale dell'emisfero sinistro) rappresenta l'attività cerebrale media ottenuta da numerosi soggetti normali. (In queste immagini TEP il bianco rappresenta le aree che hanno l'attività massima, il rosso e il giallo quelle dove l'attività è molto elevata e il blu e il grigio le aree di minima attività). Le componenti di "ingresso" del linguaggio (la lettura o l'ascolto di una parola) attivano le regioni cerebrali rappresentate in A e B. Le componenti motorie di "uscita" (il parlare o il pensare) attivano le regioni rappresentate in C e D. (Per concessione di Cathy Price.)
A. La lettura di una parola isolata determina una risposta sia nella corteccia visiva primaria che nelle cortecce visive associative (v. Figura 1.5).
B. L'ascolto di una parola attiva un gruppo di aree completamente diverso nella corteccia temporale e a livello della giunzione temporo-parietale della corteccia. (Per eliminare le differenze casuali, sia nei test di lettura che in quelli di ascolto è stata impiegata la stessa lista di parole).
A e B dimostrano che nell'analisi del linguaggio il sistema nervoso centrale impiega diverse vie distinte e non trasforma i segnali visivi per analizzarli lungo la via acustica.
C. Ai soggetti esaminati veniva chiesto di ripetere una parola sentita attraverso una cuffia o vista su uno schermo. La pronuncia di una parola attiva l'area motoria supplementare della corteccia frontale mediale. L'area di Broca si attiva sia che la parola sia presentata oralmente che visivamente. Perciò sia vie visive che uditive convergono sull'area di Broca che rappresenta il luogo comune dell'articolazione motoria del linguaggio.
D. Ai soggetti esaminati veniva chiesto di rispondere alla parola "cervello" con un verbo di significato corrispondente (per esempio "pensare"). Questo tipo di attività mentale attiva sia la corteccia frontale che le aree di Broca e Wernicke. Queste aree partecipano all'analisi di tutte le rappresentazioni cognitive ed astratte.

Perciò, non solo le parole lette ed ascoltate vengono analizzate mediante processi distinti, ma quando un soggetto riflette semplicemente sul *significato* di una parola (in assenza di stimoli sensoriali) viene attivata un'area ancora diversa, localizzata nella corteccia frontale sinistra. Perciò l'elaborazione del linguaggio avviene sia in serie che *in parallelo* e, come vedremo nel Capitolo 59, comporta meccanismi assai più complessi di quanto Wernicke avesse pensato. In realtà anche le ricerche relative ad altri comportamenti, diversi dal linguaggio, hanno condotto a conclusioni simili. Questi studi hanno dimostrato che l'elaborazione cerebrale delle informazioni richiede l'attivazione di numerose e diverse aree corticali specificamente interconnesse e che ciascuna di queste aree risponde soltanto ad alcune particolari caratteristiche degli stimoli sensoriali e non ad altre e quindi codifica solo queste caratteristiche e non altre; ovvero, in altro contesto, programma solo alcuni atteggiamenti motori e non altri.

Le ricerche sull'afasia consentono un approfondimento particolare sull'organizzazione cerebrale del linguaggio. Una delle acquisizioni più significative è stata fatta nel corso di studi eseguiti su pazienti sordi che avevano perduto la capacità di parlare con il linguaggio convenzionale dei segni (American Sign Language), dopo essere andati incontro ad un ictus cerebrale. A differenza del linguaggio parlato, l'American Sign Language comporta l'esecuzione di gesti manuali e non l'emissione di suoni e viene pertanto percepito dal sistema visivo e non da quello uditivo. Ciò non ostante, anche il linguaggio dei segni, che possiede le stesse caratteristiche di complessità strutturale del linguaggio parlato, è localizzato nell'emisfero sinistro. Perciò, soggetti affetti da sordità possono andare incontro ad "afasia" del linguaggio dei segni in

seguito a lesioni che interessino l'emisfero sinistro, mentre le lesioni dell'emisfero destro non comportano la comparsa di questo disturbo. Le lesioni dell'emisfero sinistro possono inoltre dar adito alla comparsa di disturbi afasici del tutto particolari che interessano soltanto la comprensione dei segni (in seguito a lesioni dell'area di Wernicke) o la loro espressione "grammaticale" (in seguito a lesione dell'area di Broca) o la fluidità e la coerenza con cui i segni si susseguono.

Queste osservazioni mettono in luce tre cose. In primo luogo i processi cognitivi del linguaggio hanno luogo nell'emisfero sinistro e sono indipendenti dalle vie che analizzano le modalità sensoriali o dalle vie motorie impiegate per l'espressione del linguaggio. In secondo luogo la capacità di parlare e di sentire non sono condizioni indispensabili perché nell'emisfero di sinistra si sviluppino capacità linguistiche. Infine il linguaggio parlato non rappresenta che una delle diverse capacità cognitive localizzate nell'emisfero sinistro.

Anche i tratti affettivi e i diversi aspetti della personalità hanno localizzazioni anatomiche

Nonostante le convincenti prove relative alla localizzazione corticale delle funzioni connesse con il linguaggio, l'idea che le funzioni affettive (emozionali) non fossero localizzabili continuò a persistere. Le emozioni, si pensava, devono essere espressione dell'attività di tutto il cervello. Questo modo di vedere è andato modificandosi solo recentemente. Sebbene gli aspetti emozionali del comportamento non siano stati localizzati in maniera altrettanto precisa delle funzioni sensitive, motorie e cognitive, è stato possibile evocare sensazioni emotive particolari stimolando regioni cerebrali specifiche sia nell'Uomo che negli animali da esperimento. La localizzazione corticale dei tratti affettivi è stata tuttavia dimostrata chiaramente in pazienti portatori di alcuni tipi di disturbi del linguaggio e nei soggetti affetti da una forma particolare di epilessia.

Alcuni pazienti affetti da afasia non presentano solo disturbi cognitivi del linguaggio ma anche alterazioni di alcune delle sue componenti affettive, come l'intonazione del discorso (o *prosodia*). È da sottolineare il fatto che gli elementi affettivi del linguaggio sono rappresentati nell'emisfero destro e la loro organizzazione anatomica è l'immagine speculare di quella che riguarda l'organizzazione dei contenuti razionali del linguaggio che sono invece localizzati nell'emisfero sinistro. Una lesione dell'area temporale destra, omologa a quella di Wernicke dell'emisfero sinistro, determina disturbi della *comprensione* delle componenti emotive del linguaggio impedendo, per esempio, di valutare dalla intonazione del discorso se una persona sta parlando di argomenti tristi o allegri. Al contrario, una lesione dell'area frontale destra, omologa a quella di Broca, determina un'alterazione della capacità di *espressione* delle componenti emotive del linguaggio.

Perciò anche nell'emisfero destro esistono alcune facoltà linguistiche. In realtà, molte prove sperimentali dimostrano oggi che l'integrità dell'emisfero destro è indispensabile per apprezzare certe sottigliezze del linguaggio come l'ironia, la metafora e l'umorismo, oltre che per la corretta espressione degli elementi emozionali del linguaggio. Alcuni disturbi affettivi del linguaggio localizzati nell'emisfero destro sono detti *aprosodie* e vengono classificati come aprosodie sensitive, motorie o di conduzione seguendo la classificazione già adottata per le afasie. Questi tipi di localizzazione sembrano essere innati ma non appaiono definitivamente consolidati fino all'età di sette o otto anni. Nei bambini che hanno sofferto di gravi lesioni dell'emisfero sinistro nei primi anni di vita è ancora possibile che la gamma delle facoltà linguistiche si sviluppi in modo praticamente normale.

Ulteriori elementi che parlano in favore della localizzazione cerebrale dei tratti affettivi del carattere sono forniti dall'esame di pazienti affetti da forme croniche di epilessia del lobo temporale. Questi pazienti presentano modificazioni caratteristiche del comportamento emotivo, alcune delle quali si manifestano in occasione degli attacchi epilettici e sono dette *manifestazioni dell'ictus* (dal latino *ictus*, colpo). Fra le più frequenti manifestazioni dell'ictus vi sono: sensazioni di distacco dalla realtà o, al contrario, di *déjà vu* (sensazione di essere già stati in un certo luogo, o di aver già provato una certa esperienza); allucinazioni visive o acustiche transitorie; senso di spersonalizzazione, di timore, di rabbia; false sensazioni; appetiti sessuali e paranoia.

Tuttavia, le modificazioni emotive più persistenti sono quelle che si osservano nei pazienti durante gli intervalli fra un attacco di epilessia e l'altro. Queste *manifestazioni interictali* sono interessanti in quanto costituiscono una autentica sindrome psichiatrica. Un'analisi dettagliata della personalità di questi pazienti indica che essi, per lo più, perdono ogni interesse relativo alla sfera sessuale e che la diminuzione della *libido* si accompagna spesso ad un aumento della aggressività sociale. La personalità della maggior parte dei pazienti presenta anche uno o più tratti caratteristici: emotività intensa, fervore religioso, moralismo estremo, mancanza totale del senso dell'umorismo. Al contrario, i pazienti portatori di foci epilettici localizzati fuori del lobo temporale non presentano, in generale, alcuna alterazione delle reazioni emotive e del comportamento.

Un centro importante per l'espressione e la percezione delle emozioni è l'amigdala che è localizzata nella profondità degli emisferi cerebrali. L'importanza di questa struttura nelle emozioni è stata scoperta nel corso di studi sugli effetti delle lesioni epilettiche di tipo irritativo con sede nel lobo temporale. Gli effetti di queste lesioni irritative sono esattamente opposti a quelli delle lesioni distruttive conseguenti ad ictus o ferite. Mentre le lesioni di tipo distruttivo determinano una perdita di funzioni, spesso dovuta all'interruzione delle vie che connettono aree specializzate, i parossismi elettrici che caratterizza-

 ISBN 88-408-1256-3

no gli attacchi epilettici, al contrario, possono determinare una iperattività delle regioni interessate che conduce a espressioni emotive eccessive o all'elucubrazione di idee ossessive. Prenderemo in esame la neurobiologia delle emozioni nella Parte VIII del libro.

I processi mentali sono rappresentati nel cervello dall'insieme delle operazioni elementari eseguite dai rispettivi circuiti nervosi

Come mai le prove dell'esistenza di localizzazioni cerebrali, che retrospettivamente ci sembrano così evidenti e convincenti, sono state così spesso respinte nel passato?

In primo luogo, i frenologi avevano introdotto l'idea di localizzazione in una forma estremizzante e senza l'ausilio di prove adeguate. Essi pensavano che ogni zona della corteccia cerebrale agisse come un organo mentale indipendente, interamente dedicato a una particolare funzione mentale (un po' come il pancreas ed il fegato sono organi digestivi indipendenti). La successiva confutazione della frenologia da parte di Flourens e la polemica che ne seguì fra i sostenitori della teoria dei campi cerebrali associati (contraria alle localizzazioni) e i sostenitori della teoria del connessionismo cellulare (a favore delle localizzazioni) sono state la naturale reazione a una visione ad un tempo semplicistica ed eccessiva. Il concetto moderno di localizzazione che ha infine oggi prevalso, è in realtà assai più complesso di quanto Gall (e perfino Wernicke) avrebbero mai potuto prevedere.

Come conseguenza della scoperta di Wernicke che esiste un'organizzazione cerebrale modulare per il linguaggio costituita da un complesso di centri d'analisi posti in serie e in parallelo e caratterizzati da funzioni più o meno indipendenti, siamo oggi arrivati a sapere che tutte le facoltà cognitive dipendono dall'interazione di molti meccanismi d'analisi semplici, distribuiti in parti diverse del cervello. Ogni singola regione cerebrale non è totalmente responsabile di una *facoltà* mentale ma è la sede di un complesso di operazioni analitiche elementari. La percezione, il movimento, il linguaggio, il pensiero e la memoria sono il risultato delle operazioni analitiche che si svolgono, attraverso complesse interconnessioni poste in serie e in parallelo, fra diverse regioni cerebrali, ciascuna delle quali possiede una funzione specifica. Di conseguenza, una lesione che interessi un'area particolare non determina necessariamente la perdita di un'intera facoltà, come avevano predetto molti vecchi neurologi. Anche se un comportamento va inizialmente perduto, esso può ricomparire in seguito man mano che le parti indenni del cervello riorganizzano le loro connessioni.

Perciò non è affatto utile continuare a rappresentare i processi mentali come una successione di circuiti posti in serie perché, in tal caso, una volta interrotto un singolo circuito verrebbe meno l'intera funzione. Un paragone migliore ed assai più realistico è piuttosto quello di pensare ai processi mentali come ad un complesso di linee ferroviarie che facciano capo ad un unico terminale. Il cattivo funzionamento di un singolo punto, lungo una delle vie, compromette l'informazione che percorre quella via, ma non comporta di necessità un difetto permanente nella prestazione dell'intero sistema. Le altre parti del sistema possono infatti modificare le proprie prestazioni in modo da consentire il passaggio di informazioni aggiuntive per supplire all'interruzione di una delle linee.

Lenta è stata l'accettazione di modelli delle funzioni mentali basati sulle localizzazioni cerebrali in quanto è risultato particolarmente difficile dimostrare quali siano i singoli componenti delle operazioni mentali rappresentati in una particolare via nervosa o in una certa zona del cervello. Né è stata facile l'analisi delle singole operazioni mentali e la loro scomposizione in elementi controllabili sperimentalmente. Solo nel corso di quest'ultimo decennio, con la convergenza della psicologia cognitiva e delle neuroscienze di base, siamo arrivati alla conclusione che *tutte* le funzioni mentali sono ulteriormente suddivisibili in sottofunzioni. Una notevole difficoltà che si oppone alla scomposizione dei processi in singole categorie analitiche, o in singoli stadi successivi, risiede nel fatto che le esperienze cognitive ci appaiono come eventi istantanei ed indivisibili. In realtà, questi processi emergono dalla confluenza di numerosi meccanismi indipendenti di analisi delle informazioni e anche il compito cognitivo più elementare richiede l'intervento coordinato di diverse e distinte aree cerebrali.

Per chiarire questo punto prendiamo in esame il modo con cui viene appresa, immagazzinata e richiamata alla memoria la rappresentazione delle cose, delle persone e degli eventi che accadono nel mondo che ci circonda. Il senso comune ci suggerisce che i diversi elementi che vanno a costituire la nostra personale nozione dell'ambiente in cui viviamo vengano immagazzinati come una rappresentazione unitaria che può venir risvegliata da stimoli che evocano un ricordo o anche soltanto dall'immaginazione. Per esempio, tutto ciò che riguarda una persona a noi familiare, come la nostra nonna, ci sembra racchiuso in una rappresentazione del tutto unitaria "della nonna" a noi ugualmente accessibile sia che la vediamo di persona o ne sentiamo la voce o semplicemente le rivolgiamo il pensiero. La nostra esperienza, tuttavia, non è una guida attendibile delle nozioni immagazzinate in memoria. Le nostre conoscenze non sono immagazzinate come rappresentazioni onnicomprensive ma sono costituite da categorie diverse che vengono immagazzinate separatamente. Per esempio, il cervello immagazzina separatamente le informazioni che riguardano gli oggetti animati e inanimati. Di conseguenza, particolari lesioni delle aree associative del lobo temporale di sinistra possono determinare nei pazienti la perdita della capacità di riconoscimento degli esseri viventi, in particolare delle persone, lasciando inalterato il riconoscimento degli oggetti inanimati. Anche le rappresentazioni di singole categorie come, per esempio, quella "degli esseri viventi", possono venir ulteriormente suddivise. Così, una lesione circoscritta dell'emisfero temporale sinistro

può impedire ai pazienti di riconoscere per nome le persone senza alterare il loro riconoscimento visivo.

Il più sorprendente esempio della struttura modulare delle rappresentazioni mentali è l'osservazione che perfino la coscienza di noi stessi come esseri unitari, in una parola la somma di tutto ciò che intendiamo quando diciamo "Io", dipende dalle connessioni nervose esistenti fra una serie di circuiti indipendenti, ciascuno dotato di un proprio senso di autocoscienza, responsabili di operazioni mentali diverse e che hanno sede in emisferi cerebrali diversi. La scoperta fondamentale che perfino la coscienza non è un processo unitario fu fatta da Roger Sperry e Michael Gazzanica nel corso di studi eseguiti su pazienti epilettici nei quali veniva praticato il taglio del corpo calloso, che è il principale fascio di connessione fra i due emisferi cerebrali, per il trattamento di forme gravi di attacchi convulsivi. Sperry e Gazzaniga osservarono che ogni emisfero possedeva un proprio stato di coscienza in grado di funzionare indipendentemente da quello dell'altro emisfero. L'emisfero destro non solo non è in grado di parlare ma non comprende neppure il linguaggio che è invece ben compreso dall'emisfero sinistro isolato. Di conseguenza, è possibile impartire selettivamente ordini diversi a ciascuno dei due emisferi: ogni emisfero è dotato di una sua propria mente! In un caso, mentre un paziente teneva il suo libro favorito con la mano sinistra, l'emisfero destro, che controlla la mano sinistra ma non sa leggere, trovava noioso dover guardare il libro senza capirci niente e comandava perciò alla mano sinistra di metter via il libro! In un altro caso, un paziente si vestiva con la mano sinistra mentre si svestiva con la destra. In alcuni pazienti commessurotomizzati può anche accadere che le funzioni dei due emisferi interferiscano reciprocamente. L'emisfero dominante inoltre può esprimere giudizi sulle prestazioni dell'emisfero non dominante, mettendo spesso in mostra un falso senso di confidenza su problemi dei quali non può conoscere la soluzione in quanto le informazioni relative sono state in realtà proiettate esclusivamente all'emisfero non dominante.

Perciò, forse la ragione principale per la quale è stato necessario un così lungo tempo per riconoscere come e dove siano localizzate le attività mentali nel cervello risiede nel fatto che ci troviamo davanti ad uno dei dilemmi più profondi di tutta la biologia: la rappresentazione in termini neurali della coscienza e dell'autocoscienza. In realtà, quando studiamo le relazioni che intercorrono fra un processo mentale e una particolare regione cerebrale, dobbiamo anzitutto essere in grado di identificare le singole componenti del comportamento che stiamo cercando di analizzare mentre è certo, tuttavia, che fra tutti i comportamenti, i processi mentali più elevati sono anche i più difficili da descrivere, da misurare obiettivamente e da scomporre nelle loro componenti ed operazioni elementari. Inoltre il cervello ha una complessità anatomica enorme e sia la sua struttura che le interconnessioni delle diverse sue parti non sono ancora interamente note. Per analizzare il modo con cui è rappresentata una particolare attività mentale non basta sapere in quali regioni cerebrali siano rappresentati i diversi aspetti di quell'attività, ma è necessario precisare altresì il modo con cui quegli aspetti sono rappresentati nonché il modo con cui interagiscono.

Questo obiettivo è stato raggiunto solo in quest'ultimo decennio. Associando gli strumenti concettuali della psicologia cognitiva alle più recenti tecniche fisiologiche ed ai metodi che permettono la visualizzazione cerebrale, si è cominciato oggi a mettere in evidenza quali sono le regioni cerebrali implicate in particolari comportamenti ed a capire come questi comportamenti possano essere ulteriormente suddivisi in operazioni mentali più semplici assegnabili a singoli moduli cerebrali interconnessi in maniera specifica. Il nuovo ardore che si percepisce attualmente nelle neuroscienze, si basa proprio sulla convinzione che siamo oggi in possesso degli strumenti adatti per esplorare quell'organo straordinario che è la sede della mente e che, a lungo termine, sarà infine possibile scandagliare in profondità quelli che sono i principi biologici che stanno alla base della conoscenza umana.

Eric R. Kandel

LETTURE SCELTE

Bear DM. 1979. The temporal lobes: an approach to the study of organic behavioral changes. In: MS Gazzaniga (ed). *Handbook of Behavioral Neurobiology*, Vol. 2, *Neuropsychology*. pp. 75–95. New York: Plenum.

Caramazza A. 1995. The representation of lexical knowledge in the brain. In: RD Broadwell (ed). *Neuroscience, Memory, and Language*, Vol. 1, *Decade of the Brain*, pp. 133–147. Washington, DC: Library of Congress.

Churchland PS. 1986. *Neurophilosophy, Toward a Unified Science of the Mind-Brain*. Cambridge, MA: MIT Press.

Cooter R. 1984. *The Cultural Meaning of Popular Science: Phrenology and the Organization of Consent in Nineteenth-Century Britain*. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Cowan WM. 1981. Keynote. In: FO Schmitt, FG Worden, G Adelman, SG Dennis (eds). *The Organization of the Cerebral Cortex: Proceedings of a Neurosciences Research Program Colloquium*, pp. xi–xxi. Cambridge, MA: MIT Press.

Ferrier D. 1890. *The Croonian Lectures on Cerebral Localisation*. London: Smith, Elder.

Geschwind N. 1974. *Selected Papers on Language and the Brain*. Dordrecht, Holland: Reidel.

Harrington A. 1987. *Medicine, Mind, and the Double Brain: A Study in Nineteenth-Century Thought*. Princeton, NJ: Princeton Univ. Press.

Harrison RG. 1935. On the origin and development of the nervous system studied by the methods of experimental embryology. Proc R Soc Lond B Biol Sci 118:155–196.

Jackson JH. 1884. The Croonian lectures on evolution and dissolution of the nervous system. Br Med J 1:591–593; 660–663; 703–707.

Kandel ER. 1976. The study of behavior: the interface between psychology and biology. In: *Cellular Basis of Behav-*

 ISBN 88-408-1256-3

ior: An Introduction to Behavioral Neurobiology, pp. 3–27. San Francisco: Freeman.

Kosslyn SM. 1988. Aspects of a cognitive neuroscience of mental imagery. Science 240:1621–1626.

Marshall JC. 1988. Cognitive neurophysiology: the lifeblood of language. Nature 331:560–561.

Marshall JC. 1988. Cognitive neuropsychology: sensation and semantics. Nature 334:378.

Ojemann GA. 1995. Investigating language during awake neurosurgery. In: RD Broadwell (ed). *Neuroscience, Memory, and Language*, Vol. 1, *Decade of the Brain*, pp. 117–131. Washington, DC: Library of Congress.

Petersen SE. 1995. Functional neuroimaging in brain areas involved in language. In: RD Broadwell (ed). *Neuroscience, Memory, and Language*, Vol. 1, *Decade of the Brain*, pp. 109–116. Washington DC: Library of Congress.

Posner MI, Petersen SE, Fox PT, Raichle ME. 1988. Localization of cognitive operations in the human brain. Science 240:1627–1631.

Ross ED. 1984. Right hemisphere's role in language, affective behavior and emotion. Trends Neurosci 7:342–346.

Shepherd GM. 1991. *Foundations of the Neuron Doctrine*. New York: Oxford Univ. Press.

Sperry RW. 1968. Mental unity following surgical disconnection of the cerebral hemispheres. Harvey Lect 62:293–323.

Young RM. 1970. *Mind, Brain and Adaptation in the Nineteenth Century*. Oxford: Clarendon.

BIBLIOGRAFIA

Adrian ED. 1941. Afferent discharges to the cerebral cortex from peripheral sense organs. J Physiol (Lond) 100: 159–191.

Bernard C. 1878–1879. *Leçons sur les Phénomènes de la vie Communs aux Animaux et aux Végétaux*. Vols. 1, 2. Paris: Baillière.

Boakes R. 1984. *From Darwin to Behaviourism: Psychology and the Minds of Animals*. Cambridge, England: Cambridge Univ. Press.

Broca P. 1865. Sur le siége de la faculté du langage articulé. Bull Soc Anthropol 6:377–393.

Brodmann K. 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zeelenbaues*. Leipzig: Barth.

Darwin C. 1872. *The Expression of the Emotions in Man and Animals*. London: Murray.

Descartes R. [1649] 1984. *The Philosophical Writings of Descartes*. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

DuBois-Reymond E. 1848–1849. *Untersuchungen über thierische Elektrizität*. Vols. 1, 2. Berlin: Reimer.

Ehrlich P. 1913. Chemotherapeutics: scientific principles, methods, and results. Lancet 2:445–451.

Flourens P. 1824. Recherches expérimentales. Archiv Méd 2:321–370; Cited and translated by P Flourens, JMD Olmsted. In: EA Underwood (ed). 1953. *Science, Medicine and History*, 2:290–302. London: Oxford Univ. Press.

Flourens P. 1824. *Recherches Expérimentales sur les Propriétés et les Fonctions du Système Nerveux, dans les Animaux Vertébrés*. Paris: Chez Crevot.

Fritsch G, Hitzig E. 1870. Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. Arch Anat Physiol Wiss Med, pp. 300–332; 1960. Reprinted in: G. von Bonin (transl). *Some Papers on the Cerebral Cortex*, pp. 73–96. Springfield, IL: Thomas.

Gall FJ, Spurzheim G. 1810. *Anatomie et Physiologie du Système Nerveux en Général, et du Cerveau en Particulier, avec des Observations sur la Possibilité de Reconnoître Plusieurs Dispositions Intellectuelles et Morales de l'Homme et des Animaux, par la Configuration de leurs Têtes*. Paris: Schoell.

Galvani L. [1791] 1953. *Commentary on the Effect of Electricity on Muscular Motion*. RM Green (transl). Cambridge, MA: Licht.

Gazzaniga MS, LeDoux JE. 1978. *The Integrated Mind*. New York: Plenum.

Geschwind N. 1979. Specializations of the human brain. Sci Am 241(3):180–199.

Goldstein K. 1948. *Language and Language Disturbances: Aphasic Symptom Complexes and Their Significance for Medicine and Theory of Language*. New York: Grune & Stratton.

Golgi C. [1906] 1967. The neuron doctrine: theory and facts. In: *Nobel Lectures: Physiology or Medicine, 1901–1921*, pp. 189–217. Amsterdam: Elsevier.

Head H. 1921. Release of function in the nervous system. Proc R Soc Lond B Biol Sci 92:184–209.

Head H. 1926. *Aphasia and Kindred Disorders of Speech*. Vols. 1, 2. Cambridge: Cambridge Univ. Press; 1963. Reprint. New York: Hafner.

Heilman KM, Scholes R, Watson RT. 1975. Auditory affective agnosia. Disturbed comprehension of affective speech. J Neurol Neurosurg Psychiatry 38:69–72.

Langley JN. 1906. On nerve endings and on special excitable substances in cells. Proc R Soc Lond B Biol Sci 78:170–194.

Lashley KS. 1929. *Brain Mechanisms and Intelligence: A Quantitative Study of Injuries to the Brain*. Chicago: Univ. Chicago Press.

Lashley KS, Clark G. 1946. The cytoarchitecture of the cerebral cortex of *Ateles*: a critical examination of architectonic studies. J Comp Neurol 85:223–305.

Locke J. 1690. An essay concerning humane understanding. In: *Four Books*. London.

Loeb J. 1918. *Forced Movements, Tropisms and Animal Conduct*. Philadelphia: Lippincott.

Marshall WH, Woolsey CN, Bard P. 1941. Observations on cortical somatic sensory mechanisms of cat and monkey. J Neurophysiol 4:1–24.

McCarthy RA, Warrington EK. 1988. Evidence for modality-specific meaning systems in the brain. Nature 334: 428–430.

Müller J. 1834–1840. *Handbuch der Physiologie des Menschen für Vorlesungen*. Vols 1, 2. Coblenz: Hölscher.

Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen, Chr. 1988. *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas*, 3rd rev. ed. Berlin: Springer.

Pavlov IP. 1927. *Conditioned Reflexes: An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex*. GV Anrep (transl). London: Oxford Univ. Press.

Penfield W. 1954. Mechanisms of voluntary movement. Brain 77:1–17.

Penfield W, Rasmussen T. 1950. *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function*. New York: Macmillan.

Penfield W, Roberts L. 1959. *Speech and Brain-Mechanisms*. Princeton, NJ: Princeton Univ. Press.

Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME. 1989.

Positron emission tomographic studies of the processing of single words. J Cogn Neurosci 1(2):153–170.

Posner MI, Carr TH. 1992. Lexical access and the brain: anatomical constraints on cognitive models of word recognition. Am J Psychol 105:1–26.

Ramón y Cajal S. [1892] 1977. A new concept of the histology of the central nervous system. DA Rottenberg (transl). (See also historical essay by SL Palay, preceding Ramón y Cajal's paper.) In: DA Rottenberg, FH Hochberg (eds). *Neurological Classics in Modern Translation*, pp. 7–29. New York: Hafner.

Ramón y Cajal S. [1906] 1967. The structure and connexions of neurons. In: *Nobel Lectures: Physiology or Medicine, 1901–1921*, pp. 220–253. Amsterdam: Elsevier.

Ramón y Cajal S. [1908] 1954. *Neuron Theory or Reticular Theory? Objective Evidence of the Anatomical Unity of Nerve Cells*. MU Purkiss, CA Fox (transl). Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas Instituto Ramón y Cajal.

Ramón y Cajal S. 1937. *1852–1934. Recollections of My Life*. EH Craigie (transl). Philadelphia: American Philosophical Society; 1989. Reprint. Cambridge, MA: MIT Press.

Rose JE, Woolsey CN. 1948. Structure and relations of limbic cortex and anterior thalamic nuclei in rabbit and cat. J Comp Neurol 89:279–347.

Ross ED. 1981. The aprosodias: functional-anatomic organization of the affective components of language in the right hemisphere. Arch Neurol 38:561–569.

Sherrington C. 1947. *The Integrative Action of the Nervous System*, 2nd ed. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Spurzheim JG. 1825. *Phrenology, or the Doctrine of the Mind*, 3rd ed. London: Knight.

Swazey JP. 1970. Action proper and action commune: the localization of cerebral function. J Hist Biol 3:213–234.

von Helmholtz H. 1850. On the rate of transmission of the nerve impulse. Monatsber Preuss Akad Wiss Berlin, pp. 14–15. Translated in: W Dennis (ed). 1948. *Readings in the History of Psychology*, pp. 197–198. New York: Appleton-Century-Crofts.

Wernicke C. 1908. The symptom-complex of aphasia. In: A Church (ed), *Diseases of the Nervous System*, pp. 265–324. New York: Appleton.

Zurif E. 1974. Auditory lateralization, prosodic and syntactic factors. Brain Lang 1:391–401.

2 Cellule nervose e comportamento

- **Nel sistema nervoso sono presenti due classi di cellule**
  - Le cellule gliali sono elementi di sostegno
  - Le cellule nervose costituiscono la principale fonte dei messaggi trasmessi dal sistema nervoso
- **Le cellule nervose sono connesse in specifiche reti nervose dalle quali prendono origine i messaggi responsabili delle diverse risposte comportamentali**
- **Tutti i neuroni impiegano gli stessi meccanismi per inviare i propri messaggi**
  - L'elemento d'ingresso del neurone genera un segnale locale graduato
  - All'elemento d'innesco del neurone spetta la decisione di generare o meno un potenziale d'azione
  - L'elemento di conduzione del neurone propaga un potenziale d'azione di tutto-o-nulla
  - L'elemento d'uscita del neurone libera un neurotrasmettitore
  - La rete neurale del riflesso da stiramento costituisce un buon esempio per illustrare come si modifica il messaggio nervoso quando l'informazione sensitiva si trasforma in un comando motorio
- **Le principali differenze fra le cellule nervose riguardano il loro diverso corredo molecolare**
- **Le cellule nervose sono fonte di messaggi specifici in quanto sono connesse in modo da formare reti nervose specifiche**
- **La plasticità delle connessioni fra le singole cellule nervose giustifica le modificazioni che si osservano nelle manifestazioni comportamentali**

La capacità dell'Uomo di sfruttare a proprio vantaggio ogni possibilità offerta dall'ambiente esterno è di molto superiore a quella degli altri animali. La vasta gamma dei comportamenti umani e la estrema complessità degli ambienti che l'Uomo è riuscito a creare per soddisfare le proprie esigenze dipende da una varietà di sofisticati recettori di senso connessi ad una struttura nervosa di grandi possibilità plastiche come il cervello, in grado di riconoscere e distinguere una gamma pressoché infinita di eventi che hanno luogo nell'ambiente esterno. Il continuo flusso di informazioni che deriva da questi recettori viene organizzato dal cervello in singole percezioni (alcune delle quali vengono poi immagazzinate in memoria come riferimento futuro) e trasformato quindi in risposte comportamentali coerenti. Tutto ciò scaturisce dal cervello attraverso l'attività delle cellule nervose e delle loro reciproche connessioni.

La struttura delle singole unità operative, e cioè delle singole cellule nervose, è relativamente semplice. Sebbene il sistema nervoso dell'Uomo contenga un numero straordinariamente elevato di neuroni (circa 10^{11}) che possono venir classificati in un migliaio di tipi diversi, tutte le cellule nervose sono riconducibili ad un'unica architettura di base. La grande complessità dei comportamenti dell'Uomo non risiede tanto nella diversa specializzazione delle singole cellule nervose quanto nel fatto che la stragrande maggioranza di esse sono organizzate in circuiti anatomicamente ben definiti. Una delle caratteristiche fondamentali dell'organizzazione cerebrale risiede nel fatto che cellule nervose con proprietà generali del tutto simili possono esprimere comportamenti assai diversi per via delle particolari connessioni che intrattengono fra loro, con i recettori di senso e con i muscoli.

Poiché a partire da un numero limitato di caratteristiche organizzative il cervello è in grado di esprimere comportamenti di elevata complessità, è possibile approfondire la conoscenza dei meccanismi che stanno alla base del comportamento mettendo a fuoco quattro caratteristiche generali del sistema nervoso:

1. I meccanismi mediante i quali i neuroni danno origine ai propri messaggi.
2. Le modalità con cui le cellule nervose sono reciprocamente connesse fra loro.
3. Le relazioni che intercorrono fra diversi tipi di connessione e diversi tipi di comportamento.
4. I meccanismi con cui i neuroni e le loro reciproche connessioni vengono modificate dall'esperienza.

In questo capitolo inizieremo lo studio di questi quattro meccanismi analizzando anzitutto le proprietà strutturali e funzionali delle cellule nervose e delle cellule gliali di sostegno che le circondano. Esamineremo quindi in che modo le cellule nervose organizzano e trasmettono i segnali e come l'invio di messaggi specifici, fra gruppi limitati di cellule nervose reciprocamente interconnesse, possa dare origine a comportamenti elementari come il riflesso patellare. Descriveremo infine come una variazione della capacità di singole cellule nervose di inviare messaggi possa modificare il comportamento da loro espresso.

Nel sistema nervoso sono presenti due classi di cellule

Nel sistema nervoso esistono due classi principali di cellule: le cellule nervose (o neuroni) e le cellule gliali (o glia).

Le cellule gliali sono elementi di sostegno

Nel sistema nervoso dei vertebrati, le cellule gliali sono da 10 a 50 volte più numerose dei neuroni. Nonostante il loro nome derivi dalla parola greca "colla", le cellule gliali, in generale, non mantengono unite fra loro le cellule nervose. Esse circondano piuttosto i corpi cellulari, gli assoni e i dendriti dei neuroni. A quanto sappiamo, la glia non prende parte direttamente all'elaborazione delle informazioni; si ritiene tuttavia che le cellule gliali svolgano almeno sette altre funzioni vitali:

1. Le cellule gliali fungono da elementi di sostegno dei neuroni dando forma e struttura al tessuto nervoso. Esse contribuiscono anche a separare, e talvolta ad isolare, particolari gruppi di neuroni e di terminazioni nervose.
2. Due tipi di cellule gliali (gli oligodendrociti e le cellule di Schwann) danno origine alla mielina, che è la guaina isolante che ricopre gli assoni delle cellule nervose che sono i prolungamenti lungo i quali si propagano i segnali elettrici.
3. Alcune cellule gliali hanno funzione fagocitaria e rimuovono i frammenti cellulari che si formano in seguito alla lesione o alla morte delle cellule nervose.
4. Le cellule gliali svolgono importanti funzioni di manutenzione che assicurano la migliore efficienza ai meccanismi di trasmissione dei segnali nervosi (Capitolo 14). Per esempio, alcuni elementi gliali sono in grado di captare i neurotrasmettitori liberati dai neuroni nel corso dei processi di trasmissione sinaptica.
5. Durante lo sviluppo del sistema nervoso, alcune classi di cellule gliali ("glia radiale") guidano la migrazione dei neuroni e dirigono la crescita dei loro assoni.
6. In alcuni casi, come ad esempio a livello della giunzione neuromuscolare dei vertebrati, le cellule gliali prendono parte attiva alla regolazione delle proprietà delle terminazioni presinaptiche.
7. Alcune cellule gliali (astrociti) contribuiscono a formare una barriera impermeabile attorno ai capillari ed alle venule cerebrali, dando origine alla *barriera emato-encefalica* che impedisce alle sostanze tossiche presenti nel sangue di penetrare nel tessuto cerebrale (Appendice B).
8. Sembra infine che alcune cellule gliali siano in grado di liberare fattori di crescita e di svolgere, talvolta, mediante meccanismi diversi, una funzione nutritiva per le cellule nervose, anche se di ciò manca ancora la prova conclusiva.

Le cellule gliali del sistema nervoso dei vertebrati si suddividono in due classi principali: la *microglia* e la *macroglia.*

Le cellule della microglia sono costituite da elementi fagocitari che si mobilitano in seguito a lesioni, infezioni o altri disturbi. Esse prendono origine da macrofagi, al di fuori dal sistema nervoso, e non hanno alcun rapporto embriologico o funzionale con gli altri tipi cellulari del sistema nervoso. Non si sa molto sulle funzioni della microglia in condizioni di riposo ma è noto che gli elementi che la compongono si attivano nel corso di infezioni, a seguito di lesioni e di attacchi convulsivi. Una volta attivate, queste cellule presentano un prolungamento più robusto e più ramificato di quello delle cellule allo stato inattivo. Esse possiedono anche una ricca varietà di antigeni, il che fa supporre che rappresentino gli elementi dotati di maggior attività antigenica di tutto il sistema nervoso. Si ritiene che gli elementi della microglia vadano incontro ad attivazione nel corso di numerose forme morbose, fra cui la sclerosi multipla, la demenza da AIDS e in numerose altre forme neurodegenerative croniche come il morbo di Parkinson e la malattia di Alzheimer.

Tre sono i tipi cellulari della macroglia predominanti nel sistema nervoso dei vertebrati: gli oligodendrociti, le cellule di Schwann e gli astrociti.

Gli *oligodendrociti* e le *cellule di Schwann* sono cellule piccole, fornite di un numero limitato di processi. Entrambi questi tipi cellulari svolgono l'importante funzione di isolare gli assoni formandovi attorno, con i loro processi membranosi, una guaina di mielina che li circonda concentricamente in strette spirali. Gli oligodendrociti, che sono presenti nel sistema nervoso centrale, possono avvolgersi attorno a numerosi tratti internodali, 15 in media (Figura 2.1A). Le cellule di Schwann del sistema nervoso periferico, al contrario, circondano un unico tratto internodale di un solo assone (Figure 2.1B). Anche la composizione chimica della mielina elaborata dagli oligodendrociti e dalle cellule di Schwann è alquanto diversa.

Gli *astrociti*, che costituiscono il tipo più numeroso di cellule gliali, devono il proprio nome alla forma irregolare e vagamente stellare dei loro corpi cellulari (Figura 2.1C).

 ISBN 88-408-1256-3

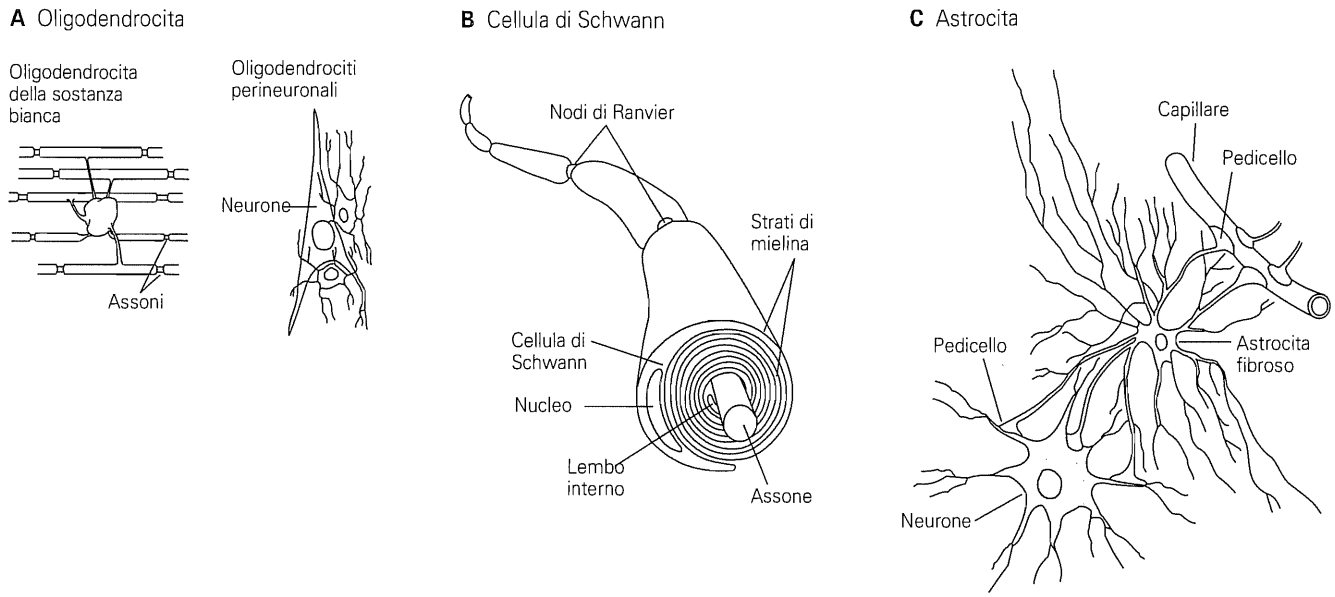


Figura 2.1 I tipi cellulari principali delle cellule gliali sono gli astrociti e gli oligodendrociti, nel sistema nervoso centrale, e le cellule di Schwann, nel sistema nervoso periferico.
A. Gli oligodendrociti sono cellule piccole, dotate di un numero limitato di processi. Nella sostanza bianca (a sinistra) prendono parte ai processi di mielinizzazione; nella sostanza grigia (a destra) gli oligodendrociti perineuronali si dispongono attorno ai corpi cellulari dei neuroni assicurando loro il necessario sostegno. Un unico oligodendrocita può avvolgere con i propri processi membranosi molti assoni isolandoli mediante uno strato di mielina.
B. Le cellule di Schwann formano la guaina mielinica che isola gli assoni del sistema nervoso periferico. Gruppi di parecchie cellule di Schwann si allineano lungo il percorso di un assone e lo circondano con un segmento di guaina mielinica lungo circa 1 mm. La guaina mielinica assume la sua forma definitiva per avvolgimenti successivi della superficie interna della cellula di Schwann attorno all'assone, che viene così ricoperto da una serie di strati concentrici di membrana. Gli spazi che intercorrono fra i segmenti di mielina sono detti nodi di Ranvier. Nella realtà, gli strati di mielina sono molto più compatti di quanto non appaia in figura. (Modificata, da Alberts e collaboratori, 1994.)
C. Gli astrociti, sono i più numerosi fra tutte le cellule gliali del sistema nervoso centrale. Sono caratterizzati dalla loro forma stellata e dalla presenza di espansioni grossolanamente pedicellari sui loro processi. Poiché queste espansioni terminali sono in contatto sia con i neuroni che con i capillari sanguigni, si ritiene che gli astrociti esercitino una funzione nutritizia. Gli astrociti rivestono anche notevole importanza per la formazione della barriera emato-encefalica.

Sono spesso dotati di lunghi processi, alcuni dei quali formano delle specie di espansioni terminali. Alcune di queste espansioni pedicellari prendono contatto, nel cervello e nel midollo spinale, con la superficie di cellule nervose per le quali potrebbero svolgere una funzione nutritiva. Altre espansioni pedicellari degli astrociti prendono contatto con i vasi sanguigni cerebrali e inducono la formazione di giunzioni strette fra le cellule endoteliali (di rivestimento), contribuendo a formare una barriera emato-encefalica protettiva (Figura 2.1C).

Gli astrociti contribuiscono inoltre a mantenere normale la concentrazione extracellullare di potassio ioni negli spazi intercellulari che separano i neuroni. Come vedremo fra breve e come verrà spiegato nel Capitolo 7, quando un neurone si depolarizza, i potassio ioni fuoriescono dalla cellula. Una scarica di potenziali d'azione a frequenza elevata può determinare perciò un aumento della concentrazione extracellulare di potassio in grado di interferire con le proprietà di scarica dei neuroni vicini. In questi casi gli astrociti possono assumere l'eccesso di potassio per via della loro elevata permeabilità verso questi ioni e proteggere in tal modo i neuroni circostanti. Gli astrociti, infine, sono anche in grado di captare i neurotrasmettitori liberati dalle terminazioni sinaptiche, contribuendo così a regolarne l'attività allontanando i neurotrasmettitori stessi. Tuttavia la funzione principale degli astrociti è quella di cellule di sostegno.

Non vi sono prove che le cellule gliali siano direttamente responsabili dell'invio di messaggi elettrici. Questa funzione sembra essere di competenza esclusiva delle cellule nervose.

Le cellule nervose costituiscono la principale fonte dei messaggi trasmessi dal sistema nervoso

In generale, in una cellula nervosa, si possono distinguere quattro zone distinte dal punto di vista morfologico: il corpo cellulare, i dendriti, l'assone e le terminazioni presinaptiche (Figura 2.2). Come vedremo in seguito, ciascuna di queste zone svolge una particolare funzione nella genesi dei segnali nervosi e nella loro comunicazione da una cellula all'altra.

Il corpo cellulare (*soma*) è il centro metabolico del neurone. Esso contiene il nucleo, che custodisce i geni della cellula, e il reticolo endoplasmatico dove vengono sintetizzate le proteine cellulari. Il corpo cellulare, in generale, dà origine a due tipi di processi: numerosi *dendriti* brevi e un lungo processo tubulare detto *assone*. I dendriti si suddividono a partire dal corpo cellulare formando

una specie di arborizzazione e rappresentano il principale apparato destinato a ricevere i messaggi che arrivano dalle altre cellule nervose. L'assone, al contrario, si estende per lunghe distanze allontanandosi dal corpo cellulare e rappresenta il principale elemento di conduzione capace di trasmettere messaggi ad altri neuroni. Un assone è in grado di trasmettere segnali elettrici a distanze variabili fra 0,1 mm e 3 m. Questi segnali elettrici vengono detti *potenziali d'azione* e sono impulsi nervosi rapidi e transitori, con un carattere di tutto-o-nulla, un'ampiezza di 100 mV e una durata di circa 1 ms (Figura 2.3). I potenziali d'azione prendono inizio a livello di una zona di innesco specializzata, localizzata all'origine dell'assone e detta *cono di emergenza* (o *segmento iniziale* dell'assone) a partire dal quale vengono condotti senza decremento o distorsione lungo l'assone, a velocità variabili fra 1 e 100 m al secondo. L'ampiezza del potenziale d'azione non si modifica lungo il suo decorso ma rimane costante in quanto esso è un segnale di tutto-o-nulla che si rigenera ad intervalli regolari mentre viaggia lungo l'assone.

I potenziali d'azione sono i segnali che il sistema nervoso impiega per ricevere, analizzare e trasmettere le informazioni. Questi segnali sono altamente stereotipati in tutto il sistema nervoso centrale anche se, in realtà, essi prendono origine da una grande varietà di eventi, presenti nell'ambiente, che ci raggiungono come stimoli di diversa natura: luce, contatti meccanici, odori, onde di pressione. Pertanto, i segnali responsabili dell'informazione visiva sono del tutto identici a quelli che danno informazioni, per esempio, sugli stimoli olfattivi. Ed ecco che qui incontriamo un altro dei principi fondamentali su cui si basa l'attività cerebrale. L'informazione trasportata da un potenziale d'azione non dipende dalla morfologia del segnale ma dal cammino che quel segnale percorre nel cervello. È poi compito del cervello stesso quello di analizzare e decifrare quale sia la *natura* dei segnali elettrici che arrivano e di trasformarli in una delle nostre sensazioni quotidiane: visive, tattili, gustative o acustiche.

Per aumentare la velocità con cui vengono condotti i potenziali d'azione gli assoni di dimensioni maggiori

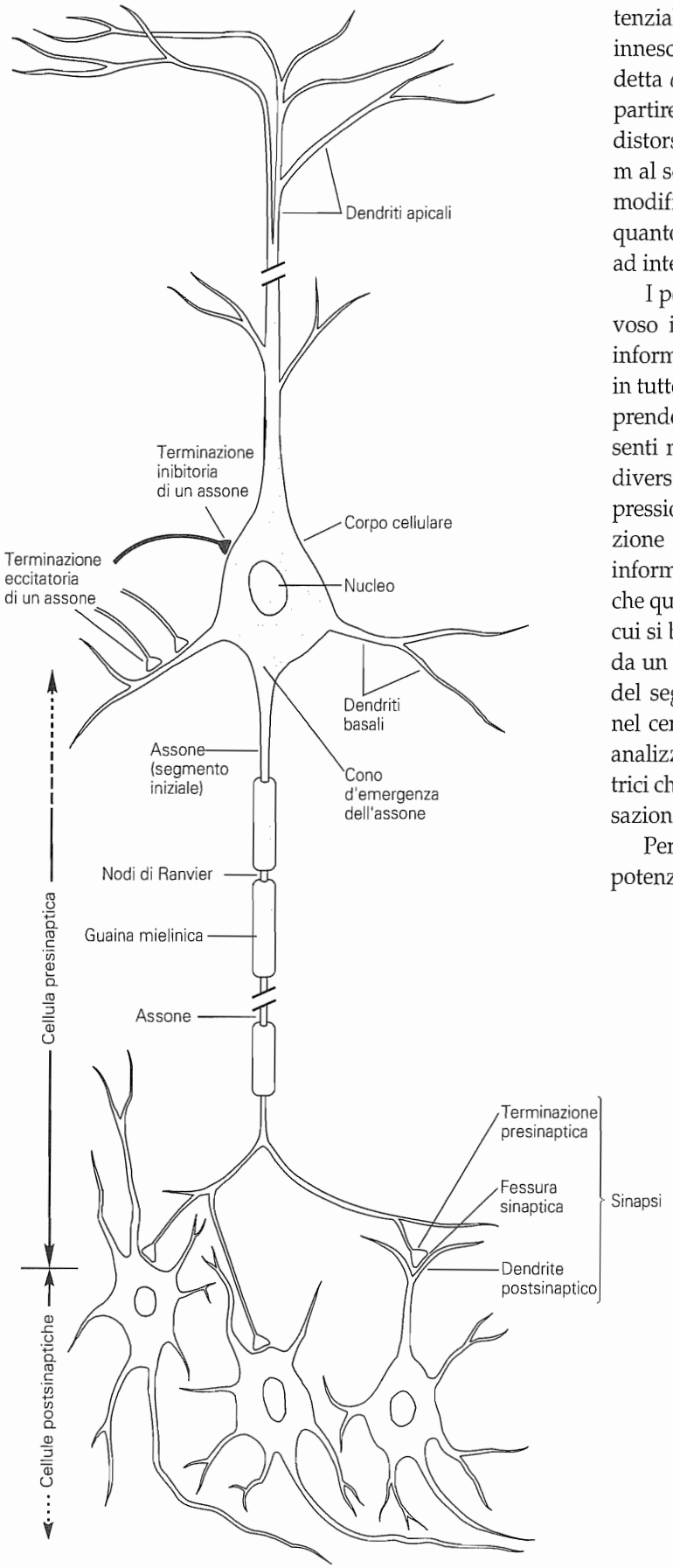


Figura 2.2 Struttura di un neurone. La maggior parte dei neuroni del sistema nervoso dei vertebrati hanno molte caratteristiche comuni. Il corpo cellulare contiene il nucleo, che è il magazzino dell'informazione genetica, e dà origine a due tipi di processi: i dendriti e l'assone. L'assone è l'elemento di trasmissione del neurone e può avere lunghezza molto variabile; alcuni assoni possono raggiungere lunghezze anche superiori a tre metri. La maggior parte degli assoni del sistema nervoso centrale sono molto sottili (diametro fra 0,2 e 20 μm) rispetto al diametro del corpo cellulare (50 μm o più). Gran parte degli assoni sono isolati da una guaina lipidica di mielina, interrotta ad intervalli regolari dai nodi di Ranvier. Il potenziale d'azione, che è il segnale di conduzione delle cellule nervose, prende origine dal cono d'emergenza, che è il segmento iniziale dell'assone, o poco più in là, a livello del primo nodo di Ranvier. Le ramificazioni terminali dell'assone (del neurone presinaptico) trasmettono messaggi ad altri neuroni (cellule postsinaptiche) a livello di siti detti sinapsi. Le branche di un singolo neurone possono far sinapsi con un gran numero di altri neuroni (fino a 1000). Mentre l'assone costituisce l'elemento di uscita del neurone, i dendriti (apicali e basali) sono gli elementi d'ingresso del neurone. Insieme al corpo cellulare essi ricevono i contatti sinaptici da parte degli altri neuroni.

 ISBN 88-408-1256-3

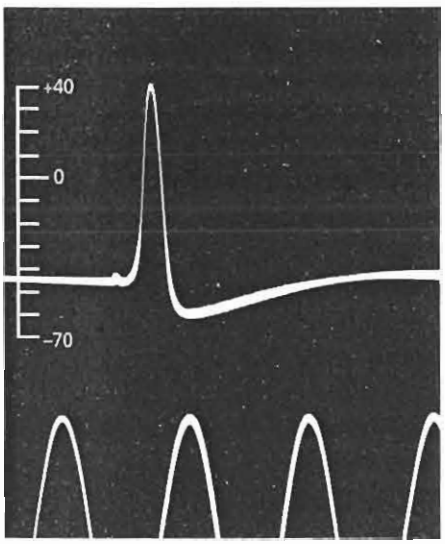


Figura 2.3 Questo tracciato di importanza storica rappresenta la prima registrazione pubblicata di un potenziale d'azione intracellulare. Questo tracciato fu ottenuto nel 1939 da Hodgkin e Huxley nell'assone gigante del Calamaro, impiegando elettrodi capillari di vetro riempiti di acqua marina. L'asse orizzontale dei tempi è tarato a 500 Hz. La scala verticale indica il potenziale interno dell'elettrodo in millivolt; l'acqua marina del bagno esterno è stata assunta come potenziale zero. (Da Hodgkin e Huxley, 1939.)

sono circondati da un involucro lipidico isolante di mielina. L'involucro è interrotto a intervalli regolari dai nodi di Ranvier ed è appunto a livello di questi siti privi di rivestimento isolante che si rigenera l'energia del potenziale d'azione. Altre nozioni relative al processo di mielinizzazione verranno esposte nel Capitolo 4 mentre il potenziale d'azione verrà trattato con maggiore ampiezza nel Capitolo 9.

Vicino alla sua terminazione, l'assone si suddivide in numerose sottili branche mediante le quali entra in contatto con altri neuroni. I punti in cui due neuroni entrano in comunicazione sono noti come *sinapsi*. La cellula nervosa che trasmette il segnale viene detta *cellula presinaptica* mentre quella che lo riceve è la *cellula postsinaptica*. La cellula presinaptica trasmette i propri segnali a livello di rigonfiamenti specializzati delle ramificazioni terminali dell'assone detti *terminazioni presinaptiche*. In realtà, la cellula presinaptica non entra anatomicamente in contatto né in comunicazione con la cellula postsinaptica in quanto le due cellule sono separate, a questo livello, da uno spazio detto *fessura sinaptica*. La maggior parte delle terminazioni presinaptiche va a terminare a ridosso dei dendriti del neurone postsinaptico, ma i neuroni possono talvolta anche entrare in rapporto con il corpo cellulare o, meno frequentemente, con il segmento iniziale dell'assone della cellula postsinaptica o con le sue terminazioni (Figura 2.2).

Come abbiamo visto nel Capitolo 1, fu Ramón y Cajal a fornire la maggior parte delle prime prove sperimentali in favore della nozione, oggi classica, che i neuroni sono le unità elementari responsabili dei messaggi nervosi e che ogni neurone è costituito da una cellula distinta, dotata di propri processi che prendono origine dal corpo cellulare (teoria del neurone). Retrospettivamente, è difficile rendersi conto di quanto sia stato difficile convincere gli scienziati della verità di questa idea così elementare. A differenza degli altri tessuti, le cui cellule sono di forma semplice e i cui limiti sono sempre osservabili in un solo campo del microscopio luce, le cellule del sistema nervoso hanno forme complesse; il complicato aspetto dei dendriti e il decorso di alcuni assoni, che sembrano estendersi senza fine, rendevano estremamente difficile, all'inizio, stabilire una relazione coerente fra questi diversi elementi. Anche dopo che gli anatomici Jacob Schleiden e Theodor Schwann ebbero proposto la teoria cellulare, intorno al 1830, e l'idea che le cellule fossero le unità strutturali di tutta la materia vivente era divenuta un assioma assoluto della biologia, la maggior parte degli anatomici continuò a ritenere che la teoria cellulare non potesse applicarsi al sistema nervoso, che veniva concepito come un reticolo continuo.

La vera struttura del neurone non poté essere chiarita fino all'ultimo scorcio del diciannovesimo secolo, quando Ramón y Cajal prese ad usare il metodo di impregnazione argentica introdotto da Golgi. Questo metodo, ancor oggi in uso, possiede due vantaggi: innanzi tutto, per ragioni ignote, la soluzione di argento colora a caso solo l'1% delle cellule presenti in una certa zona cerebrale, rendendo così possibile lo studio di singole cellule nervose separatamente da quelle circostanti. In secondo luogo, le cellule nervose che prendono il colore si impregnano per tutta la loro estensione compreso il corpo cellulare, l'assone e l'intera arborizzazione dendritica. Con questo metodo di colorazione si dimostra che (con poche eccezioni che prenderemo in esame successivamente) non esiste alcuna continuità citoplasmatica fra neuroni, neppure a livello delle sinapsi fra due cellule. Pertanto, i neuroni non formano un sincizio; ciascun neurone è nettamente separato da ogni altro.

Ramón y Cajal applicò il metodo di Golgi al sistema nervoso embrionale di molti animali, Uomo compreso. Esaminando la struttura delle cellule nervose su sezioni istologiche di quasi tutte le parti del sistema nervoso, Ramón y Cajal descrisse le caratteristiche distintive delle diverse classi di cellule nervose e definì esattamente le connessioni reciproche di molte di esse. In tal modo, oltre ai principi fondamentali della teoria del neurone, Ramón y Cajal riuscì ad intuire altri due principi dell'organizzazione cerebrale che si rivelarono di particolare importanza per lo studio dei sistemi di comunicazione del sistema nervoso.

Il primo di questi principi è ora noto come *principio della polarizzazione dinamica*. Esso afferma che, in ogni neurone, i messaggi nervosi viaggiano sempre in una direzione sola: dalle zone di recezione del neurone (in generale dai dendriti e dal corpo cellulare) verso la zona d'innesco, a livello dell'assone. Da qui il potenziale d'azione si propaga poi unidirezionalmente per tutta la lunghezza dell'assone fino alle terminazioni presinaptiche. Sebbene i neuroni differiscano notevolmente per forma e funzione, il flusso delle informazioni segue per lo più questo schema. Più in

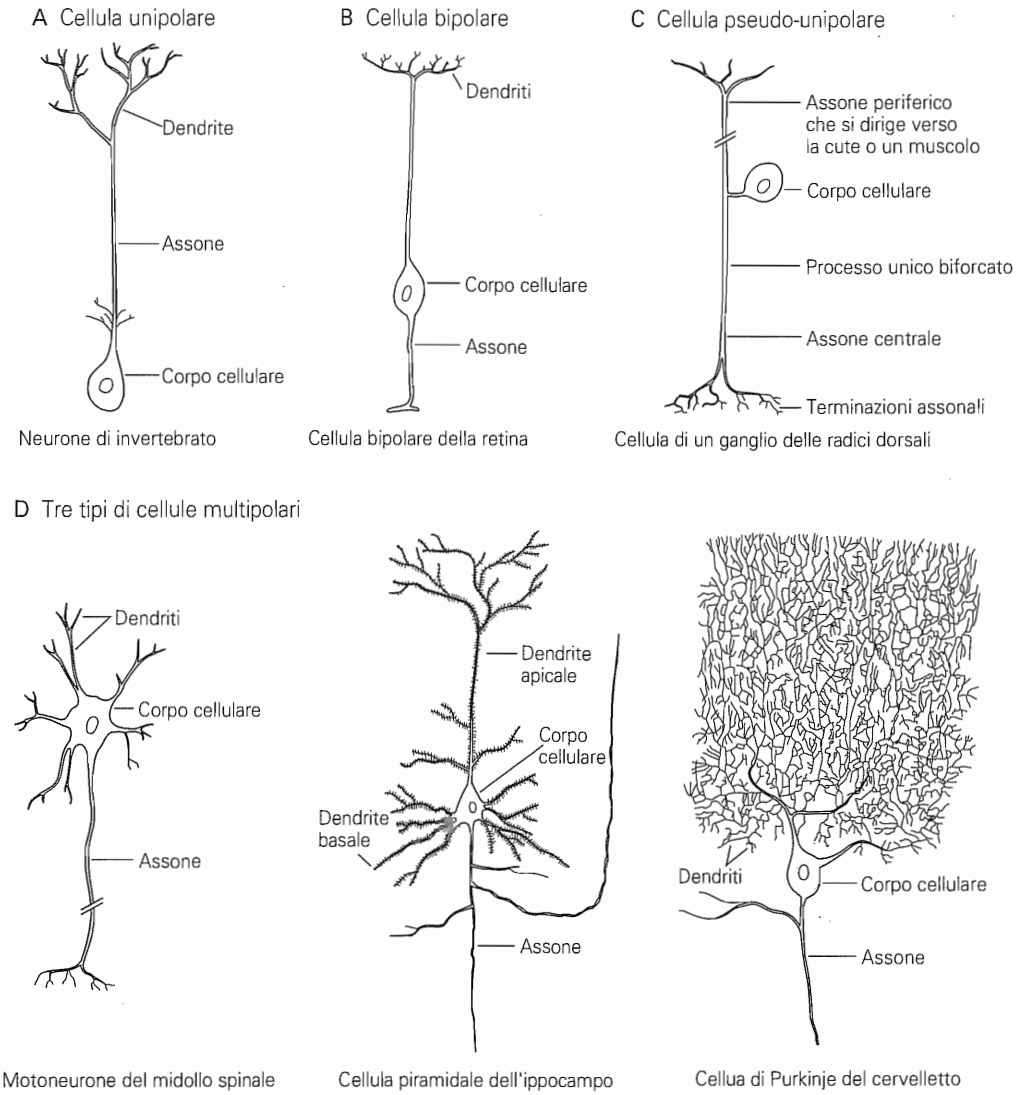


Figura 2.4 Le cellule nervose possono venir classificate come unipolari, bipolari o multipolari a seconda del numero dei processi che prendono origine dal corpo cellulare.
A. Le cellule unipolari hanno un unico processo i cui diversi segmenti fungono da superficie recettiva o da zone terminali di rilascio del neurotrasmettitore. Le cellule unipolari sono caratteristiche del sistema nervoso degli invertebrati.
B. Le cellule bipolari posseggono due processi funzionalmente specializzati: il dendrite, che porta informazioni alla cellula, e l'assone, che trasmette informazioni alle altre cellule.
C. Alcuni neuroni deputati a portare informazioni sensitive come, ad esempio, informazioni di tatto o di stiramento al midollo spinale, appartengono a una sottoclasse di neuroni bipolari detti pseudo-unipolari. Nel corso dello sviluppo, i due processi della cellula bipolare embrionale si fondono ed emergono dal corpo cellulare come un unico processo che si suddivide poi in due processi distinti che fungono *entrambi* da assone, l'uno dirigendosi alla periferia verso la cute o i muscoli, mentre l'altro si dirige centralmente e penetra nel midollo spinale.
D. Le cellule multipolari posseggono un solo assone e molti processi dendritici; esse costituiscono il tipo di neurone più comune del sistema nervoso centrale dei mammiferi. Tre esempi mettono in evidenza la grande varietà di queste cellule. I motoneuroni spinali (a sinistra) innervano le fibre dei muscoli scheletrici. Le cellule piramidali (al centro) hanno un corpo cellulare approssimativamente triangolare; i dendriti prendono origine sia dall'apice (dendrite apicale) che dalla base (dendriti basali). Le cellule piramidali si trovano sia nell'ippocampo che in tutta la corteccia cerebrale. Le cellule di Purkinje del cervelletto (a destra) sono caratterizzate da un albero dendritico assai ricco ed esteso, disposto in un solo piano. Tale struttura consente la ricezione di una enorme quantità di informazioni sinaptiche. (Modificata, da Ramón y Cajal, 1933.)

là, in questo stesso capitolo, descriveremo le basi fisiologiche su cui si basa questo principio.

Il secondo principio, o *principio della specificità delle connessioni*, afferma che le cellule nervose non si connettono indifferentemente le une con le altre formando reti casuali; ciascuna cellula stabilisce invece connessioni specifiche, a livello di zone specializzate di contatto, solo con particolari cellule bersaglio postsinaptiche ma non con altre. Il principio della polarizzazione dinamica e quello della specificità delle connessioni costituiscono, nel loro insieme, i fondamenti cellulari del connessionismo moderno che è stato delineato nel Capitolo 1.

Ramón y Cajal fu anche fra i primi a rendersi conto che la caratteristica che più distingue un neurone dall'altro è la sua *forma* e, in particolare, il numero e il tipo dei processi nervosi che si dipartono dal corpo cellulare. A seconda della forma i neuroni possono venir classificati in tre grandi gruppi: unipolari, bipolari e multipolari.

I *neuroni unipolari* costituiscono la classe più semplice di neuroni. Hanno un solo processo primario, in generale

 ISBN 88-408-1256-3

fornito di molte ramificazioni. Una di queste è l'assone mentre le altre servono come strutture dendritiche di ricezione (Figura 2.4A). Le cellule unipolari sono preponderanti nel sistema nervoso degli invertebrati; nei vertebrati vanno a formare i gangli del sistema nervoso autonomo.

I *neuroni bipolari* hanno un corpo ovoidale che dà origine a due processi: un dendrite, che porta informazioni provenienti dalla periferia del corpo, e un assone, che invia informazioni al sistema nervoso centrale (Figura 2.4B). Molti neuroni bipolari sono di natura sensitiva, come le cellule bipolari della retina e quelle dell'epitelio olfattivo. Le cellule sensitive che portano informazioni tattili, di pressione e dolorifiche al midollo spinale costituiscono un tipo particolare di cellule dette cellule *pseudounipolari*. Queste cellule si sviluppano inizialmente come cellule bipolari; i due processi vanno in seguito incontro a fusione formando un unico assone che emerge dal corpo cellulare e si suddivide quindi in due branche; l'una decorre verso la periferia (diretta ai recettori sensitivi della cute, delle articolazioni e dei muscoli) mentre l'altra entra nel midollo spinale (Figura 2.4C).

I *neuroni multipolari* predominano nel sistema nervoso dei vertebrati. Queste cellule hanno un unico assone e una o più branche dendritiche che, in generale, possono nascere da ogni parte del corpo cellulare (Figura 2.4D). Le forme dei neuroni multipolari possono essere molto variabili specialmente per ciò che concerne la lunghezza degli assoni e il numero, la lunghezza e la complessità del loro albero dendritico. In molte di queste cellule il numero e l'estensione dei processi dendritici è correlato con quello dei contatti sinaptici che altri neuroni stabiliscono con la cellula stessa. Un motoneurone spinale, che ha dendriti relativamente poco numerosi, riceve approssimativamente 10.000 contatti sinaptici, dei quali 2.000 sul corpo cellulare e 8.000 sui dendriti. L'arborizzazione dendritica delle cellule cerebellari del Purkinje, ha dimensioni e ramificazioni ben maggiori e riceve all'incirca 150.000 contatti!

Rispetto alla loro funzione i neuroni cerebrali vengono anche classificati in tre gruppi principali: neuroni sensitivi, motoneuroni e interneuroni. I neuroni sensitivi portano dalla periferia del corpo al sistema nervoso centrale le informazioni necessarie sia per la percezione che per la coordinazione motoria[1]. I motoneuroni portano ordini, dal cervello o dal midollo spinale, ai muscoli e all'apparato ghiandolare. Gli interneuroni costituiscono la classe di neuroni di gran lunga più numerosa e comprendono tutte le cellule del sistema nervoso che non siano specificamente sensitive o motrici. Gli interneuroni vengono suddivisi, a loro volta, in due classi. Gli *interneuroni di ritrasmissione* o *di proiezione* che posseggono assoni lunghi e trasmettono informazioni a distanze considerevoli, da una regione cerebrale all'altra. Gli *interneuroni locali* hanno invece assoni brevi ed elaborano informazioni all'interno di circuiti locali.

Le cellule nervose sono connesse in specifiche reti nervose dalle quali prendono origine i messaggi responsabili delle diverse risposte comportamentali

Tutte le funzioni cerebrali relative al comportamento, e cioè l'analisi delle informazioni sensitive, la programmazione delle risposte motorie ed emozionali e la fondamentale facoltà di conservare le informazioni ricevute (memoria), vengono svolte da gruppi di neuroni specificamente interconnessi fra loro. Prenderemo ora in esame, in termini generali, le modalità che determinano la comparsa di un comportamento, prendendo come esempio un semplice riflesso da stiramento come il riflesso patellare. Vedremo come una perdita transitoria dell'equilibrio corporeo, capace di determinare lo stiramento dei muscoli estensori della gamba, determini la comparsa di una serie di informazioni sensitive che vengono trasmesse alle cellule motrici che, a loro volta, trasmettono ai muscoli estensori l'ordine di contrarsi in modo da ristabilire l'equilibrio.

Gli elementi anatomici del riflesso patellare sono rappresentati nella Figura 2.5. Il tendine del quadricipite femorale, che è un muscolo estensore della gamba, si inserisce sulla tibia per mezzo del tendine rotuleo o patellare. La percussione di questo tendine immediatamente al di sotto della rotula mette in tensione il quadricipite femorale (lo stira). Ciò determina la comparsa del ben noto riflesso patellare, che consiste nella contrazione del quadricipite femorale coordinata con il contemporaneo rilasciamento del bicipite femorale, che è il muscolo flessore antagonista. L'aumento della tensione di un gruppo specifico di muscoli fa variare la posizione della gamba estendendola. (La regolazione del movimento da parte del sistema nervoso centrale verrà trattata nella Parte VI del libro.)

I riflessi da stiramento, come il riflesso patellare, sono tipi particolari di *riflessi spinali* ovvero di comportamenti determinati da circuiti nervosi i cui componenti hanno sede esclusiva nel midollo spinale. Come vedremo in seguito in questo stesso libro, questi circuiti spinali sollevano il cervello dal compito di doversi far carico direttamente della gestione di queste attività comportamentali elementari. I riflessi da stiramento sono mediati, in generale, da *circuiti monosinaptici*, nei quali il neurone sensitivo ed il motoneurone sono connessi direttamente, senza l'interposizione di un interneurone. La maggior parte degli altri riflessi, compresa la maggior parte dei riflessi spinali, tuttavia, fa uso di circuiti polisinaptici che com-

1. Alcuni neuroni sensitivi primari sono anche generalmente chiamati neuroni afferenti e, in questo libro, tali termini verranno usati indifferentemente. Il termine *afferente* (che si dirige *verso* il sistema nervoso) si applica a tutte le informazioni che arrivano al sistema nervoso centrale provenendo dalla periferia, indipendentemente dal fatto che queste informazioni facciano insorgere una sensazione. Il termine *sensitivo*, a rigor di termine, dovrebbe essere usato solo in relazione a informazioni afferenti che determinano l'insorgenza di una percezione.

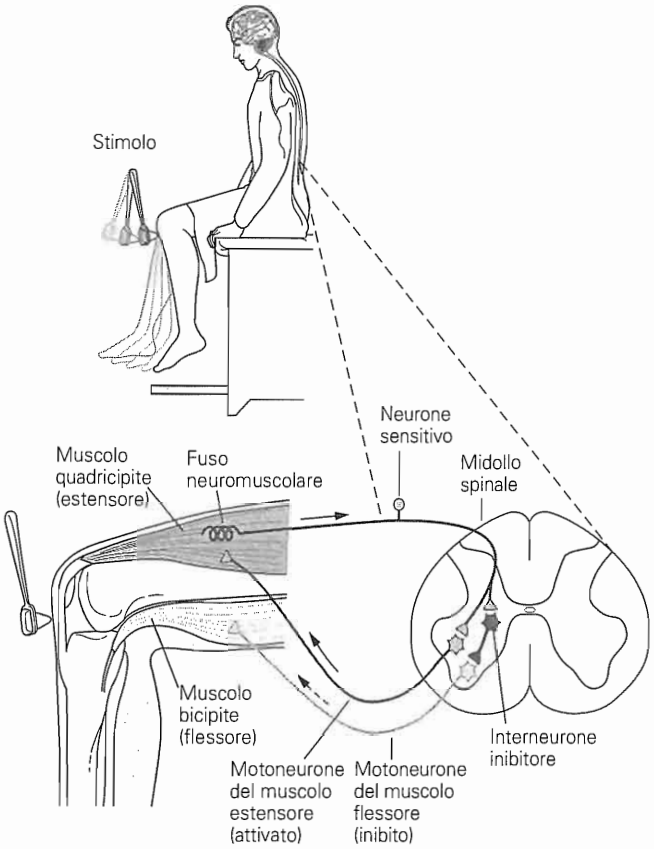


Figura 2.5 Il riflesso patellare è un esempio di meccanismo riflesso monosinaptico ed è un comportamento semplice controllato attraverso connessioni dirette che si stabiliscono fra neuroni sensitivi e motoneuroni. La percussione della rotula con un martello da riflessi stira il tendine del muscolo quadricipite femorale, che è un muscolo estensore della gamba. Quando il muscolo viene stirato dalla trazione del tendine, i neuroni afferenti (sensitivi) inviano al sistema nervoso centrale informazioni relative alla modificazione della lunghezza del muscolo. Nel midollo spinale i neuroni sensitivi attivano direttamente i motoneuroni dei muscoli estensori che fanno contrarre il muscolo che è stato stirato, ovvero il quadricipite femorale. I neuroni sensitivi, inoltre, inibiscono indirettamente, via interneuroni, i motoneuroni dei muscoli flessori che, altrimenti, farebbero contrarre il bicipite femorale, che è il muscolo antagonista. Queste due azioni, insieme, determinano la comparsa del comportamento riflesso. Nella rappresentazione schematica della figura ogni motoneurone estensore e flessore rappresenta una popolazione costituita da numerose cellule.

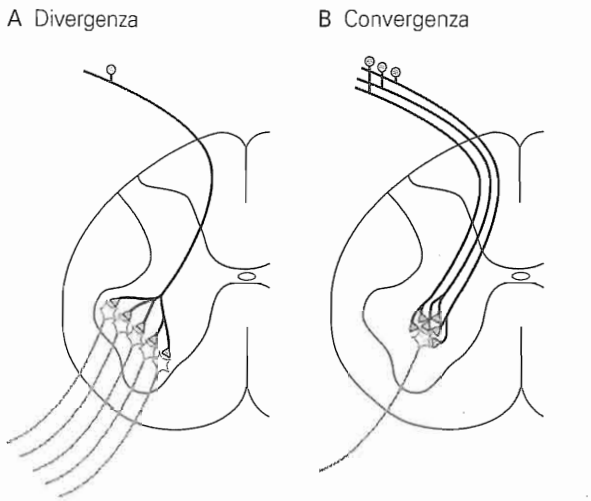


Figura 2.6 La divergenza e la convergenza delle connessioni nervose costituiscono un principio fondamentale dell'organizzazione cerebrale. A. Nei sistemi sensitivi, i neuroni ricettivi dello stadio d'ingresso, in generale, si ramificano formando moltissime connessioni divergenti con i neuroni che costituiscono il secondo stadio di analisi. La divergenza delle connessioni diviene ancora più marcata negli stadi successivi. B. I motoneuroni, al contrario, ricevono una serie progressiva di connessioni convergenti. Mediante tale convergenza le cellule bersaglio ricevono tutta l'informazione acquisita da molte cellule presinaptiche.

prendono uno o più interneuroni. I circuiti polisinaptici sono molto più soggetti a modificazioni da parte dell'attività dei centri cerebrali superiori di analisi.

I corpi cellulari dei neuroni meccanocettivi del riflesso patellare sono raggruppati nei *gangli delle radici dorsali*, che sono disposti in prossimità del midollo spinale (Figura 2.5). Si tratta di neuroni pseudounipolari; una delle branche dell'assone innerva il muscolo quadricipite, alla periferia, mentre l'altra decorre centralmente penetrando nel midollo spinale. La branca che si distribuisce al muscolo quadricipite prende contatto con meccanocettori, detti *fusi neuromuscolari*, che vengono eccitati dallo stiramento del muscolo. La branca che entra nel midollo spinale forma connessioni eccitatorie con i motoneuroni che innervano il muscolo quadricipite controllandone la contrazione. Questa branca stabilisce inoltre contatti sinaptici con interneuroni locali che inibiscono i motoneuroni in rapporto con i muscoli flessori ad azione *antagonista*. Questi interneuroni locali non fanno parte, in senso stretto, del riflesso da stiramento, ma conferiscono una notevole stabilità alla risposta riflessa coordinandone l'attività motoria. Riassumendo, i segnali elettrici che determinano la comparsa del riflesso da stiramento convogliano quattro tipi di informazioni:

1. Informazioni sensitive provenienti dalla superficie corporea che vengono inviate al sistema nervoso centrale (midollo spinale).
2. Comandi motori provenienti dal sistema nervoso centrale che vengono inviati ai gruppi muscolari che eseguono il riflesso patellare.
3. Comandi inibitori complementari che vengono trasmessi ai motoneuroni che innervano i muscoli antagonisti e garantiscono un'opportuna coordinazione dell'attività muscolare.
4. Informazioni in rapporto con l'attività dei neuroni locali interessati al riflesso da stiramento, che vengono trasmesse ai centri nervosi superiori e consentono al cervello di coordinare gli ordini più opportuni per l'espletamento del comportamento stesso.

Lo stiramento di un singolo muscolo, come il quadricipite, mette in azione parecchie centinaia di neuroni sensitivi, ciascuno dei quali, a sua volta, entra in contatto diretto con 100-150 motoneuroni (Figura 2.6A). Questo genere di connessioni, per via delle quali un solo neurone attiva molte cellule bersaglio, va sotto il nome di *divergenza neuronale* ed è particolarmente diffusa negli stadi d'ingresso del sistema nervoso. Facendo pervenire i suoi

 ISBN 88-408-1256-3

messaggi a molte cellule bersaglio, un solo neurone può esercitare influenze diverse e diffuse. Per esempio, i neuroni sensitivi interessati a un riflesso da stiramento si mettono anche in contatto con interneuroni di proiezione che trasmettono informazioni relative all'attività nervosa locale ai centri nervosi superiori che coordinano i parametri del movimento. Viceversa, poiché, in generale, il numero dei neuroni sensitivi è da 5 a 10 volte maggiore di quello dei motoneuroni, ogni cellula motrice riceve le afferenze di molte cellule sensitive (Figura 2.6B). Questo genere di connessioni viene detto *convergenza* e si ritrova comunemente negli stadi di uscita del sistema nervoso. Ricevendo segnali da numerosi neuroni, le cellule motrici bersaglio sono in grado di integrare informazioni diverse provenienti da più fonti.

Un riflesso da stiramento come il riflesso patellare è un comportamento semplice determinato da due diversi tipi di neuroni in rapporto fra loro a livello di una sinapsi eccitatoria. Ma non tutti i segnali nervosi importanti sono eccitatori. In realtà, circa la metà di tutti i neuroni generano segnali inibitori. I neuroni inibitori liberano un neurotrasmettitore che riduce la probabilità che si generi un potenziale d'azione. Come abbiamo già visto, anche nel riflesso da stiramento i neuroni sensitivi stabiliscono sia contatti eccitatori che connessioni con interneuroni inibitori. Le connessioni eccitatorie con i muscoli estensori della gamba determinano la loro contrazione mentre quelle con interneuroni inibitori specifici impediscono che i muscoli flessori antagonisti possano entrare in azione. Questa caratteristica del circuito costituisce un esempio di *inibizione anterograda* (o *a feed-forward*) (Figura 2.7A). Nel riflesso patellare l'inibizione anterograda è *reciproca* e fa sì che le vie nervose dei flessori e degli estensori si inibiscano sempre a vicenda in modo che siano posti in azione soltanto i muscoli che favoriscono un certo movimento e mai quelli che vi si oppongono.

I neuroni possono anche costituire connessioni che determinano un'*inibizione retrograda* (o *a feed-back*). Per esempio, un neurone può stabilire connessioni di tipo eccitatorio sia con una cellula bersaglio che con un interneurone inibitorio che, a sua volta, stabilisce una connessione inibitoria con il neurone di origine. In tal modo, quando il neurone di origine entra in attività, esso eccita contemporaneamente sia la cellula bersaglio che l'interneurone inibitorio e quest'ultimo acquista pertanto la facoltà di limitare l'efficienza con cui il neurone attivo eccita la propria cellula bersaglio (Figura 2.7B). Nei capitoli successivi, quando prenderemo in esame comportamenti più complessi, ci imbatteremo in molti altri esempi di inibizione a feed-back e a feed-forward.

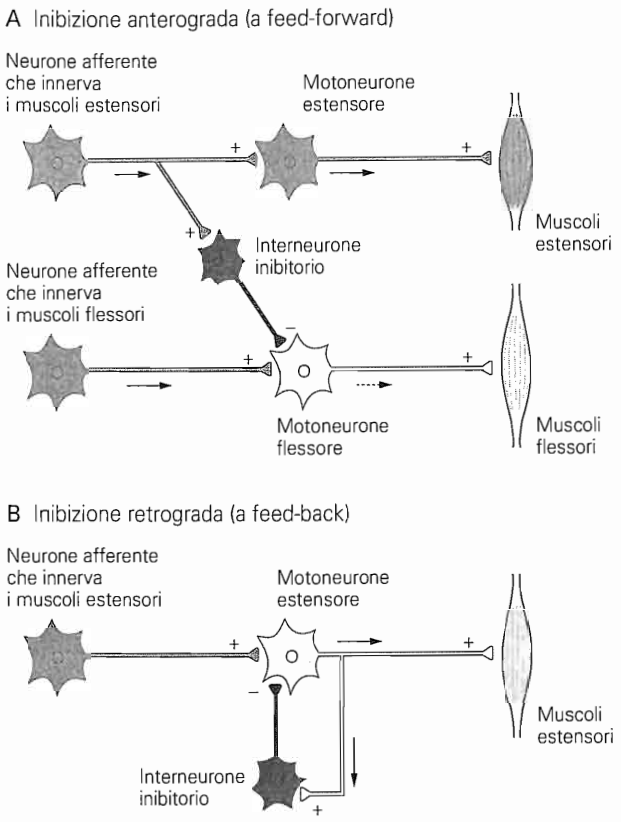


Figura 2.7 Gli interneuroni inibitori possono produrre sia inibizione anterograda (a feed-forward) che retrograda (a feed-back).
A. L'inibizione anterograda o a feed-forward è un evento comune nei riflessi monosinaptici come il riflesso patellare (v. Figura 2.5). I neuroni afferenti dei muscoli estensori non solo eccitano i motoneuroni estensori, ma anche interneuroni inibitori che impediscono l'attivazione dei motoneuroni che innervano i muscoli flessori antagonisti. L'inibizione anterograda esalta gli effetti esercitati dalle vie attivate riducendo quelli delle vie antagoniste.
B. L'inibizione retrograda o a feed-back è un meccanismo di autoregolazione. L'effetto che ne consegue è quello di smorzare l'attività della via stimolata, impedendo che essa superi un valore critico massimo. A questo punto i motoneuroni dei muscoli estensori agiscono su interneuroni inibitori che riducono la probabilità di scarica dei motoneuroni estensori stessi.

Tutti i neuroni impiegano gli stessi meccanismi per inviare i propri messaggi

Per determinare la comparsa di un comportamento, per esempio per evocare un riflesso da stiramento, ogni cellula nervosa sensitiva o motrice che vi partecipa genera, in successione, quattro tipi diversi di segnali che hanno origine a livello di quattro diverse zone del neurone: un segnale d'ingresso, un segnale di innesco, un segnale di conduzione e un segnale d'uscita. Quasi tutti i neuroni, indipendentemente dalle loro dimensioni, dalla loro forma, dalla natura chimica del neurotrasmettitore che impiegano o dal comportamento che esprimono, possono venir descritti da un modello generale di neurone che possiede quattro elementi funzionalmente specializzati e regionalmente distinti, che danno origine ai predetti quattro tipi di segnali (Figura 2.8): un elemento locale d'ingresso (o recettivo), un elemento d'innesco ove il segnale ha inizio (di sommazione o di integrazione), un elemento di conduzione a distanza e un elemento di uscita (o secretorio). Questo modello di neurone costituisce la rappresentazione, in termini fisiologici, del principio della polarizzazione dinamica enunciato da Ramón y Cajal.

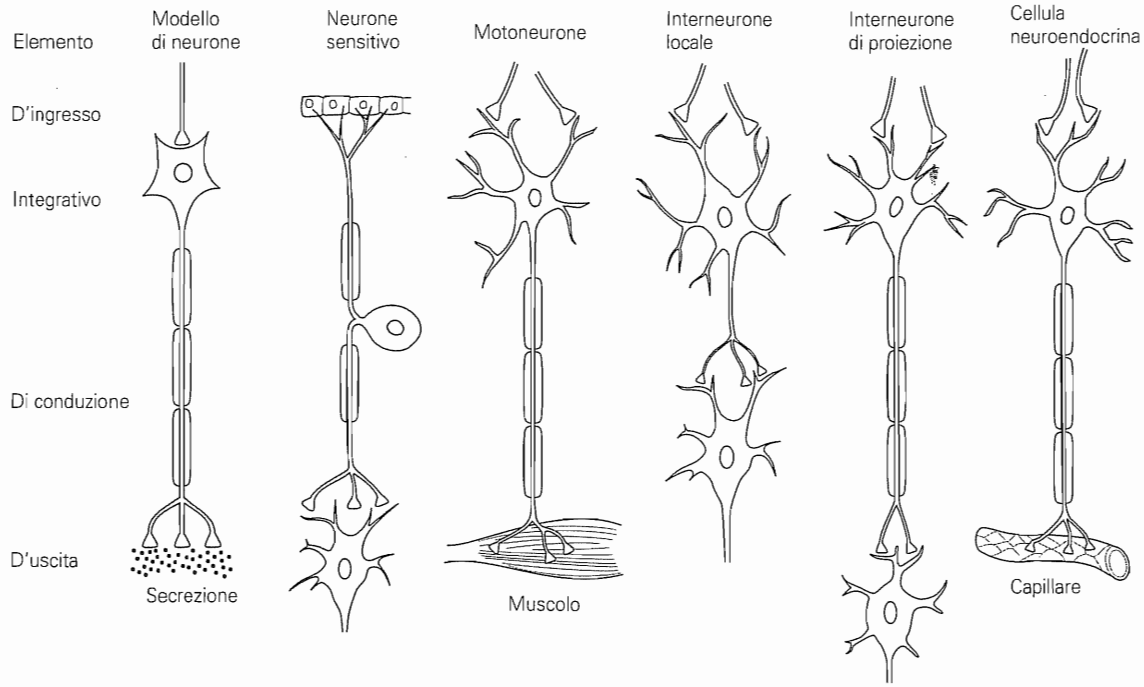


Figura 2.8 La maggior parte dei neuroni, indipendentemente dalla loro funzione, ha in comune quattro elementi funzionali: un elemento d'ingresso, un elemento d'innesco o integrativo, un elemento di conduzione e un elemento d'uscita. L'organizzazione funzionale delle cellule nervose può quindi venir rappresentata da un *modello di neurone*. Ciascuno degli elementi funzionali dà origine a un segnale particolare: i segnali d'ingresso, integrativo e di conduzione sono di natura elettrica, mentre il segnale d'uscita è rappresentato dalla liberazione di un trasmettitore di natura chimica nella fessura sinaptica. In realtà, non tutti i neuroni posseggono tutte queste caratteristiche; per esempio, gli interneuroni locali mancano spesso di un elemento di conduzione.

I diversi segnali impiegati dal neurone sono in gran parte determinati dalle proprietà elettriche della membrana cellulare. A riposo, tutte le cellule, ivi compresi i neuroni, mantengono una differenza di potenziale elettrico ai capi della loro membrana plasmatica (esterna). Questo potenziale è detto *potenziale di membrana di riposo*. In generale, in un neurone a riposo, questa differenza di potenziale si aggira sui 65 mV. Poiché la carica netta presente all'esterno della membrana viene arbitrariamente definita come pari a zero, si suol dire che il potenziale di membrana di riposo sia −65 mV. (In realtà, nelle diverse cellule nervose, il potenziale di membrana di riposo può variare fra –40 e −80 mV; nelle cellule muscolari esso è ancora maggiore, circa −90 mV). Come avremo occasione di vedere nel Capitolo 7, la differenza del potenziale elettrico in una cellula a riposo dipende da due fattori: (1) dall'ineguale distribuzione degli ioni elettricamente caricati sulle due facce della membrana e in particolare degli ioni sodio e potassio, caricati positivamente, e dagli aminoacidi e dalle proteine, caricati negativamente, e (2) dalla permeabilità selettiva della membrana verso uno solo di questi ioni: il K^+.

L'ineguale distribuzione degli ioni positivi su ciascuno dei due lati della membrana viene mantenuta da una proteina di membrana, che pompa Na^+ fuori dalla cellula e K^+ al suo interno. Questa *pompa Na^+-K^+*, che verrà più diffusamente trattata nel Capitolo 7, mantiene bassa la concentrazione di Na^+ nella cellula (circa 10 volte più bassa che all'esterno) ed elevata quella del K^+ (circa 20 volte maggiore di quella esterna).

La membrana cellulare è inoltre selettivamente permeabile ai K^+ in quanto, pur essendo sotto ogni altro aspetto del tutto impermeabile, possiede dei *canali ionici* che sono strutture simili a pori che attraversano la membrana da parte a parte e sono altamente permeabili ai K^+ e molto meno agli Na^+. Quando la cellula è a riposo, questi canali sono aperti ed i K^+ tendono ad uscire all'esterno. Man mano che i K^+ abbandonano la cellula essi si lasciano dietro una nuvola di cariche negative non neutralizzate, in modo che la carica netta presente sulla faccia interna della membrana diviene più negativa che non quella esterna (Figura 2.9).

Le cellule eccitabili, come le cellule nervose o le fibre muscolari, differiscono dalla maggior parte delle altre cellule dell'organismo in quanto il loro potenziale di membrana di riposo può andare rapidamente incontro a notevoli variazioni e queste variazioni possono venir utilizzate quale meccanismo di segnalazione. Per esempio, quando il potenziale di membrana si riduce di 10 mV (da −65 a −55 mV), la membrana diviene molto più permeabile agli Na^+ che ai K^+. L'ingresso degli Na^+ caricati positivamente tende a neutralizzare le cariche negative presenti all'interno della cellula, il che determina una riduzione ancora maggiore del potenziale di membrana. A tale variazione rigenerativa del potenziale di membrana si dà il nome di potenziale d'azione. Il potenziale d'azione viene condotto lungo l'assone della cellula fino alle sue terminazioni che sono in rapporto con altri elementi eccitabili (neuroni o fibre muscolari), dove dà inizio ai processi di comunicazione con altre cellule. Come abbia-

 ISBN 88-408-1256-3

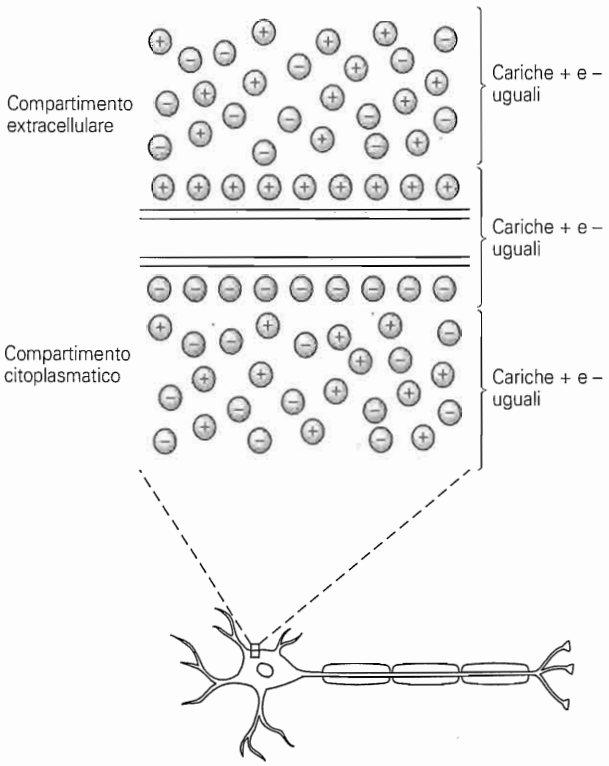


Figura 2.9 Il potenziale di membrana di una cellula dipende dalla differenza della carica elettrica netta presente sulle due facce della sua membrana plasmatica. Quando un neurone è a riposo, sulla faccia esterna della membrana esiste un eccesso di cariche positive mentre all'interno vi è un'eccedenza di cariche negative.

mo detto in precedenza, il potenziale d'azione è un impulso di tutto-o-nulla che si propaga attivamente lungo l'assone in modo tale che la sua ampiezza resti inalterata fino alle terminazioni periferiche dell'assone stesso. In generale il potenziale d'azione dura circa un millisecondo, al termine del quale la membrana riacquista le sue proprietà di riposo, caratterizzate dalla normale separazione delle cariche e dalla maggior permeabilità verso i K^+ rispetto agli Na^+. I meccanismi che stanno alla base del potenziale di riposo e del potenziale d'azione verranno illustrati a fondo nei Capitoli 6-9.

Oltre ai segnali a lungo raggio come il potenziale d'azione, le cellule nervose producono altresì segnali locali, come i potenziali di recettore e i potenziali sinaptici, che non si propagano attivamente e che perciò, in generale, si riducono di ampiezza fino a scomparire entro pochi millimetri. Sia i segnali a lungo raggio che quelli locali sono il prodotto di variazioni che determinano un aumento o una diminuzione del potenziale di membrana rispetto al suo valore di riposo. Il potenziale di membrana di riposo rappresenta perciò l'asse elettrico di riferimento rispetto al quale vengono espressi tutti gli altri segnali. Una riduzione del potenziale di membrana (p. es., da –65 a –55 mV) viene detta *depolarizzazione*. Poiché la depolarizzazione tende ad aumentare la capacità delle cellule di generare un potenziale d'azione essa è *eccitatoria*. Al contrario, un aumento del potenziale di membrana (p. es., da circa –65 a –75 mV) viene detto *iperpolarizzazione*. L'iperpolarizzazione riduce la capacità di una cellula di dare origine a un potenziale d'azione ed è perciò *inibitoria*.

L'elemento d'ingresso del neurone genera un segnale locale graduato

Nella maggior parte dei neuroni, in condizioni di riposo non si ha flusso di corrente da una zona del neurone all'altra e il potenziale di riposo è perciò lo stesso in ogni punto della cellula. Nei neuroni sensitivi, in generale, il flusso di corrente prende inizio in seguito ad uno stimolo sensitivo che attiva un gruppo di proteine recettoriali specializzate a livello della superficie recettiva del neurone. Nel nostro esempio del riflesso patellare, lo stiramento del muscolo quadricipite attiva proteine specializzate che sono sensibili allo stiramento del neurone di senso. Queste proteine specifiche del recettore costituiscono canali ionici della membrana attraverso i quali può passare un flusso di Na^+ e di K^+. Questi canali si aprono quando la cellula viene stirata e lasciano passare un rapido flusso di corrente ionica verso l'interno del neurone di senso, come avremo occasione di vedere nei Capitoli 7 e 9. Questo flusso di corrente altera il potenziale di riposo della membrana cellulare spingendolo verso un nuovo livello che costituisce il *potenziale di recettore*. L'ampiezza e la durata del potenziale di recettore dipende dall'entità dello stiramento muscolare. I potenziali di recettore sono tanto più ampi e durano tanto più a lungo quanto maggiore è l'entità e la durata dello stiramento del muscolo (Figura 2.10A). La maggior parte dei potenziali di recettore sono depolarizzanti (eccitatori) anche se, nella retina, si osservano anche potenziali iperpolarizzanti (inibitori), come vedremo nel Capitolo 26.

Il potenziale di recettore è la prima rappresentazione dello stiramento che viene codificata a livello del sistema nervoso. Esso è tuttavia essenzialmente un *segnale locale*. Infatti, il potenziale di recettore, vale a dire l'attività elettrica che compare nel neurone di senso in seguito ad uno stimolo, si diffonde soltanto in maniera passiva lungo l'assone. Esso decade di ampiezza con la distanza percorsa e non è più rilevabile a una distanza maggiore di 1 o 2 mm. Infatti, dopo circa 1 mm di distanza percorsa lungo l'assone, l'ampiezza del segnale si riduce a circa un terzo di quella che aveva nel luogo d'insorgenza. Perché il segnale locale possa venir trasmesso al resto del sistema nervoso, esso deve essere amplificato e dare origine a un potenziale d'azione. Nel riflesso patellare, il potenziale di recettore del neurone sensitivo si propaga fino al primo nodo di Ranvier dell'assone, dove, se è sufficientemente ampio, dà origine a un potenziale d'azione che si propaga, quindi, senza decremento (mediante un meccanismo rigenerativo che verrà trattato nel Capitolo 9) fino alle terminazioni dell'assone nel midollo spinale. Qui, a livello della sinapsi che mette in rapporto il neurone sensitivo con un motoneurone che stimola i muscoli della gamba, il potenziale d'azione dà origine ad una sequen-

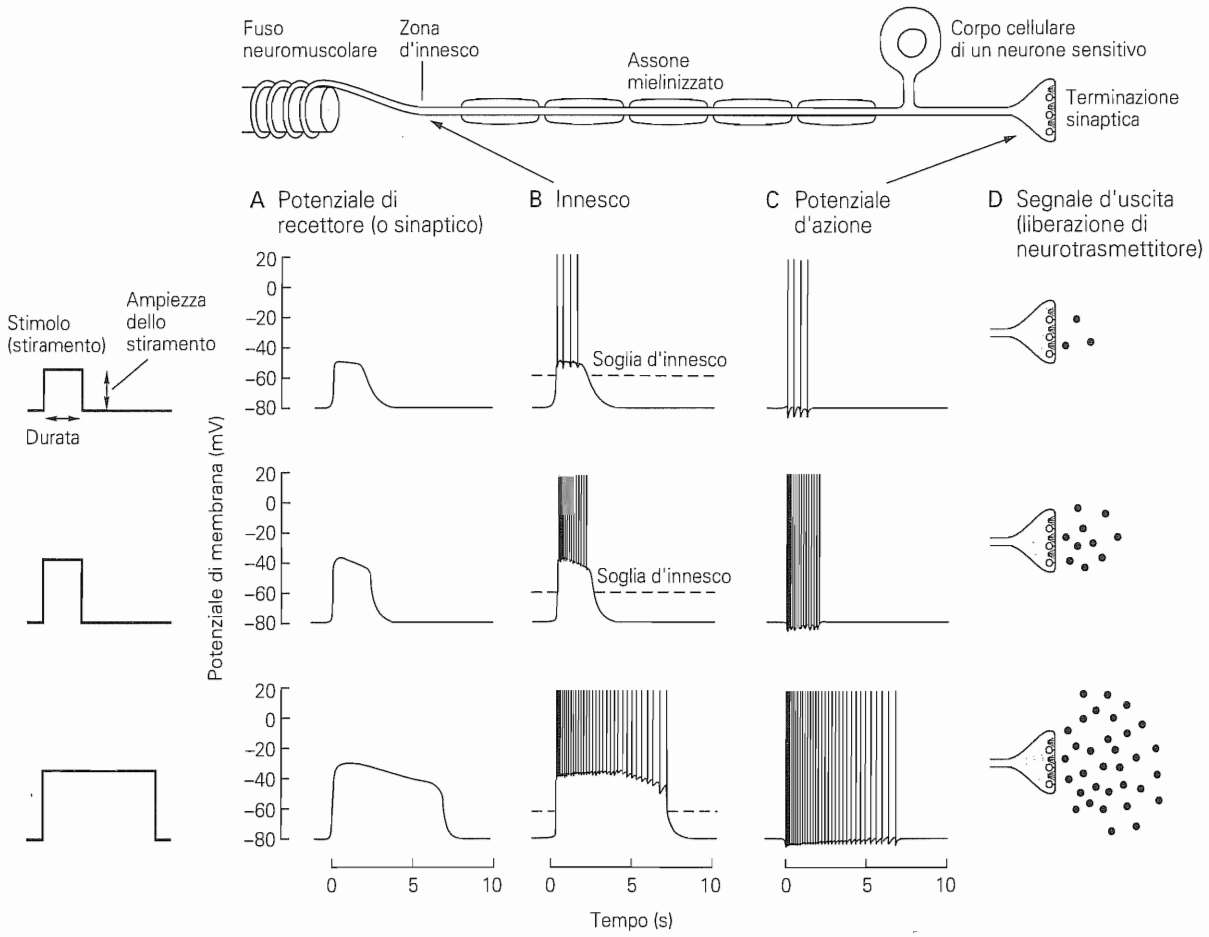


Figura 2.10 I neuroni sensitivi trasformano uno stimolo fisico (nel nostro esempio, uno stiramento) in attività elettrica della cellula. Ciascuna delle quattro componenti del neurone produce un segnale caratteristico.
A. Il segnale d'ingresso (potenziale di recettore o potenziale sinaptico) è graduato in ampiezza e in durata, proporzionalmente all'ampiezza e alla durata dello stimolo.
B. La zona d'innesco integra il segnale d'ingresso (sia esso un potenziale di recettore, come nei neuroni sensitivi, o un potenziale sinaptico, come nei motoneuroni) trasformandolo in una successione di potenziali d'azione che si propagano lungo l'assone. Il potenziale d'azione insorge solo se il segnale d'ingresso ha un'ampiezza maggiore di un determinato *valor soglia* per la genesi del potenziale d'azione. Quando il potenziale di recettore supera questa soglia, ogni suo successivo aumento in ampiezza aumenta la *frequenza* con cui si succedono i potenziali d'azione ma non la loro ampiezza. La *durata* del segnale d'ingresso determina, a sua volta, il numero dei potenziali d'azione che vengono generati. In tal modo, il carattere graduato dei segnali d'ingresso viene codificato, a livello della zona d'innesco, in termini di frequenza.
C. I potenziali d'azione sono segnali di tutto-o-nulla. Ogni potenziale ha sempre la stessa ampiezza e durata e quindi anche la stessa forma d'onda sullo schermo di un oscilloscopio. Siccome i potenziali d'azione sono condotti senza decremento per tutta l'estensione dell'assone fino alle sue terminazioni sinaptiche, l'informazione contenuta nel segnale è rappresentata soltanto dalla frequenza e dal numero dei potenziali d'azione e non dalla loro ampiezza.
D. Quando il potenziale d'azione raggiunge le terminazioni sinaptiche, la cellula libera un neurotrasmettitore di natura chimica, che rappresenta il segnale d'uscita. Il numero globale dei potenziali d'azione scaricati nell'unità di tempo determina esattamente la quantità di neurotrasmettitore che verrà liberato dalla cellula.

za di eventi che determinano la comparsa di un segnale d'ingresso nel motoneurone stesso.

Nel nostro esempio del riflesso patellare, l'arrivo del potenziale d'azione nelle terminazioni del neurone di senso determina la comparsa di un segnale chimico (un neurotrasmettitore) nella fessura sinaptica. Il neurotrasmettitore si lega a proteine recettoriali presenti sulla membrana del motoneurone e la reazione che ne risulta opera la trasduzione dell'energia potenziale chimica del neurotrasmettitore in energia elettrica. Ciò altera, a sua volta, il potenziale di membrana del motoneurone; a questa variazione si dà il nome di *potenziale sinaptico*.

Analogamente al potenziale di recettore, anche il potenziale sinaptico è un segnale graduato. La sua ampiezza dipende dalle quantità di neurotrasmettitore che sono state liberate e la sua durata è in relazione al tempo durante il quale il neurotrasmettitore esplica la sua attività.

Il potenziale sinaptico può essere sia depolarizzante che iperpolarizzante a seconda dal tipo di molecola recettoriale che viene attivata. I potenziali sinaptici, a somiglianza dei potenziali di recettore, sono variazioni locali del potenziale di membrana che si propagano passivamente lungo il neurone. I segnali non vanno al di là del segmento iniziale dell'assone a meno che non diano origine a un potenziale d'azione. Le caratteristiche dei potenziali di recettore e di quelli sinaptici sono riassunti nella Tabella 2.1.

 ISBN 88-408-1256-3

Tabella 2.1 Confronto fra le caratteristiche dei segnali locali (passivi) e propagati

Tipo di segnale	Ampiezza (mV)	Durata	Sommazione	Effetti del segnale	Tipo di propagazione
Segnali locali (passivi)					
Potenziali di recettore	Piccoli (0,1-10)	Di breve durata (5-100 ms)	Graduati	Iperpolarizzanti o depolarizzanti	Passiva
Potenziali sinaptici	Piccoli (0,1-10)	Da brevi a lunghi (5 ms - 20 min)	Graduati	Iperpolarizzanti o depolarizzanti	Passiva
Segnali propagati (attivi)					
Potenziali d'azione	Grandi (70-100)	Di breve durata 1-10 ms)	Tutto-o-nulla	Depolarizzanti	Attiva

All'elemento d'innesco del neurone spetta la decisione di generare o meno un potenziale d'azione

Charles Sherrington fu il primo a sottolineare che la quintessenza dell'attività del sistema nervoso risiede nella sua capacità di valutare le possibili conseguenze che possono nascere dai diversi tipi di informazioni che gli giungono e di decidere poi quale possa essere la risposta appropriata. Questa *azione integrativa* del sistema nervoso è assai bene illustrata dall'attività del cono d'emergenza del neurone.

I potenziali d'azione prendono origine in seguito alla irruzione improvvisa di Na^+ attraverso canali voltaggio-dipendenti presenti nella membrana cellulare. Quando un segnale d'ingresso (un potenziale di recettore o un potenziale sinaptico) depolarizzano la membrana cellulare, la variazione del potenziale di membrana determina l'apertura dei canali ionici Na^+ e provoca un flusso di sodio ioni che seguono il proprio gradiente di concentrazione muovendosi dall'esterno della cellula, dove la concentrazione degli Na^+ è elevata, verso l'interno della cellula, dove la loro concentrazione è bassa. Questi canali sodici voltaggio-dipendenti sono localizzati in gran numero a livello del segmento iniziale dell'assone, in un tratto posto appena al di là della zona d'ingresso del neurone dove l'assone non è isolato dalla guaina mielinica. Nei neuroni sensitivi, la maggior densità di questi canali si trova a livello del primo nodo di Ranvier dell'assone mielinico; negli interneuroni e nei motoneuroni è a livello del cono d'emergenza, dove l'assone prende origine dal corpo cellulare, che questi canali sono maggiormente rappresentati.

Proprio perché il segmento iniziale dell'assone presenta la densità più elevata di canali Na^+ voltaggio-sensibili, esso possiede anche la minor soglia per la genesi di un potenziale d'azione. Perciò, quando un segnale d'ingresso diffonde passivamente lungo la membrana plasmatica della cellula, è assai più probabile che dia origine a un potenziale d'azione a livello del segmento iniziale dell'assone piuttosto che in qualsiasi altra parte della cellula. Di conseguenza, questa zona dell'assone è nota come il sito d'inizio degli impulsi nervosi o *zona d'innesco*. È perciò a questo livello che l'attività di tutti i potenziali di recettore (o sinaptici) viene sommata e dove, se l'ampiezza del segnale d'ingresso raggiunge il valor soglia, il neurone dà origine a un potenziale d'azione.

L'elemento di conduzione del neurone propaga un potenziale d'azione di tutto-o-nulla

Il potenziale d'azione, che è il segnale di conduzione del neurone, è un evento di tutto-o-nulla. Ciò significa che i segnali sotto-soglia non danno origine ad alcun segnale mentre tutti gli stimoli sopra la soglia determinano sempre la comparsa dello *stesso* segnale. Per quanto grande possa essere la variazione dell'intensità e della durata degli stimoli, l'ampiezza e la durata di tutti i potenziali d'azione sono all'incirca sempre le stesse. Inoltre, a differenza dei potenziali sinaptici e di recettore, che si propagano passivamente e diminuiscono d'ampiezza con la distanza percorsa, il potenziale d'azione non tende a ridursi d'ampiezza mentre viaggia lungo l'assone verso le terminazioni del neurone bersaglio (distanza che può raggiungere anche 3 metri), in quanto si rigenera periodicamente. Il segnale di conduzione può viaggiare a velocità dell'ordine di 100 metri al secondo.

I potenziali d'azione hanno la particolare proprietà di essere del tutto uniformi differendo, da un elemento nervoso all'altro, soltanto in alcuni dettagli che possono tuttavia rivestire, in qualche caso, particolare importanza. Questa caratteristica fu messa in evidenza, intorno al 1920, da Edgar Adrian che fu uno dei primi a compiere studi di neurofisiologia a livello cellulare. Adrian osservò che tutti i potenziali d'azione hanno una forma d'onda comune sullo schermo dell'oscilloscopio (v. Figura 2.3). In effetti, i potenziali d'azione che portano informazioni al sistema nervoso attraverso assoni sensitivi sono indistinguibili da quelli, condotti da assoni motori, che inviano ordini ai muscoli, al di fuori del sistema nervoso.

Solo due proprietà del segnale di conduzione contengono informazioni: il numero dei potenziali d'azione e l'intervallo di tempo che intercorre fra di essi (Figura 2.10C). Come diceva Adrian nel 1928, riassumendo le sue osservazioni sulle fibre sensitive: "... tutti gli impulsi sono assolutamente uguali, sia che il loro messaggio sia

destinato a risvegliare la sensazione di luce o di tatto o di dolore; tuttavia, se si succedono ad intervalli brevi, la sensazione che essi risvegliano è intensa, mentre se fra un potenziale e l'altro intercorre un lungo intervallo la sensazione corrispondente è debole". In conclusione, ciò che determina l'intensità di una sensazione o la velocità di un movimento non è l'ampiezza o la durata dei singoli potenziali d'azione ma la loro *frequenza*. Analogamente, la durata di una sensazione o di un movimento sono determinate dal tempo durante il quale continuano a venir generati potenziali d'azione.

Tuttavia, se i segnali sono stereotipati e non riflettono le proprietà dello stimolo, in che modo i messaggi nervosi possono assumere significati comportamentali specifici? Come facciamo a distinguere un messaggio relativo ad un'informazione visiva da un altro relativo alla sensazione di dolore che nasce dalla puntura di un'ape? E in che modo entrambi questi messaggi possono venir distinti da un comando destinato a produrre un movimento volontario? Come abbiamo già detto e come avremo occasione di apprendere ancor meglio nei prossimi capitoli, il messaggio contenuto in un potenziale d'azione è determinato dalla natura della via nervosa lungo la quale esso viene condotto. Le vie nervose visive attivate dai recettori retinici, che rispondono alla luce, sono del tutto diverse da quelle delle vie somatosensitive attivate dai recettori cutanei, che rispondono al tatto o al dolore. Il significato del segnale, sia esso visivo, tattile o motorio, non è determinato dalle caratteristiche del messaggio stesso, ma dalla particolare via lungo la quale esso viene condotto.

L'elemento d'uscita del neurone libera un neurotrasmettitore

Quando un potenziale d'azione raggiunge le terminazioni del neurone determina la liberazione da parte della cellula di un neurotrasmettitore. I neurotrasmettitori possono essere piccole molecole, come l'L-glutammato o l'acetilcolina, o polipeptidi, come le encefaline (Capitolo 15). Le molecole dei neurotrasmettitori sono contenute in organuli subcellulari detti vescicole sinaptiche, che si raggruppano in certi siti delle terminazioni presinaptiche, specializzati per la loro liberazione e detti zone attive. Per liberare il proprio neurotrasmettirore, le vescicole si spostano verso queste zone dove si fondono con la membrana plasmatica del neurone mediante un processo detto di esocitosi. (I meccanismi di liberazione dei neurotrasmettitori verranno presi in esame nel Capitolo 14.)

La liberazione dei neurotrasmettitori costituisce il segnale d'uscita del neurone. Questo segnale, analogamente a quello d'ingresso, è graduato. La quantità di neurotrasmettitore che viene liberato dipende dal numero e dalla frequenza dei potenziali d'azione scaricati dalle terminazioni presinaptiche (v. Figura 2.10). Il neurotrasmettitore liberato dalla terminazione presinaptica diffonde attraverso la fessura sinaptica verso molecole recettrici localizzate sulla membrana della cellula postsinaptica. Il legame del neurotrasmettitore con queste molecole recettrici determina l'insorgenza di un potenziale sinaptico nella cellula postsinaptica. Il fatto che il potenziale sinaptico abbia un effetto eccitatorio o inibitorio dipenderà poi dal tipo dei recettori presenti nella cellula postsinaptica e non dalla natura chimica del neurotrasmettitore. Lo stesso neurotrasmettitore può esercitare effetti diversi agendo su tipi diversi di recettori.

La rete neurale del riflesso da stiramento costituisce un buon esempio per illustrare come si modifica il messaggio nervoso quando l'informazione sensitiva si trasforma in un comando motorio

Abbiamo visto che il messaggio nervoso si modifica passando da un elemento del neurone all'altro o da un neurone a quello successivo. Questa trasformazione dall'ingresso all'uscita dei neuroni può essere considerata prospetticamente analizzando la successione dei segnali che caratterizzano il riflesso da stiramento.

Quando un muscolo viene stirato, le caratteristiche dello stimolo, vale a dire la sua ampiezza e durata, sono rappresentate dall'ampiezza e dalla durata del potenziale di recettore che si genera nel neurone sensitivo. Se l'ampiezza del potenziale di recettore diviene maggiore del valor soglia necessario per la genesi di un potenziale d'azione in quella cellula, il segnale graduato si trasforma in un potenziale d'azione di tutto-o-nulla a livello dell'elemento d'innesco. Quanto più l'ampiezza del potenziale di recettore eccede il valore della soglia, tanto maggiore sarà la depolarizzazione che ne consegue e, di conseguenza, tanto maggiore la frequenza dei potenziali d'azione che si generano nell'assone; analogamente, la durata del segnale d'ingresso determinerà il numero dei potenziali d'azione scaricati. (Una sequenza di potenziali d'azione ravvicinati nel tempo viene spesso indicata come un *treno* di impulsi.) L'informazione contenuta nel numero e nella frequenza dei potenziali d'azione viene quindi trasmessa fedelmente lungo tutta l'estensione dell'assone fino alle sue terminazioni, dove la frequenza dei potenziali d'azione in arrivo è il fattore determinante della quantità di neurotrasmettitore liberato.

Questi successivi stadi di trasformazione hanno la loro controparte in ciò che ha luogo nel motoneurone. Il neurotrasmettitore liberato dal neurone sensitivo interagisce con recettori localizzati sulla membrana del motoneurone dando inizio ad un potenziale sinaptico graduato che si propaga fino al segmento iniziale dell'assone motore. Se a questo livello il potenziale di membrana del motoneurone raggiunge il suo valor critico di soglia, prende origine un potenziale d'azione che si propaga senza decremento fino alle terminazioni presinaptiche del neurone motorio. Qui i potenziali d'azione determineranno ancora una volta la liberazione di un neurotra-

 ISBN 88-408-1256-3

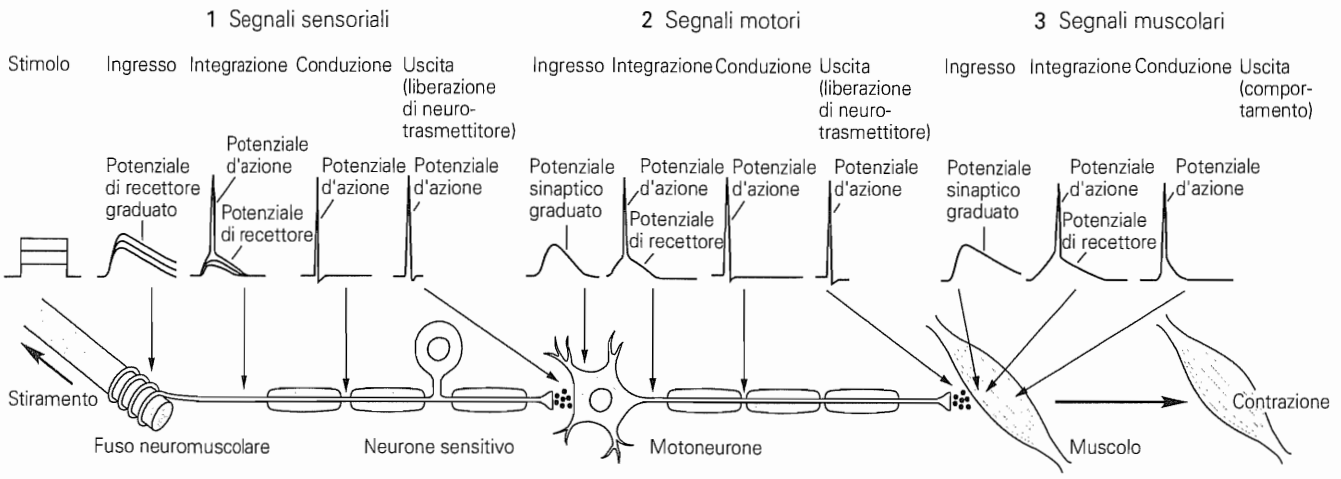


Figura 2.11 Sequenza dei segnali che determinano la comparsa di un riflesso.
1. Lo stiramento di un muscolo determina l'insorgenza di un potenziale di recettore nelle terminazioni delle fibre del neurone sensitivo (cellula di un ganglio delle radici dorsali). L'ampiezza del potenziale di recettore è proporzionale all'intensità dello stiramento. Questo segnale diffonde passivamente verso la zona integrativa o d'innesco, a livello del primo nodo di Ranvier. Qui, se il potenziale di recettore è sufficientemente ampio, esso innescherà un potenziale d'azione che si propaga, attivamente e senza modificazioni, lungo l'assone fino alle sue terminazioni. A livello di queste, il potenziale d'azione determina la comparsa di un segnale d'uscita che consiste nella liberazione di un neurotrasmettitore di natura chimica. Quest'ultimo diffonde attraverso la fessura sinaptica ed interagisce con molecole recettrici localizzate sulla faccia esterna della membrana plasmatica del motoneurone che innerva il muscolo che è stato stirato. **2.** Questa interazione provoca l'insorgenza di un potenziale sinaptico nel motoneurone. Il potenziale sinaptico, a sua volta, si diffonde passivamente verso la zona d'innesco dell'assone del motoneurone, dove dà inizio ad un potenziale d'azione che si propaga attivamente verso le terminazioni del motoneurone stesso. Il potenziale d'azione determina, a sua volta, una liberazione di neurotrasmettitore a livello della sinapsi neuromuscolare. **3.** L'interazione del neurotrasmettitore con recettori posti sulla membrana del muscolo dà origine a un potenziale sinaptico nel muscolo stesso. Questo potenziale sinaptico produce, infine, un potenziale d'azione nel muscolo facendolo contrarre.

smettitore e, di conseguenza, l'insorgenza di un potenziale sinaptico nel muscolo. Questo potenziale sinaptico produce infine un potenziale d'azione in un muscolo della gamba e ciò scatena l'evento finale di tutta la sequenza e cioè una contrazione muscolare e la esplicita comparsa del comportamento che ne consegue. Questa sequenza di trasformazioni di un segnale nel suo passaggio dal neurone sensitivo al motoneurone e quindi al muscolo è illustrata nella Figura 2.11.

Le principali differenze fra le cellule nervose riguardano il loro diverso corredo molecolare

Il modello di segnalazione dei neuroni che abbiamo descritto costituisce una semplificazione applicabile a gran parte delle cellule nervose anche se, nei dettagli, si possono osservare modificazioni importanti. Per esempio, alcuni neuroni non sono in grado di generare potenziali d'azione. Si tratta, in generale, di interneuroni locali privi di un elemento di conduzione o che ne hanno uno così breve da non richiedere alcun segnale condotto a distanza, senza decremento. In questi neuroni, i segnali d'ingresso vanno incontro a sommazione e si diffondono passivamente verso la regione d'uscita dove viene liberato il neurotrasmettitore. Esistono anche altre cellule nervose che non mantengono un potenziale di riposo stabile e sono spontaneamente attive.

Anche cellule di struttura apparentemente simile possono differire notevolmente a livello molecolare in quanto, per esempio, possiedono combinazioni diverse di canali ionici. Come vedremo nei Capitoli 6 e 9, la diversità dei canali ionici fa sì che i singoli neuroni differiscano per soglia, eccitabilità e proprietà di scarica. Per esempio, neuroni che abbiano canali ionici diversi possono trasformare uno stesso tipo di potenziale sinaptico in frequenze di scarica completamente diverse e codificare e trasmettere perciò messaggi diversi.

I neuroni differiscono anche per i neurotrasmettitori che impiegano per trasmettere messaggi ad altri neuroni e per i recettori attraverso cui ricevono le rispettive informazioni. In realtà, l'attività di molti farmaci che agiscono sul sistema nervoso dipende proprio dalla loro capacità di modificare l'attività di particolari neurotrasmettitori o la risposta di particolari sottotipi di recettori verso singoli neurotrasmettitori. Queste differenze non rivestono soltanto notevole importanza per le normali funzioni cerebrali ma permettono anche di capire perché certe malattie colpiscano alcuni neuroni e non altri. Alcune malattie infatti, come la sclerosi laterale amiotrofica o la poliomielite, colpiscono esclusivamente i motoneuroni mentre altre, come la tabe dorsale, che rappresenta una manifestazione terminale della sifilide, colpiscono elettivamente i neuroni sensitivi. Il morbo di Parkinson, che è una alterazione del movimento volontario, colpisce una piccola popolazione di interneuroni che usano come neurotrasmettitore la dopamina. Alcune forme morbose sono particolarmente selettive anche a livello neuronale in quanto interessano soltanto le strutture recettive o il corpo cellulare o l'assone. Vedremo nel Capitolo 16 in che modo le

ricerche sulla miastenia gravis (che è una malattia determinata dalla presenza di un recettore alterato nella membrana del muscolo scheletrico) abbiano permesso l'acquisizione di nuove importanti conoscenze sulla trasmissione sinaptica. In realtà, è proprio perché il sistema nervoso possiede un numero così elevato di tipi cellulari e può andare incontro a tante modificazioni molecolari diverse che esso è suscettibile ad un numero di malattie (neurologiche e psichiatriche) molto maggiore di quello che colpisce qualsiasi altro organo del nostro corpo.

Nonostante queste differenze fra le cellule nervose, i meccanismi essenziali dei segnali elettrici sono sorprendentemente simili e questa semplicità torna di grande aiuto nello studio del sistema nervoso. Infatti, quando si conoscono i meccanismi molecolari che determinano la genesi del messaggio nervoso in un certo tipo di neurone, anche quelli impiegati da molti altri tipi di cellule nervose possono venir analizzati con successo.

Le cellule nervose sono fonte di messaggi specifici in quanto sono connesse in modo da formare reti nervose specifiche

L'esempio del riflesso da stiramento ci ha permesso di vedere in che modo l'interazione fra un numero limitato di cellule nervose possa determinare la comparsa di un comportamento semplice. Eppure, anche un semplice riflesso da stiramento richiede l'attività di una popolazione di neuroni: qualche centinaio di neuroni di senso e circa un centinaio di motoneuroni. Ci si può domandare ora se anche il ruolo di singoli neuroni interessati in comportamenti complessi possa venir identificato con la stessa precisione. Negli invertebrati e in alcuni vertebrati inferiori, un'unica cellula (la così detta *cellula comando*) è in grado di dare inizio a una sequenza comportamentale complessa. Tuttavia, per quanto sappiamo sin ora, nell'Uomo, nessuna funzione complessa prende inizio da un unico neurone. Come abbiamo visto, in senso lato, i processi nervosi che stanno alla base di ogni comportamento richiedono l'intervento di tre elementi neurali: un ingresso sensitivo, un'analisi intermedia (a livello di interneuroni) e un'uscita motoria. Ciascuno di questi processi viene eseguito da un singolo gruppo o da parecchi gruppi distinti di cellule nervose.

Come abbiamo visto nel Capitolo 1, la diversa localizzazione delle funzioni rappresenta una delle strategie fondamentali impiegate dal sistema nervoso. L'analisi che riguarda aspetti specifici dell'informazione afferente è localizzata in zone ben delimitate del sistema nervoso. Per esempio, le informazioni che riguardano le diverse modalità sensoriali vengono analizzate in regioni cerebrali distinte, nelle quali reti di connessioni sensitive specifiche creano una mappa ben definita di quelle parti dell'organismo da cui l'informazione proviene, sia essa la cute (per il tatto), la retina (per la vista), la membrana basilare della coclea (per la funzione uditiva) o l'epitelio olfattorio (per l'odorato). Queste mappe costituiscono il primo stadio del processo che porta alla creazione di una rappresentazione cerebrale del mondo in cui viviamo. Analogamente, anche le aree cerebrali preposte al movimento contengono una mappa ordinata delle connessioni nervose che rappresentano sia i muscoli che specifici movimenti. Il cervello contiene perciò almeno due gruppi di mappe neurali: uno per le percezioni sensoriali e l'altro per i comandi motori. Questi due gruppi di mappe sono reciprocamente connessi con modalità non ancora interamente note.

I neuroni che costituiscono queste mappe, siano essi motoneuroni, interneuroni o neuroni sensitivi, non differiscono sostanzialmente per ciò che riguarda le loro proprietà elettriche. Essi svolgono funzioni diverse in quanto stabiliscono connessioni diverse nel sistema nervoso. Tali connessioni si formano nel corso dello sviluppo e determinano quale sarà il ruolo di ogni cellula nervosa nella manifestazione di un certo comportamento. Sebbene le nostre conoscenze sui meccanismi con cui le informazioni sensitive e motorie vengono analizzate e rappresentate si basino su ricerche limitate a poche aree del sistema nervoso, in tutti i casi in cui il nostro grado di comprensione appare particolarmente avanzato, risulta ormai chiaro che la logica delle operazioni che stanno alla base di una rappresentazione mentale può essere compresa solo se si conosce la sequenza con cui il flusso delle informazioni percorre le connessioni che costituiscono le diverse mappe cerebrali.

Talvolta, anche l'espressione di un solo elemento comportamentale richiede l'intervento di numerosi gruppi di neuroni che analizzano simultaneamente la stessa informazione o informazioni simili. I meccanismi nervosi che impiegano diversi aggregati di neuroni o diverse vie nervose per convogliare informazioni similari prendono il nome di *analisi in parallelo*. Analisi in parallelo hanno luogo altresì in un'unica via nervosa quando numerosi neuroni di quella via eseguono contemporaneamente lo stesso tipo d'analisi. I meccanismi di analisi in parallelo rappresentano un mezzo di fondamentale importanza nella strategia dell'evoluzione naturale in quanto sono in grado di dare origine a strutture cerebrali capaci di prestazioni sempre più efficienti; infatti, questi meccanismi aumentano sia la velocità che la precisione delle funzioni del sistema nervoso.

L'importanza della ricchezza e della specificità delle connessioni nervose in parallelo è oggi universalmente riconosciuta anche dagli scienziati che cercano di costruire modelli informatici delle funzioni cerebrali. I ricercatori impegnati in questa branca dell'informatica, che si occupa della così detta *intelligenza artificiale*, cercarono, all'inizio, di usare modelli basati su processi di analisi seriali per simulare i processi cognitivi cerebrali più complessi come la capacità di distinguere le diverse caratteristiche degli stimoli, l'apprendimento, la memoria o la destrezza manuale. Questi ricercatori si resero conto ben presto che i modelli seriali d'analisi, sebbene fossero in grado di ri-

 ISBN 88-408-1256-3

solvere alcuni problemi, anche complessi, come giocare a scacchi, raggiungevano prestazioni abbastanza modeste per ciò che riguarda altri tipi di valutazione che il cervello esegue invece istantaneamente, come il riconoscimento di una fisionomia o la comprensione del linguaggio.

Di conseguenza, la maggior parte dei neurobiologi informatici che studiano modelli di funzioni nervose si sono oggi orientati verso lo studio di sistemi costituiti da componenti disposti sia in serie che in parallelo (sistemi distribuiti), che essi chiamano *modelli connessionistici*. In questi modelli, i diversi elementi distribuiti nella rete analizzano simultaneamente informazioni analoghe. I primi risultati ottenuti da questi modelli sono il più delle volte in accordo con le ricerche fisiologiche. I modelli connessionistici prevedono che i singoli elementi della rete non trasmettano grandi quantità di informazioni. Non è infatti la complessità dei singoli neuroni che rende il cervello una così perfetta macchina d'analisi delle infomazioni quanto la molteplicità degli elementi della rete e la complessità delle loro connessioni. Sebbene i singoli neuroni abbiano proprietà abbastanza stereotipate, essi sono in grado di trasmettere informazioni particolari in quanto hanno connessioni molteplici e complesse con altri neuroni.

La plasticità delle connessioni fra le singole cellule nervose giustifica le modificazioni che si osservano nelle manifestazioni comportamentali

Il fatto che i neuroni stabiliscano reciprocamente connessioni specifiche solleva un interrogativo assai interessante. Infatti, se le connessioni che si stabiliscono nel sistema nervoso sono così fisse e precise, quali sono i fattori che determinano le modificazioni del comportamento? Anche i riflessi più semplici possono andare incontro a modificazioni della durata di qualche minuto mentre l'apprendimento determina, per lo più, variazioni comportamentali che possono persistere per anni. In che modo l'attività nervosa è in grado di determinare variazioni funzionali di questa portata in una serie di circuiti già precablati all'origine? Sono state proposte diverse soluzioni di questo dilemma. La soluzione che si è dimostrata più lungimirante è *l'ipotesi della plasticità* già avanzata, agli inizi del secolo scorso, da Ramón y Cajal. La formulazione più moderna di quest'ipotesi è stata proposta nel 1948 dallo psicologo polacco Jerzy Konorsky in questi termini:

> L'applicazione di uno stimolo mette capo, nel sistema nervoso, a due tipi di modificazioni... La prima proprietà, in virtù della quale la cellula nervosa reagisce allo stimolo afferente... vien detta *eccitabilità* e... chiameremo *variazioni dovute all'eccitabilità* ... le variazioni che derivano da questa proprietà. Chiameremo invece *plasticità* la seconda proprietà in virtù della quale, in determinati sistemi neuronali, si stabiliscono talune modificazioni funzionali permanenti a seguito di particolari stimoli o di particolari loro combinazioni, e indicheremo queste modificazioni con il nome di *modificazioni plastiche*.

Esistono oggi numerose prove della plasticità delle sinapsi chimiche. Le sinapsi chimiche mostrano spesso una serie di modificazioni funzionali a breve termine che aumentano o diminuiscono notevolmente la loro efficacia funzionale. Si osservano poi anche modificazioni a lungo termine (della durata di giorni), che comportano modificazioni anatomiche, come l'eliminazione di connessioni preesistenti e perfino lo sviluppo di nuove connessioni. Come vedremo nei capitoli successivi, le sinapsi chimiche possono andare incontro a modificazioni funzionali e strutturali non solo nel corso dello sviluppo e in caso di rigenerazione ma, cosa ancora più importante, in seguito all'esperienza e all'apprendimento. Le modificazioni funzionali sono, in generale, di breve durata e comportano variazioni dell'efficienza di connessioni sinaptiche preesistenti. Le modificazioni strutturali sono tipicamente durature e consistono nello sviluppo di nuove connessioni sinaptiche fra i neuroni. È appunto questa capacità plastica potenziale delle unità funzionali del sistema nervoso, che di per sé sarebbero relativamente stereotipate, a conferire a ciascuno di noi una propria singolare individualità.

Eric R. Kandel

LETTURE SCELTE

Adrian ED. 1928. *The Basis of Sensation: The Action of the Sense Organs*. London: Christophers.

Gazzaniga MS (ed). 1995. *The Cognitive Neurosciences*. Cambridge, MA: MIT Press.

Jones EG. 1988. The nervous tissue. In: L Weiss (ed), *Cell and Tissue Biology: A Textbook of Histology*, 6th ed., pp. 277–351. Baltimore: Urban and Schwarzenberg.

Newan EA. 1993. Inward-rectifying potassium channels in retinal glial (Muller) cells. J Neurosci 13:3333–3345.

Perry VH. 1996. Microglia in the developing and mature central nervous system. In: KR Jessen, WD Richardson (eds). *Glial Cell Development: Basic Principles & Clinical Relevance*, pp. 123–140. Oxford: Bios.

Ramón y Cajal S. 1937. *1852–1937. Recollections of My Life*. EH Craigie (transl). Philadelphia: American Philosophical Society; 1989. Reprint. Cambridge, MA: MIT Press.

BIBLIOGRAFIA

Adrian ED. 1932. *The Mechanism of Nervous Action: Electrical Studies of the Neurone*. Philadelphia: Univ. Pennsylvania Press.

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. 1994. *Molecular Biology of the Cell*, 3rd ed. New York: Garland.

Erlanger J, Gasser HS. 1937. *Electrical Signs of Nervous Activity*. Philadelphia: Univ. Pennsylvania Press.

Hodgkin AL, Huxley AF. 1939. Action potentials recorded from inside a nerve fiber. Nature 144:710–711.

Kandel ER. 1976. The study of behavior: the interface between psychology and biology. In: *Cellular Basis of Behavior: An Introduction to Behavioral Neurobiology*, pp. 3–27. San Francisco: WH Freeman.

Konorski J. 1948. *Conditioned Reflexes and Neuron Organization*. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Martinez Martinez PFA. 1982. *Neuroanatomy: Development and Structure of the Central Nervous System*. Philadelphia: Saunders.

Newman EA. 1986. High potassium conductance in astrocyte endfeet. Science 233:453–454.

Nicholls JG, Martin AR, Wallace BG. 1992. *From Neuron to Brain: A Cellular and Molecular Approach to the Function of the Nervous System*, 3rd ed. Sunderland, MA: Sinauer.

Penfield W (ed). 1932. *Cytology & Cellular Pathology of the Nervous System*, Vol. 2. New York: Hoeber.

Ramón y Cajal S. 1933. *Histology*, 10th ed. Baltimore: Wood.

Sears ES, Franklin GM. 1980. Diseases of the cranial nerves. In: RN Rosenberg (ed). *The Science and Practice of Clinical Medicine*. Vol. 5, *Neurology*, pp. 471–494. New York: Grune & Stratton.

Sherrington C. 1947. *The Integrative Action of the Nervous System*, 2nd ed. Cambridge: Cambridge Univ. Press

3 Geni e comportamento

- **I cromosomi custodiscono l'informazione genetica**
  - L'opera di Gregorio Mendel ha permesso di chiarire le relazioni che intercorrono fra genotipo e fenotipo
  - Il genotipo è un fattore importante nel determinismo del comportamento umano
- **Nei vermi e nei moscerini certe modificazioni del comportamento normale sono codificate da singoli alleli genici**
- **Alcune manifestazioni comportamentali dei moscerini dipendono da mutazioni di singoli geni**
- **Nel Topo l'alterazione di singoli geni può esercitare effetti notevoli su comportamenti complessi**
  - Le mutazioni del gene che codifica la leptina modificano il comportamento alimentare
  - Le mutazioni del gene che codifica uno dei recettori della serotonina esaltano alcuni comportamenti impulsivi
  - La delezione di un gene che codifica un enzima determinante per la biosintesi della dopamina altera il comportamento locomotorio e la motivazione
- **Singoli geni rappresentano fattori critici per la comparsa di certe caratteristiche comportamentali nell'Uomo**
  - Le mutazioni di un gene che codifica uno dei recettori della dopamina influenzano il comportamento esplorativo
  - Le mutazioni dei geni dell'opsina alterano la percezione dei colori
  - Le mutazioni del gene di Huntington determinano la comparsa del morbo di Huntington
- **Nell'Uomo la maggioranza delle manifestazioni comportamentali complesse sono di origine multigenica**
- **Una visione d'insieme**

Tutti i comportamenti dipendono da complesse interazioni che si stabiliscono fra geni ed ambiente esterno. Negli organismi animali semplici, anche i comportamenti più stereotipati possono venir influenzati dall'ambiente mentre i comportamenti più evoluti dell'Uomo, come il linguaggio, sono per lo più condizionati da fattori ereditari. In questo capitolo passeremo in rassegna quanto è noto, finora, sul ruolo dei geni nell'organizzazione del comportamento. L'importanza dei fattori ambientali verrà presa in esame più avanti.

Nella fenilchetonuria l'interazione fra fattori genetici ed ambientali risulta particolarmente chiara. Questa forma morbosa, che colpisce all'incirca un bambino su 15.000, determina una grave compromissione delle funzioni cognitive. I bambini affetti da questa malattia posseggono due copie anormali del gene che codifica la fenilalanina idrolasi, l'enzima che converte l'aminoacido fenilalanina, che è un costituente normale delle proteine alimentari, in tirosina. Il numero dei bambini che posseggono una sola copia anormale di questo gene è molto maggiore ma questi bambini non presentano alcun sintomo anormale. I bambini che sono carenti di entrambe le copie funzionanti del gene presentano livelli ematici molto elevati di fenilalanina. Gli elevati livelli di questo aminoacido danno a loro volta origine alla comparsa di un metabolita tossico della fenilalanina che impedisce il normale sviluppo cerebrale[1]. Fortunatamente, la terapia di questa malattia è particolarmente semplice ed efficace: il ritardo mentale viene completamente evitato riducendo l'apporto alimentare di proteine, vale a dire riducendo la presenza della fenilalanina nella dieta.

La fenilchetonuria è perciò un chiaro esempio di come il fenotipo di ciascuno di noi dipenda dall'interazione fra geni e ambiente esterno (Figura 3.1). In questa malattia, infatti, è necessaria la contemporanea presenza di un fattore ereditario e di un fattore alimentare perché compaiano le manifestazioni del ritardo mentale. È sufficiente il semplice cambiamento della dieta perché non compaiano sia gli inconvenienti che derivano dal difetto genetico che il ritardo mentale.

1. Non conosciamo ancora quali siano i processi metabolici specifici mediante i quali elevati livelli di fenilalanina esercitano effetti sfavorevoli sulla maturazione cerebrale.

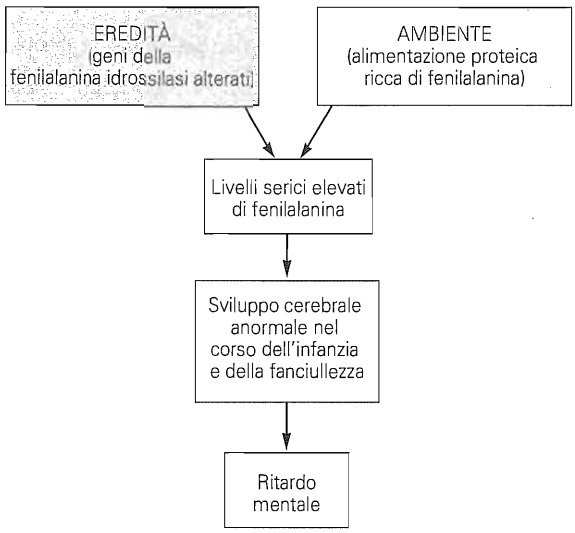


Figura 3.1 Sia l'eredità che l'ambiente sono fattori necessari per l'espressione della fenilchetonuria. (Da Barondes, 1995.)

Quando si prendono in esame i fattori che controllano il comportamento, è necessario anzitutto identificare quali siano le componenti ereditarie del comportamento stesso. È evidente intanto che non è il comportamento in sé che è ereditario ma il DNA che codifica determinate proteine. I geni espressi dai singoli neuroni codificano specifiche famiglie di proteine la cui presenza è di fondamentale importanza per lo sviluppo, il mantenimento e la regolazione dei circuiti nervosi che stanno alla base di ogni aspetto del comportamento. Ogni circuito nervoso è, a sua volta, caratterizzato da numerosi tipi di neuroni, ciascuno dei quali esprime una particolare gamma di geni che governano la sintesi di particolari proteine. Infatti, per lo sviluppo e il funzionamento di ciascun circuito nervoso è indispensabile la presenza di una grande varietà di proteine strutturali e regolatrici. Negli animali più semplici, anche un singolo gene può essere in grado di controllare particolari manifestazioni comportamentali, in quanto codifica una proteina che influenza la funzione di determinati neuroni presenti in specifici circuiti nervosi. Negli animali superiori anche i circuiti nervosi sono più complessi e le manifestazioni comportamentali, in generale, derivano dall'attività di molti geni. Particolari differenze di comportamento non dipendono soltanto dalla presenza o meno di un certo prodotto genico o di una particolare miscela di prodotti genici, ma anche dal *livello* di espressione di ciascun prodotto genico o dal contributo specifico che ciascuno di questi prodotti fornisce al comportamento in oggetto.

Le complesse interazioni che intercorrono fra geni, proteine e circuiti nervosi nel determinismo del comportamento sono state studiate in numerosi organismi di complessità notevolmente diversa e che vanno dai vermi e dai moscerini al topolino e all'Uomo. I metodi della genetica molecolare hanno fornito le tecniche necessarie per identificare quali geni contribuiscono all'espressione di un certo comportamento e per determinare il modo con cui le proteine da essi codificate controllano i singoli comportamenti. Nei vermi e nei moscerini, ma persino in certi vertebrati come il pesciolino zebra o il Topo, siamo in grado di esaminare direttamente le modalità con cui i geni influenzano il comportamento in quanto è possibile produrre ed isolare ceppi di questi organismi portatori di una mutazione in un singolo gene.

In questo capitolo cercheremo di spiegare come l'analisi genetica di singole manifestazioni del comportamento negli animali inferiori possa riuscire utile per approfondire anche i meccanismi che regolano le caratteristiche del comportamento dell'Uomo. Esamineremo quindi alcuni classici esempi che dimostrano come l'alterazione di singoli geni possa esercitare effetti notevoli sul comportamento umano. Prenderemo infine in esame le manifestazioni comportamentali complesse che, in generale, dipendono dall'attività di molti geni.

I cromosomi custodiscono l'informazione genetica

I geni forniscono un contributo essenziale al funzionamento dei circuiti nervosi che stanno alla base di ogni manifestazione comportamentale, essenzialmente in due modi. In primo luogo, ogni gene fornisce copie identiche di se stesso a tutte le cellule di un organismo e a tutte le generazioni successive di quell'organismo, in quanto possiede la capacità di replicarsi in maniera precisa. In secondo luogo, ogni gene espresso da una cellula presiede alla produzione di proteine specifiche che determinano la struttura, la funzione e le altre caratteristiche biologiche di quella cellula.

Con poche eccezioni, tutte le cellule del corpo umano posseggono esattamente lo stesso corredo di geni. La ragione per la quale ogni tipo cellulare è diverso dall'altro (la ragione per cui una cellula diviene un epatocita e un'altra una cellula nervosa) è che in ogni tipo cellulare viene espresso (come RNA messaggero) un corredo di geni distinti. Quali geni e quali proteine verranno poi espressi in un certo tipo cellulare dipenderà a sua volta da interazioni che si stabiliscono fra le diverse molecole di quella cellula, fra quella cellula e le cellule vicine e fra le cellule di quell'organismo e l'ambiente esterno che circonda quello stesso organismo (v. Capitolo 52). Nelle cellule nervose viene espressa una parte di tutta l'informazione genetica custodita nel DNA, molto maggiore di quella che viene espressa in qualsiasi altro tessuto dell'organismo. I geni hanno dimensioni assai variabili (da 1 a 200.000 chilobasi), con una dimensione media di circa 10 chilobasi. Il DNA dei geni che codificano le proteine comprende segmenti chiamati *esoni*, che codificano parti delle catene proteiche. Questi esoni sono interrotti da altri segmenti non codificanti detti *introni*.

All'interno del nucleo, il DNA non è distribuito a caso ma è disposto ordinatamente a formare strutture dette

 ISBN 88-408-1256-3

cromosomi. Il numero dei cromosomi varia da un organismo all'altro. Inoltre, i diversi tipi di organismi possono contenere una o due copie di ciascun cromosoma. Con poche eccezioni, gli organismi unicellulari sono *aploidi*, contengono cioè un'unica copia di ciascun cromosoma. Al contrario, la maggior parte degli organismi multicellulari complessi (vermi, moscerini della frutta, topolini e, ovviamente, anche l'Uomo) sono *diploidi* e tutte le cellule della linea somatica contengono due copie omologhe di ciascun cromosoma e di ciascun gene, uno di provenienza paterna e uno proveniente dalla madre.

Il numero dei cromosomi nelle cellule della linea *germinale* o sessuale (spermatozoi e cellule uovo) è invece la metà di quello presente nelle cellule somatiche. Nel corso della divisione nucleare che accompagna la suddivisione delle cellule della linea somatica (o processo di mitosi) i cromosomi si ripartiscono ugualmente: ogni cellula figlia riceve una copia di ciascun cromosoma della cellula progenitrice. Tuttavia, nel corso delle due suddivisioni nucleari successive che accompagnano la riproduzione delle cellule germinali (meiosi), il numero dei cromosomi viene ridotto alla metà. La fecondazione della cellula uovo da parte dello spermatozoo ripristina il numero diploide dei cromosomi che si osserva nelle cellule somatiche in quanto ogni progenitore fornisce una copia omologa di ciascun cromosoma.

Nell'Uomo, i geni sono disposti in un ordine preciso lungo ciascun cromosoma. Di conseguenza ogni gene può venir identificato, fuor di ogni dubbio, dalla sua localizzazione in un sito caratteristico (o locus) di un determinato cromosoma. Le due copie di ogni gene presenti nei loci corrispondenti di ogni paio di cromosomi omologhi, in generale, presentano a più livelli, lungo il gene stesso, alcune variazioni nelle sequenze, o polimorfismi. Ad ogni dato livello, le due versioni del gene vengono denominate *alleli*. Gli alleli possono essere identici o, come più comunemente accade, possono differire in qualche misura per via di polimorfismi o di mutazioni, come verrà riferito fra breve.

Se in un certo organismo due alleli sono identici, si dice che quell'organismo è *omozigote* per quel locus. Se, al contrario, la struttura degli alleli è diversa (nelle rispettive sequenze nucleotidiche), si dice che quell'organismo è *eterozigote* per quel locus. La recente sequenziazione del genoma umano ha messo in luce che esistono grandi variazioni nella frequenza dei polimorfismi intergenici. Si stima, tuttavia, che la frequenza delle variazioni polimorfiche fra un individuo e l'altro si aggiri fra 1 su 1000 coppie di basi per il DNA non codificante e 1 su 2000 coppie di basi per il DNA codificante. Di conseguenza, un gene che comprende 10 chilobasi conterrà, in media, circa 10 polimorfismi, dei quali 1 o 2 saranno presenti su sequenze codificanti del DNA. In ciascun individuo, a livello di questi siti polimorfici saranno presenti, al più, due strutture alternative del medesimo allele mentre, in una intera popolazione, lo stesso allele potrà essere presente in molte forme diverse. Le differenze che si osservano all'interno di una popolazione di individui vengono dette *polimorfismi allelici* o, più in generale, *polimorfismi genetici*. Esempi chiari di polimorfismi allelici sono rappresentati dagli alleli dei geni responsabili del colore dei capelli o di quello degli occhi.

L'Uomo possiede 46 cromosomi: 22 paia di autosomi e due cromosomi sessuali (due cromosomi X nella femmina e un cromosoma X e uno Y nel maschio). I genitori trasmettono i cromosomi sessuali alla propria progenie in un modo diverso da quello con cui trasmettono loro gli autosomi. Uno spermatozoo può portare o un cromosoma X (che determina il sesso femminile) o un cromosoma Y che determina quello maschile. Il cromosoma X presente nei maschi è pertanto sempre di origine materna. Le 22 coppie di autosomi e i cromosomi sessuali X ed Y sono diversi per dimensioni e per la presenza di bande citologicamente diverse (Figura 3.2). Il cromosoma 1 è l'autosoma più grande e contiene approssimativamente l'8% del genoma umano ovvero all'incirca 6400 geni. Il cromosoma 22 è il più piccolo; contiene l'1% del DNA ovvero circa 800 geni. I cromosomi sono anche diversi per le rispettive sequenze del DNA ma ogni coppia di autosomi è, in generale, morfologicamente (citogeneticamente) indistinguibile.

L'opera di Gregorio Mendel ha permesso di chiarire le relazioni che intercorrono fra genotipo e fenotipo

L'esistenza dei geni in forme alleliche alternative fu scoperta nel 1866 da Gregorio Mendel, che mise in evidenza le differenze fra alleli dominanti e recessivi impiegando come sistema sperimentale ceppi di comuni piselli cresciuti nel suo orto. Mendel cominciò anzitutto a produrre piselli generati dalla propria semente. Questi esperimenti determinarono la crescita di ceppi di piselli diversi che si distinguevano per certe caratteristiche come il colore o la forma del baccello. Mendel incrociò quindi questi ceppi fra loro e osservò i rapporti quantitativi con cui si distribuivano le diverse caratteristiche nelle successive generazioni di piselli. Questi esperimenti di incrocio permisero a Mendel di osservare che la variabilità ereditaria delle diverse progenie dipendeva dalla presenza o meno di certi fattori unitari che si trasmettevano inalterati da una generazione di piante all'altra. Questi fattori unitari vengono oggi definiti geni. Mendel, inoltre, osservò che ogni singolo pisello possedeva due tipi di fattori, uno ereditato dal progenitore maschile e l'altro dal progenitore femminile.

Le ricerche di Mendel furono svolte quando ancora non si sapeva in che modo si comportavano i cromosomi nel corso della divisione cellulare. Soltanto quarant'anni dopo si scoprì che la segregazione dei geni, osservata da Mendel, era esattamente uguale a quella dei cromosomi nel corso della meiosi e cioè nel corso di quel tipo di divisione cellulare che determina la segregazione delle cellule germinali in maschili e femminili. Queste scoperte furono utilizzate da Thomas Hunt Morgan per formulare la

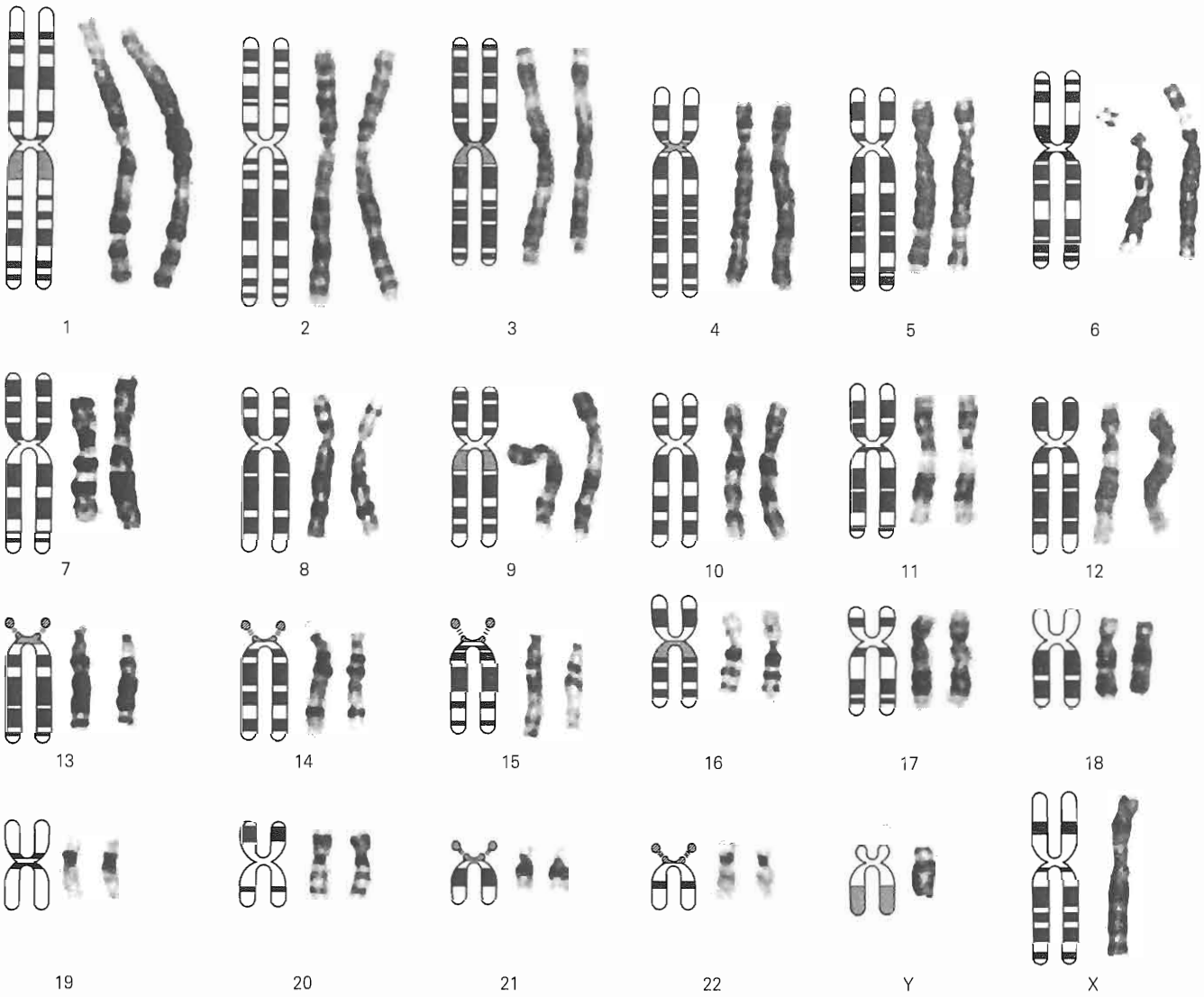


Figura 3.2 Mappa dei cromosomi umani in metafase che mette in luce la morfologia di ciascun cromosoma. (Modificata, da Watson e collaboratori, 1983.)

teoria cromosomica dell'ereditarietà, secondo la quale ciascun cromosoma possiede una particolare sequenza lineare di geni che va da una estremità all'altra e ogni gene possiede una localizzazione fissa all'interno di un particolare cromosoma.

In seguito, Wilhelm Johannsen, analizzando i risultati di Mendel, arrivò alla distinzione fra il *genotipo* di un organismo (e cioè la sua struttura genetica) e il suo *fenotipo* (il suo aspetto esterno). In senso lato, il *genotipo* fa riferimento all'intero gruppo di alleli che formano il genoma di un individuo; in senso stretto, tuttavia, il riferimento è fatto piuttosto ai particolari alleli di un gene. La parola *fenotipo* denota piuttosto l'espressione funzionale di un gene ovvero le conseguenze funzionali che comporta la presenza di un gene o di un *gruppo* di geni in un individuo. Il fenotipo di un individuo può cambiare nel corso della vita, mentre il genotipo resta costante a meno di mutazioni sporadiche.

La maggior parte delle mutazioni sono semplici polimorfismi allelici silenti e non hanno alcun effetto sul fenotipo. Alcuni, in verità, non sono proprio silenti ma vengono espressi in forme che non esercitano alcuna conseguenza negativa ed appaiono perciò come benigni (Scheda 3.1). Le mutazioni benigne sono polimorfismi allelici che determinano differenze di tipo fisico, come il colore degli occhi o dei capelli, o differenze nelle caratteristiche della personalità. Le conseguenze delle mutazioni vengono spesso modificate dall'ambiente esterno. Per esempio, una mutazione che fosse risultata favorevole per la sopravvivenza durante le periodiche carestie dei primordi dell'umanità, quando gli uomini vivevano allo stato di cacciatori-raccoglitori, potrebbe determinare un'obesità patologica in un soggetto che vivesse nell'ambiente dei giorni nostri. Molte mutazioni che non comportano conseguenze benigne, come il gigantismo, il nanismo o la cecità per i colori, non rappresentano tuttavia, di per sé, nell'Uomo, un ostacolo per ciò che riguarda le faccende quotidiane della vita. Alcune mutazioni possono portare conseguenze di qualche rilievo solo a livello della biologia cellulare e non produrre conseguenze funzionali apprezzabili. Un esempio di questo tipo potrebbe essere quello di una mutazione che comporti la perdita

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 3.1

Le origini della diversità genetica

Sebbene, in generale, la replicazione del DNA sia un processo molto preciso, si possono verificare talvolta errori spontanei che vengono detti mutazioni. Mutazioni possono avere origine da alterazioni delle basi puriniche e pirimidiniche, da errori nel corso dei processi di replicazione del DNA o da ricombinazioni che hanno luogo tra due cromosomi non omologhi come conseguenza di errori del *crossing over* nel corso della meiosi. Sono queste mutazioni che danno origine ai polimorfismi genetici.

La frequenza con cui si verificano mutazioni spontanee è assai bassa. Tale frequenza aumenta notevolmente, tuttavia, quando un organismo viene esposto a sostanze mutagene di natura chimica o a radiazioni ionizzanti. Le sostanze mutagene di natura chimica tendono a produrre *mutazioni puntiformi* che comportano la modificazione di una sola coppia di basi del DNA o la delezione di un numero limitato di coppie di basi. Le radiazioni ionizzanti, al contrario, possono dare origine a inserzioni, delezioni o traslocazioni di notevole entità. Sia le mutazioni spontanee che quelle indotte determinano modificazioni strutturali nelle proteine codificate dal gene (come nelle mutazioni dominanti) o una riduzione parziale o totale dell'attività funzionale del gene o della sua espressione (come nelle mutazioni recessive).

La modificazione di una sola coppia di basi ha come conseguenza uno dei seguenti tipi di mutazioni puntiformi: (1) una mutazione puntiforme che determina la sostituzione di un aminoacido della proteina con un altro (mutazione di senso); (2) una mutazione nella quale un codone della regione codificante viene sostituito da un codone d'arresto (mutazione nonsenso); ciò mette capo alla formazione di un prodotto proteico a catena più corta (troncato); o (3) una mutazione con spostamento del modulo di lettura nella quale il codice di lettura è modificato da piccole inserzioni o delezioni nella sequenza codificante, con la conseguente formazione di una proteina troncata o alterata .

Le mutazioni che hanno luogo su larga scala comportano modificazioni della struttura del cromosoma che possono interessare le funzioni di diversi geni contigui. Tali mutazioni comprendono il riarrangiamento dei geni senza aggiunta o delezione di materiale (*inversione*), la *duplicazione* dei geni di un cromosoma o lo scambio fra segmenti di DNA (*crossing over*). Si possono avere talvolta estese delezioni di diverse parti di geni. In generale, queste mutazioni risultano fatali se sono presenti in entrambe le copie di un gene (mutazioni omozigoti letali) o possono dare origine a fenotipi eterozigoti (come nel caso del complesso di delezione che dà origine ad una forma di ritardo mentale associato con il tumore di Wilms). Anche la traslocazione cromosomica può determinare la fusione fra diversi cromosomi (non omologhi).

di un determinato ceppo cellulare in una specie animale che abbia la possibilità di correggere le conseguenze della perdita di quel particolare ceppo. Le mutazioni pertanto mettono di rado capo a variazioni apprezzabili dello sviluppo, delle funzioni cellulari o del comportamento. Alcune variazioni, tuttavia, sono realmente patologiche e determinano la comparsa di malattie nella specie umana.

Se un fenotipo mutante è il prodotto di un allele mutante in combinazione con un allele del tipo selvaggio, la mutazione o la caratteristica fenotipica che ne risulta prende il nome di *dominante*. Le mutazioni dominanti, in generale, danno origine alla produzione di una proteina anormale da parte dell'allele mutato o all'espressione di un prodotto genico normale in tempi e luoghi anormali. Alle mutazioni dominanti ci si riferisce anche come a mutazioni *con acquisto di funzione* in quanto esse danno origine alla comparsa di prodotti proteici nuovi e talora tossici o a nuove modalità di espressione di prodotti proteici normali nell'organismo. Alcune mutazioni dominanti determinano la comparsa di prodotti proteici inattivi, che possono tuttavia interferire con la funzione delle proteine del tipo normale ed avere come conseguenza una perdita completa della funzione di un certo gene. Tali mutazioni vengono anche dette *mutazioni dominanti negative*.

Se un fenotipo mutante viene espresso solo quando entrambi gli alleli di un gene sono mutati (cioè se quel fenotipo compare soltanto se il soggetto è omozigote per l'allele mutante) si dice che la mutazione, o la caratteristica fenotipica, è *recessiva*. In generale, le mutazioni recessive compaiono come conseguenza della perdita completa di una proteina funzionale o almeno in seguito ad una profonda riduzione della sua produzione. Le mutazioni recessive sono perciò spesso anche dette *mutazioni con perdita di funzione*. La ragione per cui è necessario che entrambi gli alleli siano alterati perché il relativo fenotipo si manifesti è dovuta al fatto che, per la maggior parte delle proteine (così come per molti enzimi), anche una riduzione del 50% delle quantità prodotte non è in grado di determinare alterazioni sensibili (o anche solo apprezzabili) delle funzioni cellulari.

Il genotipo è un fattore importante nel determinismo del comportamento umano

Nel 1869 Francis Galton, indipendentemente dal lavoro di Mendel, cominciò ad applicare la genetica al comportamento umano. Nel suo libro *Ereditarietà del genio*, Galton avanzò l'ipotesi che i parenti degli individui dotati di facoltà mentali particolarmente spiccate avessero molte più probabilità di possedere facoltà simili di quanto non sarebbe potuto accadere per puro caso: tanto più stretto era il legame di parentela con un individuo geniale e tanto maggiore risultava l'incidenza di persone particolarmente dotate.

Nella scia di questa prima intuizione di Galton, le ricerche genetiche sul comportamento e sulle malattie ere-

ditarie dell'Uomo hanno in seguito posto particolarmente l'accento sullo studio dei fattori familiari. Tutti i parenti attingono, in diverso grado, ad uno stesso patrimonio genetico e sotto questo aspetto possono venir classificati come parenti di primo grado (genitori, fratelli e figli), di secondo grado (nonni, pronipoti, nipoti maschi e femmine, fratellastri), di terzo grado (cugini primi) e così via a seconda del numero dei passaggi e, più precisamente, del numero delle generazioni (degli eventi meiotici) che separano i diversi membri di un albero genealogico.

Nonostante gli incerti fondamenti di queste ricerche pionieristiche, Galton fu il primo a sottolineare le reciproche influenze fra fattori ereditari (dovuti alla natura) e fattori ambientali (relativi allo sviluppo) nel determinismo del comportamento. Galton non si nascondeva che i parenti di individui eminenti nella società godevano anche dei vantaggi sociali, finanziari ed educativi propri della loro posizione e che anche questi fattori potevano giocare un ruolo importante nel determinare la correlazione osservata fra relazioni familiari e successo personale. Galton cercò pertanto di determinare in modo più preciso quale fosse il contributo rispettivo esercitato dai fattori familiari ed ambientali per ciò che riguarda le caratteristiche del comportamento. A tale scopo egli iniziò nel 1883 una serie di studi condotti su fratelli gemelli, e tale metodo resta ancor oggi uno degli strumenti più validi per discriminare l'importanza dei fattori genetici ed ambientali per ciò che riguarda l'ereditarietà di caratteristiche comportamentali complesse.

I gemelli identici sono omozigoti; essi si sviluppano da una stessa cellula uovo che si divide precocemente, subito dopo la fecondazione. Di conseguenza i gemelli identici posseggono lo stesso corredo genetico; essi sono geneticamente identici quanto possono esserlo due individui diversi. I gemelli fraterni, al contrario, sono dizigoti; essi si sviluppano a partire da due diverse cellule uovo fecondate. Perciò, i gemelli dizigoti condividono, in media, solo la metà del proprio corredo genetico, come i normali fratelli. Il confronto sistematico di coppie di gemelli identici con coppie di gemelli fraterni viene usato per valutare l'importanza dei geni nell'ereditarietà di un particolare carattere. Se due gemelli identici tendono ad essere più simili (concordanti) per un certo carattere rispetto a due gemelli fraterni il carattere in esame viene considerato, almeno in parte, di natura genetica.

Le osservazioni tratte dalle ricerche sui gemelli trovano ulteriore conforto negli studi eseguiti su gemelli identici separati precocemente nel corso dello sviluppo ed allevati in ambienti familiari diversi. A dispetto delle differenze, talora considerevoli, dell'ambiente in cui sono vissuti, questi gemelli identici hanno in comune un notevole numero di caratteristiche comportamentali, che riguardano, per esempio, le loro preferenze intellettuali, religiose e professionali che, in generale, vengono considerate come tratti caratteristici della personalità di ciascun individuo (Figure 3.3 e 3.4). Le somiglianze comportamentali

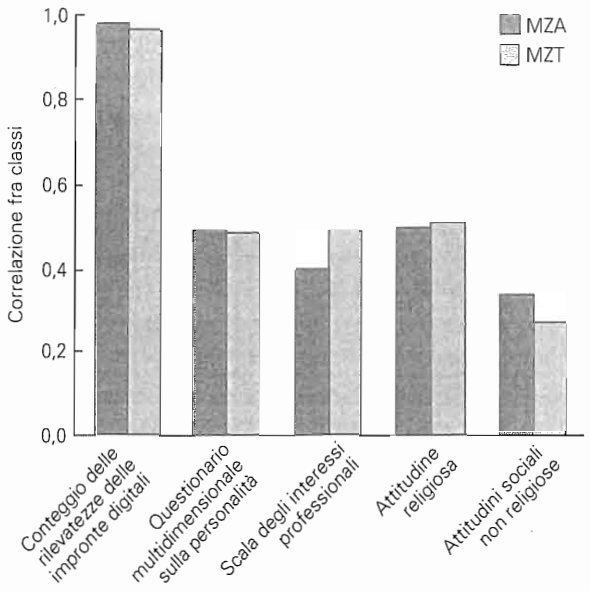


Figura 3.3 Correlazione fra gemelli monozigoti allevati insieme (MZT) o separatamente (MZA) per quanto attiene le caratteristiche psicologiche, i caratteri della personalità, gli interessi e le attitudini. Un punteggio di zero indica l'assenza completa di correlazione ed è il risultato medio che si ottiene per due soggetti estratti a caso dalla popolazione, mentre il punteggio di 1 rappresenta una correlazione assoluta. Il conteggio delle rilevatezze delle impronte digitali, indice che non dovrebbe essere in alcun modo influenzato da circostanze ambientali, risulta virtualmente identico sia nelle coppie di gemelli MZA che MZT. Le altre caratteristiche che potrebbero essere maggiormente soggette alle influenze ambientali non forniscono correlazioni così elevate all'interno di ciascuna classe. Anche se le correlazioni per queste caratteristiche sono relativamente basse, i risultati per gli MZT e gli MZA sono simili. Le correlazioni che riguardano le caratteristiche multidimensionali della personalità e l'attitudine religiosa fra gli MZT e gli MZA sono virtualmente identiche e suggeriscono che esista un'influenza genetica significativa anche se non predominante per questi caratteri. Le correlazioni relative agli interessi professionali e alle attitudini sociali non religiose fra gli MZT e gli MZA sono quelle che più differiscono fra i due gruppi. (Da Bouchard e collaboratori, 1990.)

che si osservano fra gemelli identici, separati poco tempo dopo la nascita, appaiono in gran parte dovute a fattori genetici anche se i fattori ambientali possono avere la loro parte. In generale, gli studi sui gemelli rafforzano l'ipotesi che il comportamento umano venga modellato da fattori genetici ma non sono affatto in contrasto con l'ipotesi che anche i fattori ambientali possano fornire un contributo del quale, per altro, esistono chiare prove.

Il contributo dell'ambiente alla genesi dei tratti comportamentali viene spesso distinto in fattori *condivisi* e *non condivisi*. Le influenze comportamentali condivise, come le pratiche relative all'allevamento dei bambini o il tenore di vita, possono rappresentare i fattori determinanti di talune somiglianze fenotipiche che si riscontrano fra i membri di una stessa famiglia. Le influenze non condivise, al contrario, come le interazioni con i diversi compagni di scuola, possono al contrario stabilire differenze fra i membri della stessa famiglia. Come verrà esposto fra breve, le somiglianze della personalità che si osservano fra parenti biologici sono in primo luogo ascrivibili a fattori genetici, mentre le differenze possono ave-

 ISBN 88-408-1256-3

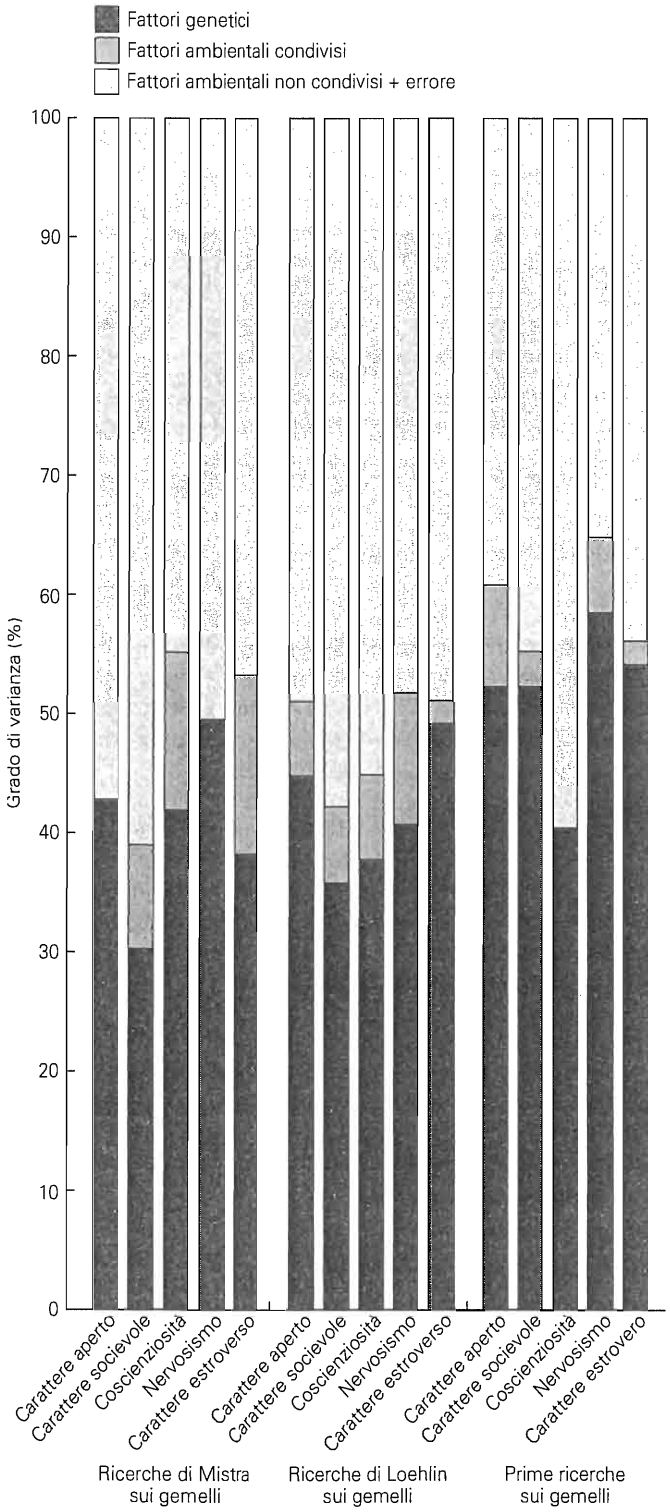


Figura 3.4 Modificazioni della personalità in diverse ricerche condotte su gemelli. Le unità rappresentano il grado di varianza che può venir ascritta a diverse influenze genetiche e ambientali. (Da Bouchard, 1994.)

re sia un'origine genetica che essere dovute a fattori ambientali non condivisi.

Nonostante il fatto che gli studi sui gemelli identici e sui parenti biologici parlino largamente in favore dell'idea che il comportamento umano abbia una forte componente ereditaria, essi non sono tuttavia in grado di dirci né quanti siano i geni importanti né, tanto meno, quali siano i geni specifici capaci di influenzare il comportamento. Questi problemi possono venir risolti soltanto da ricerche genetiche condotte su animali da esperimento e nelle quali sia il corredo genetico che i fattori ambientali vengono controllati con accuratezza o da studi su mutazioni genetiche che determinano la comparsa di malattie nell'Uomo.

Nei vermi e nei moscerini certe modificazioni del comportamento normale sono codificate da singoli alleli genici

Molte ricerche condotte su popolazioni di moscerini e di vermi allo stato naturale hanno permesso di stabilire che i polimorfismi allelici di singoli geni sono in grado di determinare differenze individuali per ciò che riguarda molti comportamenti normali ivi compresi certi comportamenti sociali. La prima prova in questo senso fu fornita da Ron Kondoka e collaboratori che osservarono variazioni del ritmo circadiano in una popolazione di moscerini per effetto della presenza di polimorfismi molecolari di un gene che fu detto *period* (*per*). Nei ceppi dei moscerini naturali, le variazioni termiche determinano ampie modificazioni nella capacità dei vari individui di mantenere il proprio ritmo circadiano, caratteristica questa cui si dà il nome di *compensazione termica*. Come verrà esposto fra breve, i prodotti proteici del gene *period* e di quello *timeless* prendono parte ad un processo di autoregolazione a *feed-back* particolarmente critico per i ritmi circadiani. Il gene *per* possiede una regione caratterizzata dalla ripetizione della sequenza treonina-glicina. Tale sequenza presenta polimorfismi di lunghezza. In Europa, separate da una linea di demarcazione nord-sud, si trovano due delle principali varietà genetiche di questi moscerini (caratterizzate rispettivamente da 17 e 20 sequenze ripetute). Le varietà di moscerini che presentano le replicazioni più lunghe sono anche quelle che sono in grado di compensare meglio gli squilibri dei ritmi circadiani indotti dalle variazioni di temperatura, rispetto a quelle che presentano le sequenze più corte.

Un altro esempio di variabilità individuali è stato messo in evidenza da Marta Sokolowski e collaboratori nel corso di ricerche tese a mettere in evidenza la variabilità naturale dei comportamenti alimentari delle larve di moscerino. Alcune di queste larve vagano alla ricerca di cibo (*rovers*) altre hanno un comportamento più sedentario (*sitters*). Le larve rover compiono lunghi percorsi mentre le varietà sitter si muovono assai meno. Le larve rover tendono anche a muoversi continuamente da un mucchietto di cibo all'altro, mentre quelle sitter continuano ad alimentarsi attingendo sempre ad una stessa sorgente di cibo. Tali differenze fra larve rover e sitter dipendono dalla struttura di un singolo gene detto *forager*. L'allele rover ha una dominanza completa su quello sitter. In natura le larve rover sono circa il 70% e quelle sitter il 30%. In effetti, le larve sitter possono venir trasformate in rover facendo loro esprimere il gene che codifica il fenotipo rover. Il gene forager codifica una protein-chinasi GMPc-dipendente la cui attività è molto maggiore

nelle larve rover che non in quelle sitter naturali o nei mutanti sitter. Ciò suggerisce che questa protein-chinasi possa venir modulata in maniera diversa nelle diverse varietà dei ceppi naturali.

Particolari geni possono perfino giustificare le differenze che si osservano nel comportamento sociale. Jonathan Hodgkin e Tabitha Doniach, studiando 22 varietà naturali del nematode *Caenorhabditis elegans*, isolate e raccolte in diverse località sparse in tutto il mondo, osservarono che facendo crescere queste varietà naturali sulla superficie di capsule Petri riempite di agar e inoculate con *Escherichia coli*, esse si distribuivano sulla superficie dell'agar in due modi diversi. Una metà dei ceppi si distribuiva uniformemente sulle colonie batteriche mentre altri ceppi formavano spontaneamente grossi e densi aggregati che furono chiamati *clumps*. Queste aggregazioni sono dovute, almeno in parte, a una serie di interazioni che si stabiliscono fra i singoli vermi che costituiscono l'aggregato. Mario DeBono e Cornelia Bargmann si resero conto che queste differenze avrebbero potuto costituire la spia dell'esistenza di differenze genetiche del comportamento sociale fra un ceppo e l'altro. Questi AA. chiamarono *solitary* il ceppo che si disperdeva uniformemente e *social* quello che tendeva a formare grossi aggregati.

Bargmann e DeBono hanno in seguito identificato i singoli ceppi naturali responsabili del diverso comportamento di questi vermi quando si cibano di *E. coli* sulla superficie di capsule Petri. I vermi di alcuni ceppi hanno abitudini solitarie, si muovono attraverso le diverse sorgenti di cibo e si alimentano isolatamente, mentre altri hanno un comportamento più sociale e formano vasti aggregati nelle zone più ricche di sostanze alimentari. Più del 50% dei soggetti con comportamento sociale si distribuiscono in gruppi, mentre meno del 2% degli individui con abitudini solitarie si trovano associati. I vermi con abitudini sociali si aggregherebbero insieme per via della presenza di stimoli mutuamente attrattivi non ancora identificati.

DeBono e Bargmann hanno ottenuto ceppi sociali di vermi selezionati da ceppi solitari mediante esperimenti di mutagenesi effettuati in diversi laboratori ed hanno osservato che questa mutazione codifica un gene simile al recettore del neuropeptide Y, che è un recettore ubiquitario, accoppiato ad una proteina G, che riveste una importanza notevole per il comportamento alimentare dei mammiferi. L'analisi genetica dei ceppi naturali ha permesso di stabilire che le differenze fra i ceppi sociali e quelli solitari sono dovute alla sostituzione di un solo aminoacido in un dominio citoplasmatico del gene del recettore per il neuropeptide Y. I neuropeptidi sono componenti cerebrali normali che si trovano in associazione con i neurotrasmettitori convenzionali di basso peso molecolare e vengono spesso impiegati per modulare risposte di lungo periodo. Poiché nei mammiferi il recettore del neuropeptide Y riveste funzioni collegate con l'appetito e l'alimentazione, i risultati sopra riportati fanno sorgere l'interessante ipotesi che una famiglia di peptidi di struttura analoga possa controllare una serie di comportamenti correlati con la ricerca del cibo e con gli abiti alimentari in una grande varietà di organismi molto divergenti dal punto di vista evolutivo.

Alcune manifestazioni comportamentali dei moscerini dipendono da mutazioni di singoli geni

I rapporti fra geni e comportamento possono venir studiati in maniera particolarmente rigorosa negli animali semplici come la *Drosophila*, che è il moscerino della frutta. In *Drosophila*, mutazioni anche di un singolo gene possono alterare sia i comportamenti acquisiti che comportamenti innati come il rituale del corteggiamento e i ritmi circadiani. In questi moscerini è possibile inoltre indurre rapidamente la comparsa di mutazioni capaci di modificare aspetti specifici del comportamento (Scheda 3.2).

L'analisi genetica del comportamento dei moscerini trae le sue origini dagli esperimenti di selezione comportamentale condotti da Seymour Benzer e collaboratori intorno al 1970. Queste selezioni misero in luce e permisero di isolare una serie di mutazioni che interessavano i ritmi circadiani (giornalieri), il rito del corteggiamento, il movimento, la percezione visiva e la memoria. Le sofisticate tecniche di genetica molecolare che è possibile applicare nella *Drosophila* hanno reso possibile l'identificazione di questi geni e la caratterizzazione del meccanismo d'azione dei loro prodotti proteici. Focalizzeremo qui la nostra attenzione su una classe di geni isolata da Benzer e che alterano i ritmi circadiani. Nel Capitolo 63 prenderemo in esame i geni di *Drosophila* che influenzano la memoria.

Molti aspetti della fisiologia animale e del comportamento oscillano secondo ritmi ciclici. La maggior parte di questi ritmi hanno un andamento circadiano mentre altri si esauriscono in periodi più brevi (ultradiani). I ritmi circadiani sembrano possedere un rilevante vantaggio adattativo. Così, per esempio, rappresentano un mezzo che permette di prevedere il sorgere del giorno e di coordinare quindi le funzioni fisiologiche con le condizioni ambientali. I ritmi circadiani influenzano ogni manifestazione biologica, dall'attività locomotoria all'umore, e svolgono una funzione della massima importanza nella biologia della motivazione (v. Capitolo 51). Data la diffusione ubiquitaria di questi marcatempo biologici nel regno animale (ma ve ne sono anche per i funghi), le conoscenze acquisite sugli invertebrati dovrebbero risultare utili anche per la comprensione dei comportamenti umani legati ai cicli giornalieri.

Gli orologi biologici presentano tre caratteristiche principali. Anzitutto, il nucleo centrale del marcatempo è costituito da un *oscillatore* intrinseco che esibisce una periodicità circadiana che si aggira intorno a 24 ore. In secondo luogo, questo oscillatore intrinseco possiede la proprietà di adattare il proprio ritmo a seconda della du-

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 3.2

Introduzione di transgeni nel Moscerino e nel Topo

Nel Topo è possibile modificare i geni iniettando DNA nel nucleo di uova appena fecondate (Figura 3.5). In alcune delle uova iniettate il nuovo gene, o transgene, viene incorporato a caso in un sito cromosomico e, siccome l'embrione è ancora allo stadio unicellulare, il gene incorporato viene replicato e finisce con l'essere presente in tutte (o quasi tutte) le cellule dell'animale, comprese quelle della linea germinale.

Per mettere più facilmente in evidenza l'avvenuta incorporazione del gene, si sceglie la cellula uovo di un animale di ceppo albino e insieme al transgene viene iniettato anche un gene marcatore che codifica la produzione di pigmento. La nascita di topolini con tratti di pelo pigmentato indica che l'espressione del DNA ha avuto luogo con successo. La presenza del transgene viene confermata testando un campione di DNA prelevato dagli animali iniettati.

Anche nel Moscerino si usa una tecnica simile. Non è necessario iniettare il DNA direttamente nel nucleo in quanto il vettore usato, detto *elemento P*, viene incorporato nel nucleo delle cellule germinali non appena si formano le prime cellule dell'embrione. È possibile modificare lo sviluppo e la funzione del sistema nervoso del Moscerino mediante l'uso di promotori che vengono espressi in tutte le cellule come, per esempio, in *Drosophila*, il promotore *hsp70* che induce lo shock da calore. È possibile ottenere quadri più specifici di espressione, nelle cellule del sistema nervoso, usando promotori e attivatori specifici per i singoli tipi cellulari.

I transgeni possono essere geni del ceppo selvaggio che ospitano un fenotipo mutante o altri geni del tipo detto *designer* (o pianificatore) che indirizzano l'espressione del gene verso siti nuovi o danno origine a prodotti genici alterati in modo specifico.

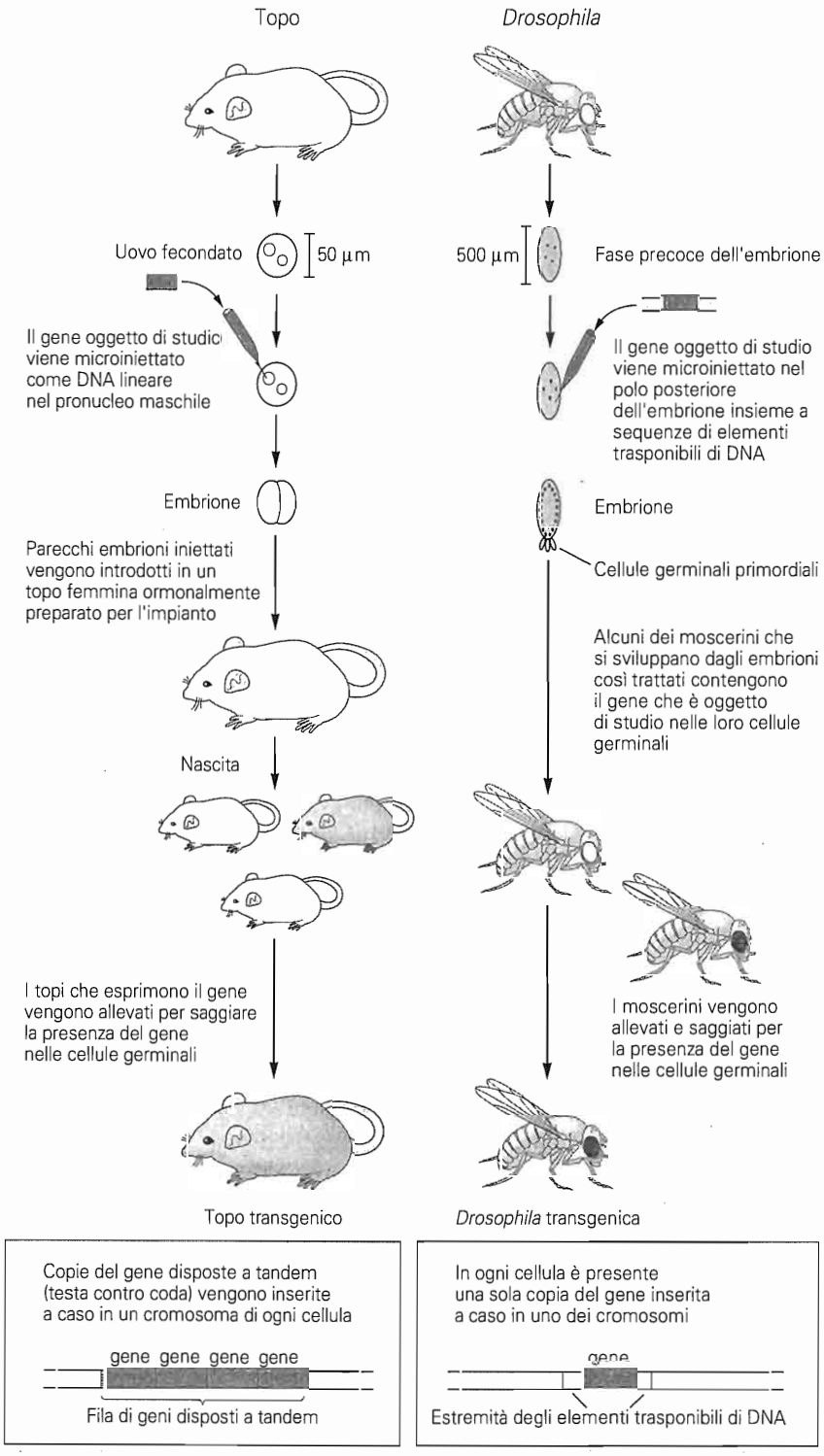


Figura 3.5 Procedura standard per dare origine a topi e moscerini transgenici. Nel caso della figura, il gene iniettato determina una modificazione del colore del pelo del topo mentre il gene iniettato nel moscerino provoca un cambiamento di colore degli occhi. In alcuni degli animali transgenici di entrambe le specie il DNA si inserisce in siti cromosomici diversi a seconda della cellula (v. il riquadro della figura in basso). (Da Alberts e collaboratori, 1994.)

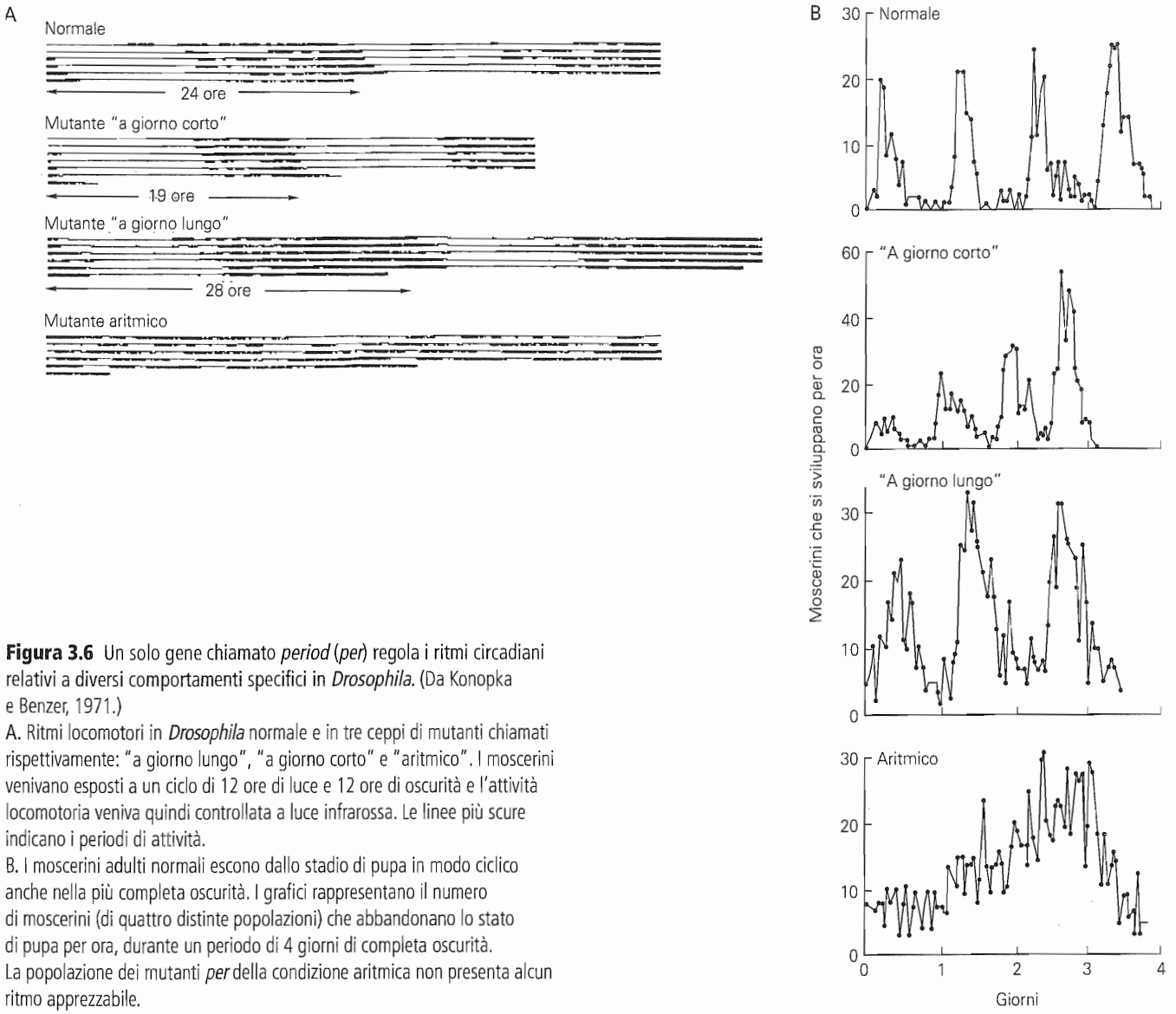


Figura 3.6 Un solo gene chiamato *period* (*per*) regola i ritmi circadiani relativi a diversi comportamenti specifici in *Drosophila*. (Da Konopka e Benzer, 1971.)
A. Ritmi locomotori in *Drosophila* normale e in tre ceppi di mutanti chiamati rispettivamente: "a giorno lungo", "a giorno corto" e "aritmico". I moscerini venivano esposti a un ciclo di 12 ore di luce e 12 ore di oscurità e l'attività locomotoria veniva quindi controllata a luce infrarossa. Le linee più scure indicano i periodi di attività.
B. I moscerini adulti normali escono dallo stadio di pupa in modo ciclico anche nella più completa oscurità. I grafici rappresentano il numero di moscerini (di quattro distinte popolazioni) che abbandonano lo stato di pupa per ora, durante un periodo di 4 giorni di completa oscurità. La popolazione dei mutanti *per* della condizione aritmica non presenta alcun ritmo apprezzabile.

rata del ciclo giorno-notte nelle diverse stagioni dell'anno. Questo tipo di controllo viene principalmente effettuato mediante diversi *segnali guidati dalla luce* e trasmessi dagli occhi al sistema nervoso, dove tali segnali agiscono a loro volta sull'oscillatore stesso. Da ultimo, dall'oscillatore prende origine un gruppo di *vie efferenti* che esercita il controllo di particolari comportamenti specifici, come il sonno e la veglia o l'attività locomotoria.

In parecchi organismi animali sono state isolate mutazioni che modificano i ritmi biologici. Per ciò che riguarda i geni della *Drosophila*, i maggiori approfondimenti sul funzionamento degli oscillatori sono stati raggiunti studiando due geni: il gene *period* (*per*), identificato già da tempo da Benzer e collaboratori, e il gene *timeless* (*tim*), identificato più recentemente. Sembra che i geni *period* e *timeless* siano quasi esclusivamente dedicati al controllo dei ritmi biologici; la loro eliminazione non comporta infatti alcun altra alterazione organica.

Le mutazioni del gene *per* o del gene *tim* modificano i ritmi dell'attività locomotoria e della schiusa (trasformazione della pupa in animale adulto). I mutanti *per* aritmici non presentano alcun ritmo apprezzabile per ciò che riguarda entrambi questi comportamenti. Esiste invece un allele *per* detto "di giorno lungo" che determina la comparsa di cicli di 28 ore sia per l'attività locomotoria che per la schiusa, mentre due alleli *per* "di giorno corto" abbreviano i cicli (a 19 ore in un caso e a 16 in un secondo; v. Figura 3.6).

Come fanno i geni *per* e *tim* a valutare il tempo che passa? La risposta a questo interrogativo ha cominciato ad emergere dagli studi di genetica molecolare dei due geni e dei loro prodotti. Si pensa oggi che i prodotti proteici dei geni *per* e *tim* (PER e TIM) facciano la spola fra il citoplasma e il nucleo delle cellule regolando l'espressione di certi geni bersaglio compresi i loro stessi geni. Di conseguenza, anche la sintesi e l'accumulo dell'RNA messaggero che codifica PER e TIM deve seguire un ritmo circadiano.

Perché queste due proteine possano essere attive, PER deve legarsi a TIM (Figura 3.7). Entrambi i geni cominciano a venir trascritti al mattino e i loro mRNA si accumulano nel corso della giornata, durante la quale i prodotti proteici non sembrano essere attivi. Un passaggio fondamentale della regolazione di questo ciclo è rappre-

 ISBN 88-408-1256-3

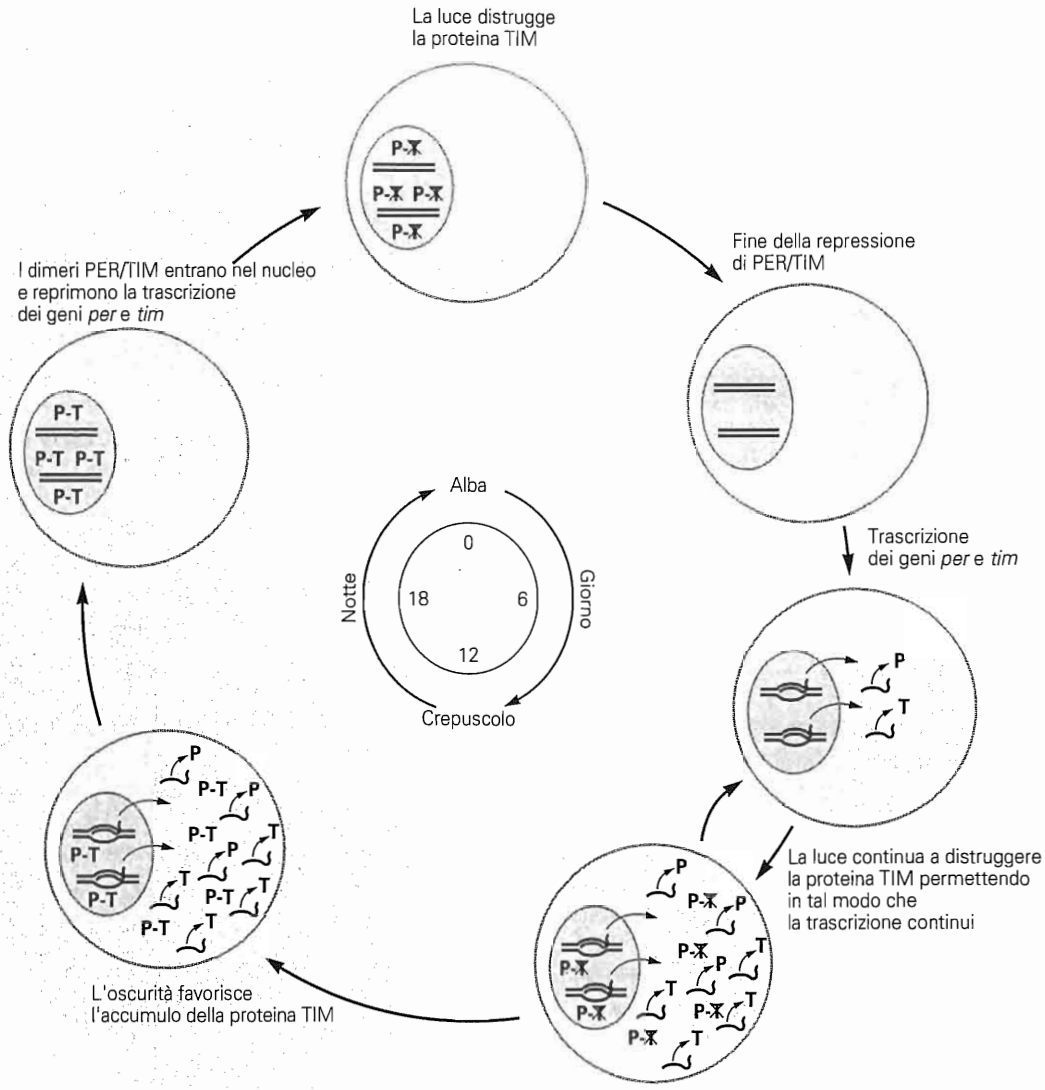


Figura 3.7 Il controllo circadiano dei ritmi biologici di *Drosophila* dipende dalla degradazione luce-dipendente della proteina TIM. I geni che controllano l'orologio biologico circadiano sono regolati da due proteine nucleari, PER e TIM, che si accumulano lentamente e si legano poi fra loro a formare un dimero. La dimerizzazione di PER e TIM è la condizione necessaria perché il complesso possa entrare nel nucleo ed interrompa la trascrizione dei geni bersaglio, compresa quella degli stessi geni *per* e *tim*. Durante l'esposizione alla luce diurna, la proteina TIM viene degradata dalla luce; PER non può quindi entrare nel nucleo e la trascrizione dei geni bersaglio (compresi i geni *per* e *tim*) continua. Quando interviene l'oscurità la proteina TIM non viene più degradata e i dimeri PER-TIM possono entrare nel nucleo dove reprimono la trascrizione dei geni bersaglio. In questo modo il ciclo giorno-notte regola l'espressione dei geni che controllano i ritmi biologici. (Modificata, da Barinaga, 1996.)

sentato dalla degradazione della proteina TIM da parte della luce. Infatti, durante il giorno, l'RNA di *tim* viene continuamente trascritto ma le quantità della proteina TIM restano basse per via del suo elevato grado di degradazione e, in assenza di TIM, PER non è attiva. Di conseguenza, complessi di PER e TIM non possono formarsi. Soltanto dopo il tramonto i livelli di TIM e PER cominciano ad aumentare. Le due proteine si legano allora l'una all'altra, si attivano ed entrano nel nucleo dove inibiscono sia la trascrizione dei propri geni che quella di altri geni bersaglio non ancora identificati. Ciò determina la riduzione dei livelli dell'mRNA di *per* e *tim* e la conseguente diminuzione dell'espressione dei relativi prodotti proteici. Verso il mattino, i livelli delle proteine PER e TIM sono diventati talmente bassi che non sono più in grado di reprimere la trascrizione genica.

L'osservazione che la trascrizione di *per* e *tim* è regolata a feed-back negativo solleva il problema del perché le proteine PER e TIM non reprimano immediatamente la propria espressione. La risposta sta in un ritardo nell'accumulazione e nella traslocazione di queste due proteine nel nucleo, che è insito nel meccanismo stesso. Infatti la proteina PER non può accumularsi finché le quantità della proteina TIM non sono divenute abbastanza alte da legarla e stabilizzarla. La proteina TIM, d'altra parte, non può entrare nel nucleo a meno che non si leghi alla pro-

teina PER. Il mantenimento di un ritmo preciso si basa perciò sul ciclo oscillatorio che si stabilisce fra espressione del gene e sua inattivazione a feed-back negativo.

Cosa suggerisce tutto ciò per quanto attiene i meccanismi che governano i cicli normali e i cicli corti dei moscerini? Nel mutante *per* a "giorno lungo" (28 ore) l'affinità di legame della proteina PER nei confronti di TIM sembra essere ridotta. Il legame tra le due proteine non può quindi aver luogo finché le due proteine non raggiungono livelli più elevati di quelli che si riscontrano negli animali a ciclo normale e ciò determina un ritardo dell'entrata del complesso PER-TIM nel nucleo e comporta un allungamento della durata di ciascun ciclo.

È probabile che i meccanismi che governano i cicli circadiani in altri animali siano, a grandi linee, assai simili a quelli che controllano la ritmicità dei geni *per* e *tim* in *Drosophila*. Nei mammiferi, i ritmi comportamentali circadiani sono sotto il controllo del nucleo soprachiamatico dell'ipotalamo (v. Capitolo 47). Nel Topo, i ritmi comportamentali circadiani sono assai precisi ed è facile quindi allestire selezioni genetiche quantitative per lo studio delle mutazioni che li modificano. Joseph Takahashi si è giovato di queste regolarità comportamentali per allestire una selezione mutagenetica di tipo chimico mediante la quale riuscì ad identificare una mutazione autosomica semidominante detta *clock* (orologio). I topolini omozigoti per la mutazione *clock* presentano periodi circadiani estremamente lunghi, seguiti da perdita completa della ritmicità quando vengono mantenuti costantemente all'oscuro (Figura 3.8). Il gene *clock* sembra perciò essere in grado di regolare due aspetti fondamentali del ritmo circadiano nei topolini: la durata del ciclo e la sua stessa persistenza.

Siccome nei mutanti *clock* non è stata osservata alcuna alterazione anatomica, sembra probabile che questo gene codifichi una proteina specifica ed essenziale per la ritmicità circadiana del Topo. La clonazione del gene ha permesso di stabilire che questo gene codifica un fattore di trascrizione probabilmente deputato alla regolazione dei geni che stanno alla base del ritmo circadiano. Appare particolarmente importante il fatto che uno dei domini della proteina *clock* (il dominio PAS) sia presente anche in PER. Ciò fa pensare ad una possibilità di grande interesse e cioè che anche la proteina espressa da *clock* possa legarsi ed interagire con una proteina del Topo omologa a PER. Sono stati identificati a tutt'oggi, nei mammiferi, parecchi geni correlati a *clock* e implicati nel controllo dei ritmi circadiani.

Nel Topo le alterazioni di singoli geni possono esercitare effetti notevoli anche su comportamenti complessi

L'impiego di tecniche genetiche di tipo chimico per l'identificazione di mutanti dei ritmi circadiani del Topo non rende abbastanza giustizia all'importanza di questo animale da esperimento nello studio genetico del comportamento dei mammiferi. Le ricerche genetiche sul comportamento dei topolini stanno infatti fornendoci elementi preziosi per lo studio delle basi genetiche di alcune alterazioni genetiche dell'Uomo. Prenderemo qui in esame le prove dell'esistenza di una origine genetica di tre alterazioni comportamentali: l'obesità, l'impulsività e le modificazioni dello stato motivazionale.

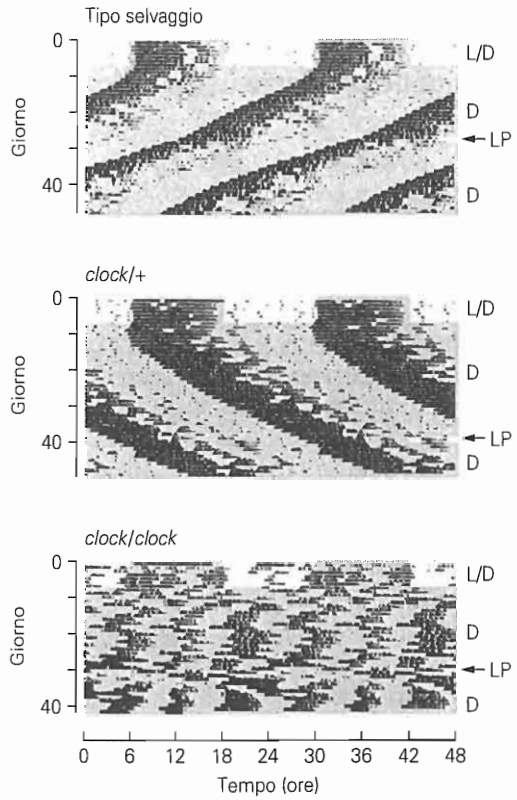


Figura 3.8 Registrazione dell'attività locomotoria di topi mutanti *clock*. Le registrazioni mostrano i periodi durante i quali tre topolini svolgono attività motoria azionando una ruota. Tutti gli animali venivano sottoposti a un ciclo luce-oscurità (L/D) di 12 ore per i primi 7 giorni e quindi mantenuti nell'oscurità completa (D). Gli animali sono stati poi stimolati con un impulso di luce della durata di 6 ore (LP) per ristabilire il ritmo. Il ciclo di attività per il ceppo selvaggio era di 23,1 ore. Per il topo mutante eterozigote *clock/+* il ciclo era di 24,9 ore. I topi omozigoti *clock/clock* andavano incontro alla perdita completa del ritmo quando erano esposti all'oscurità completa e manifestavano un ciclo transitorio di 28,4 ore dopo la riesposizione ad un impulso di luce. (Da Takahashi e collaboratori, 1994.)

Le mutazioni del gene che codifica la leptina modificano il comportamento alimentare

Il fatto che un individuo sia magro, obeso o normale è in gran parte dovuto al bilancio fra le quantità di cibo introdotto e il dispendio energetico, e quest'equilibrio è, a sua volta, sotto il controllo sia di fattori psicologici che fisiologici. Gli studi genetici sui topolini obesi hanno consentito notevoli progressi nella conoscenza di quali siano i fattori fisiologici che determinano il comportamento alimentare.

La clonazione e la successiva caratterizzazione, nel Topo, di una regione del cromosoma 6 situata intorno ad una zona la cui mutazione spontanea determina la com-

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 3.3

Come vengono prodotte le mutazioni nel Moscerino e nel Topo

Moscerino

Le analisi genetiche sul comportamento in *Drosophila* si basano sull'esame del comportamento di animali nei quali si è proceduto ad indurre la mutazione di singoli geni. All'inizio, le mutazioni in *Drosophila* venivano ottenute mediante mutagenesi indotte da radiazioni. Con tale metodo, tuttavia, si ottengono estese delezioni o riarrangiamenti a carico dei cromosomi e spesso vengono interessati parecchi geni anche quando l'obiettivo è quello di ottenere delezioni specifiche. Anche la caratterizzazione molecolare dei geni interessati alle mutazioni risulta difficile. L'impiego di una sostanza come l'etil-metansolfonato (EMS) consente di ottenere mutazioni puntiformi e facilita pertanto la caratterizzazione delle mutazioni verificatesi in loci specifici.

È possibile ottenere molte mutazioni spontanee e riarrangiamenti cromosomici mediante l'impiego di elementi trasponibili. La classe di elementi trasponibili più usata in *Drosophila* è il cosiddetto elemento P. Gli elementi P codificano un enzima detto transposasi, che determina la mobilizzazione dell'elemento stesso, e un prodotto repressore che blocca la trasposizione. Nelle mani dei genetisti di *Drosophila* gli elementi P sono oggi diventati strumenti di ricerca particolarmente preziosi.

Con una delle tecniche in uso, l'elemento P può venir usato per isolare mutazioni a carico di qualunque gene di *Drosophila* che si voglia analizzare. Vengono selezionati anzitutto i mutanti di un certo gene nella progenie derivata da incroci fra ceppi di *Drosophila* portatori di elementi P e ceppi nei quali essi sono assenti. La trasposizione dell'elemento P in un particolare gene darà origine a nuove mutazioni. Si costruisce quindi un vettore nel quale viene inserito un elemento P. Tale vettore viene quindi impiegato per identificare e isolare i segmenti di DNA che contengono gli elementi P; gli elementi che si sono inseriti nel gene che è l'oggetto dell'analisi saranno certamente rintracciabili in uno dei sottogruppi di questi segmenti di DNA. Il gene può quindi venir clonato e studiato.

Topo

I recenti progressi raggiunti nella manipolazione molecolare dei geni di mammifero consente oggi la sostituzione *in situ* di un gene normale e noto con una sua versione mutata. Il processo necessario per dare origine a un ceppo di topi mutanti comporta due diversi passaggi: la sostituzione per ricombinazione omologa di un gene presente su un cromosoma, in una particolare linea di cellule note come cellule staminali embrionali (Figura 3.9) e la incorporazione successiva di questa linea

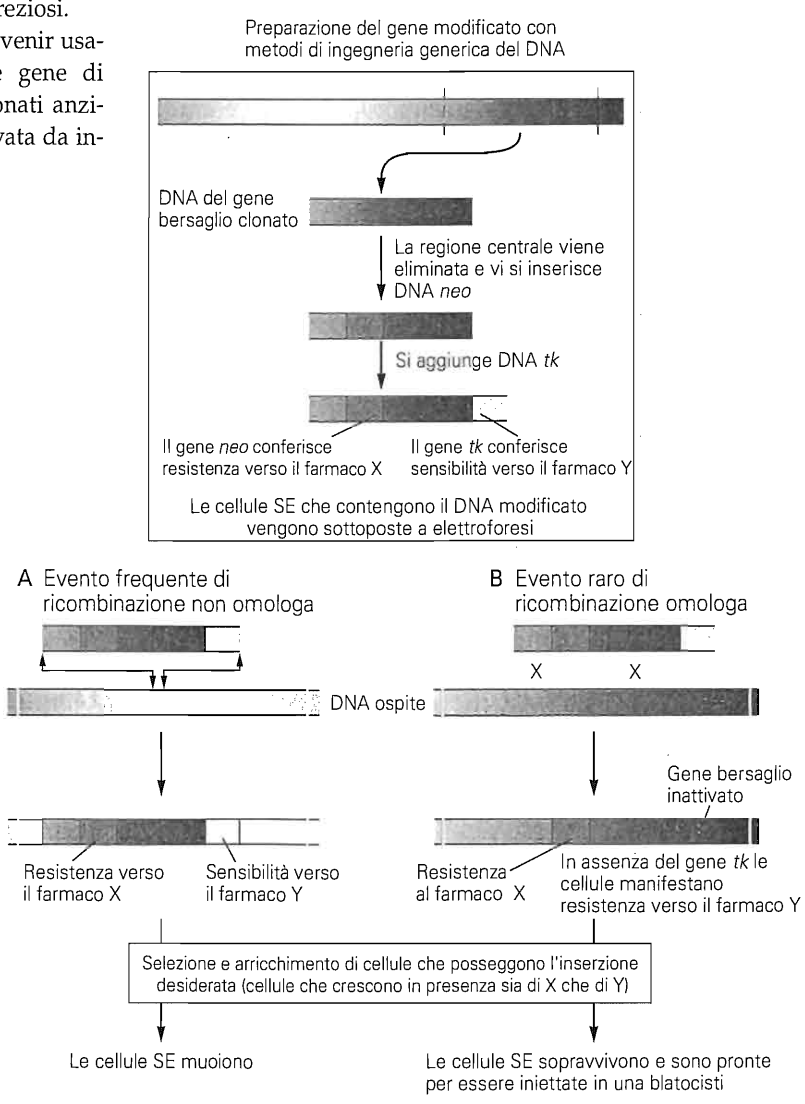


Figura 3.9 Il primo passaggio necessario per la creazione di topi mutanti è una ricombinazione omologa controllata. Il DNA clonato di un gene di Topo che si vuol mutare viene modificato con tecniche di ingegneria genetica in modo tale che esso contenga il gene batterico *neo*. L'integrazione di *neo* in un cromosoma rende le cellule dell'animale resistenti verso farmaci che, in caso contrario, sarebbero letali per le cellule stesse (farmaco X). Ad una delle estremità del DNA di questi topi viene anche aggiunto il gene virale *tk*. L'incorporazione di tk in un cromosoma del Topo rende le cellule sensibili verso un altro farmaco (farmaco Y). (Modificata, da Alberts e collaboratori, 1994.)
A. La maggior parte delle inserzioni avviene in siti casuali del cromosoma del Topo, e queste inserzioni comprendono quasi sempre entrambe le estremità del frammento modificato di DNA. Si possono ottenere colonie di cellule nelle quali i processi di ricombinazione omologa hanno incorporato la parte centrale del frammento modificato di DNA senza le estremità, selezionando le assai rare cellule che crescono in presenza di entrambi i farmaci.
B. La maggior parte delle cellule che crescono in presenza di entrambi i farmaci sarà portatrice del gene modificato che ci interessa.

cellulare modificata nella popolazione delle cellule germinali dell'embrione (Figura 3.10).

Il gene che ci interessa deve essere anzitutto clonato. Il gene viene quindi mutato e nel frammento mutato si introduce un tracciante selettivo; in generale si tratta di un gene che ha la proprietà di essere resistente verso particolari farmaci. Il gene così modificato viene quindi transfettato in cellule staminali embrionali e si isolano cloni di queste cellule che hanno incorporato il gene modificato. Si testano quindi campioni di DNA tratti da ciascun clone per identificare quelli nei quali il gene mutato si è integrato nel suo sito omologo (normale) e non in qualche altro sito casuale.

Una volta ottenuto un clone adatto, alcune cellule vengono iniettate in un embrione di Topo allo stadio di blastocisti (3-4 giorni dopo la fecondazione), che è uno stadio in cui l'embrione è formato da un centinaio di cellule. Gli embrioni vengono quindi reintrodotti in una femmina ormonalmente preparata per l'impianto e si aspetta che la gestazione arrivi a termine. Le cellule staminali embrionali del Topo sono in grado di partecipare a tutte le fasi dello sviluppo, compreso quello della linea germinale. Le cellule iniettate, pertanto, possono diventare cellule germinali e trasmettere il gene modificato.

Poiché, in generale, le cellule primitive incorporate entrano a far parte anche di tessuti diversi da quelli della linea germinale, la loro presenza può venir accertata negli embrioni iniettati dopo la nascita. Il loro riconoscimento viene fatto dapprima usando una linea di cellule staminali ottenuta da un ceppo di topi con una pelliccia di colore diverso da quella del ceppo da cui derivano gli embrioni. Si ottengono topolini con una pelliccia colorata a chiazze (*chimerici*). Si fa quindi accoppiare questa progenie per accertare se qualche cellula primitiva è divenuta una cellula germinale. In caso positivo, la progenie che ne deriva sarà portatrice del gene alterato su uno dei cromosomi e ciò potrà venir accertato analizzando campioni di DNA di ciascuno dei topolini neonati. Se si fanno accoppiare soggetti eterozigoti, un quarto della progenie sarà costituita da mutanti omozigoti. Questa tecnica è stata applicata con successo per produrre mutazioni di diversi geni essenziali per lo sviluppo e la funzione del sistema nervoso.

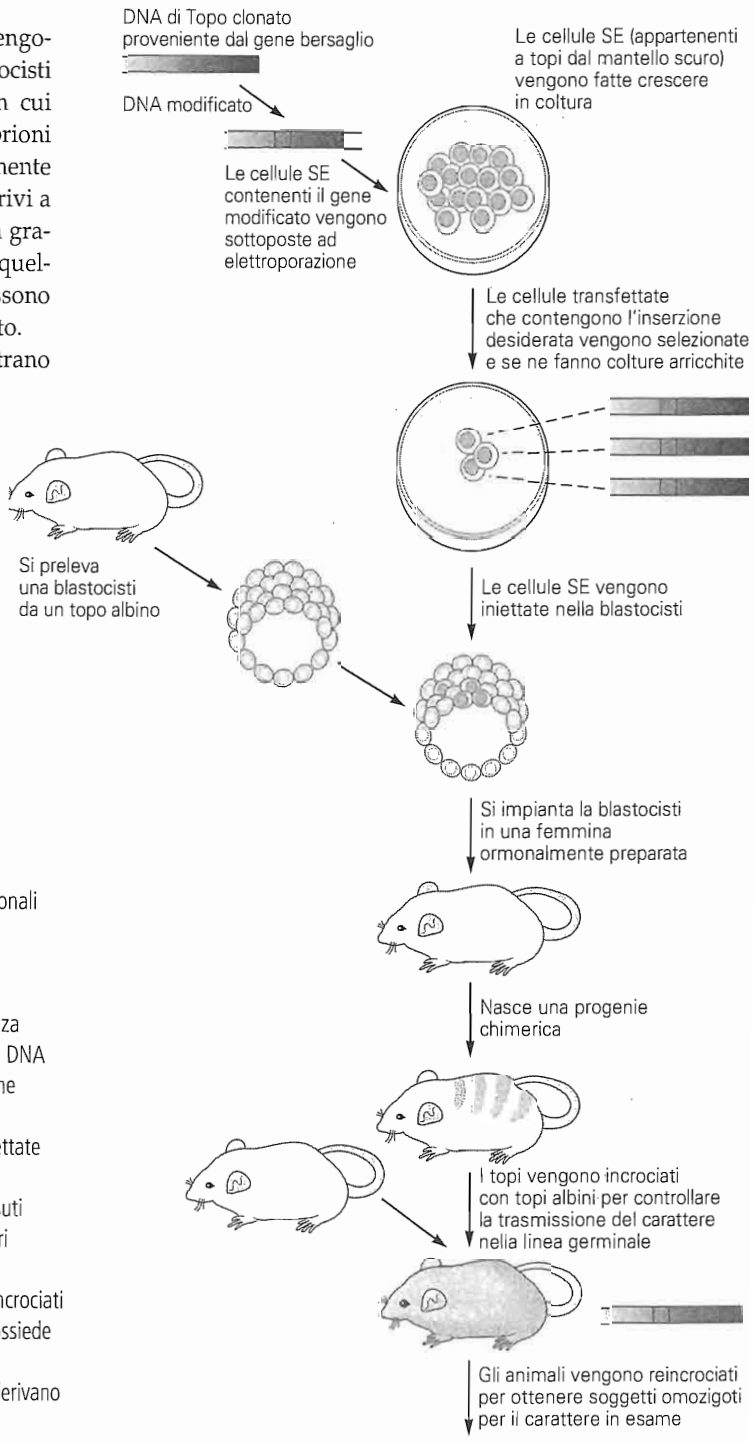


Figura 3.10 Per creare topi transgenici si usano cellule staminali embrionali che derivano da blastocisti di Topo. Cellule staminali embrionali (SE) vengono transfettate con DNA modificato. Le cellule SE che hanno incorporato il transgene relativo ad un particolare carattere vengono selezionate mediante l'uso di un donatore che possiede una sequenza addizionale, come, per esempio, il gene che induce una farmaco-resistenza (v. Figura 3.9). In alternativa, si può saggiare l'avvenuta integrazione del DNA donatore nelle cellule SE transfettate impiegando la tecnica della reazione a catena della polimerasi (PCR). Dopo aver ottenuto una popolazione di cellule SE in buona parte portatrici del tracciante, queste vengono iniettate in una blastocisti ospite. La blastocisti viene impiantata in una femmina ormonalmente preparata che metterà alla luce topi chimerici. Alcuni tessuti dei topi chimerici deriveranno dalle cellule della blastocisti ospitante; altri saranno derivati dalle cellule SE iniettate. Per accertare se le cellule SE sono entrate a far parte della linea germinale, i topi chimerici vengono incrociati con topi nei quali il carattere del donatore è assente. La progenie che possiede il carattere in questione deriverà sicuramente dalle cellule germinali che discendono dalle cellule SE iniettate. In tal modo si ottengono topi che derivano interamente dalle cellule SE modificate. (Modificata, da Lewin, 1994).

 ISBN 88-408-1256-3

parsa di obesità ha permesso di identificare il gene *obese* (*ob*) del Topo ed un corrispondente gene umano (omologo) assai ben conservato dall'evoluzione naturale. Il gene *ob* del Topo codifica una piccola proteina di 145 aminoacidi, detta leptina, che viene espressa selettivamente nel tessuto adiposo e da questo liberata nel torrente circolatorio. Tale proteina prende parte attiva ai meccanismi omeostatici che consentono agli animali di mantenere pressoché costante il proprio peso corporeo per la maggior parte del corso della vita, con variazioni massime dell'ordine del 5%. Normalmente, le quantità di leptina secreta sono in stretta correlazione con la massa totale del tessuto adiposo dell'animale. Quando la massa del tessuto adiposo decresce, anche i livelli di leptina decrescono e l'animale assume maggiori quantità di cibo, mentre quando la massa del tessuto adiposo tende a crescere i livelli di leptina crescono e l'animale riduce il proprio introito alimentare. Nei topi portatori di mutazioni omozigotiche del gene *ob* i livelli di leptina circolante si riducono a zero mentre si manifesta una obesità notevole. Tuttavia, se a questi animali viene somministrata leptina esogena, sia l'assunzione di cibo che il peso corporeo si riducono significativamente.

Un recettore della leptina, detto OB-R, codifica una proteina correlata a uno dei componenti di certi recettori della citochina che sono degli attivatori di fattori specifici della trascrizione. Questo recettore della leptina viene espresso in notevoli quantità a livello dell'ipotalamo, che è la parte dell'encefalo più in stretto rapporto con il controllo dell'appetito e dell'assunzione di cibo (Capitolo 32). Il gene che codifica OB-R è localizzato nella stessa regione del cromosoma del Topo in cui è localizzato il gene *diabetic* (*db*). Ciò assume particolare interesse in quanto l'obesità e il diabete spesso coesistono nell'Uomo. In effetti i topolini *db/db* sono anche obesi e presentano un fenotipo simile a quello dei topi mutati per il gene *ob*. Vi sono inoltre molti indizi che il gene *db* codifichi il recettore della leptina.

In che misura queste ricerche sui topolini aiutano a capire anche ciò che accade in certe malattie dell'Uomo? Nella maggior parte degli uomini obesi i livelli dell'mRNA della leptina non sono ridotti né lo è la concentrazione della leptina circolante; al contrario, questi soggetti producono addirittura più leptina degli individui non obesi. È probabile perciò che l'obesità dell'Uomo non dipenda da mancanza di leptina ma piuttosto dall'incapacità di rispondere a livelli normali o addirittura elevati di leptina. Questa incapacità di risposta verso la leptina potrebbe dipendere da mutazioni del recettore della leptina o di altre molecole che interagiscono con il recettore stesso.

La leptina potrebbe modificare il comportamento alimentare in quanto regola l'espressione di taluni neuropeptidi o neurotrasmettitori a livello ipotalamico. Le lesioni dell'ipotalamo modificano il peso corporeo. Per esempio, l'ablazione della regione ventromediale dell'ipotalamo o del nucleo arcuato determina la comparsa di obesità. La somministrazione di leptina, inoltre, inibisce notevolmente la biosintesi e la liberazione del neuropeptide Y, che è un peptide che stimola l'assunzione di cibo nei roditori. Come abbiamo già accennato in precedenza, va sottolineato che, visto in termini generali, il legame fra neuropeptide Y e assunzione di cibo sembra essersi conservato egregiamente nel corso dell'evoluzione, a partire da *C. elegans* fino all'Uomo.

Le mutazioni del gene che codifica uno dei recettori della serotonina esaltano alcuni comportamenti impulsivi

La serotonina (5-idrossitriptamina) è una monoamina che funge da neurotrasmettitore cerebrale. Nelle forme depressive i livelli di serotonina appaiono ridotti. Come vedremo in seguito (Capitolo 44), i neuroni che sintetizzano serotonina sono raccolti in un gruppo di nuclei del tronco dell'encefalo, i più importanti dei quali sono i nuclei del rafe. Gli assoni di questi nuclei proiettano a diverse regioni dell'encefalo e, in particolare, alla corteccia cerebrale. I neuroni che sintetizzano serotonina esercitano effetti assai diversi sull'attività dei neuroni corticali e sottocorticali in quanto portano all'attivazione di una famiglia di recettori alcuni dei quali esercitano azione eccitatoria, altri inibitoria, mentre altri ancora sono in grado di indurre entrambi gli effetti.

A causa della sua interazione con recettori diversi, la serotonina è stata indicata come responsabile della regolazione di numerosi stati umorali, fra i quali gli stati depressivi, gli stati ansiosi, l'assunzione di cibo e le crisi improvvise di violenza (v. Capitolo 61). Numerose ricerche condotte su animali da esperimento hanno dimostrato l'esistenza di una relazione fra i comportamenti aggressivi e una ridotta attività dei neuroni serotoninergici. Queste ricerche appaiono di particolare interesse in quanto permettono di intravedere il modo con cui fattori sociali e genetici possono interagire per modificare il comportamento.

La maggior parte degli animali, Uomo compreso, risponde con manifestazioni di aggressività a tutto ciò che percepisce come una minaccia; pensiamo ai casi in cui un animale veda insidiato il proprio territorio da parte di un animale estraneo o in cui quest'ultimo attacchi la prole o costituisca un ostacolo per l'attività sessuale. L'importanza della trasmissione serotoninergica nei comportamenti aggressivi risulta evidente da ricerche eseguite su topi nei quali sia stata praticata l'ablazione del gene del recettore 1B della serotonina, mediante delezione specifica (Scheda 3.3). Quando questi topi mancanti del recettore 1B della serotonina vengono mantenuti in isolamento per quattro settimane e quindi messi in compagnia di un topo del ceppo selvaggio, essi presentano verso l'intruso un comportamento molto più aggressivo che non i topi del ceppo selvaggio posti nelle identiche condizioni. I topi mutanti attaccano gli ospiti

intrusi molto prima che non i topi del ceppo selvaggio o dei topi carenti di una sola copia del gene del recettore 1B; inoltre, sia il numero di questi attacchi che la loro aggressività risulta significativamente maggiore di quelli operati dai topi del ceppo selvaggio. Appare perciò chiaro che, nel Topo, il recettore 1B della serotonina debba svolgere un ruolo nell'espressione del comportamento aggressivo.

L'attività serotoninergica è stata indicata come uno dei molti fattori importanti per determinare il livello oltre il quale compare un comportamento violento. Gli individui con alle spalle una storia di comportamenti violenti (così come anche i suicidi), analogamente ai ceppi di topi che presentano un aumento dell'aggressività, posseggono livelli bassi di serotonina cerebrale. Il blocco della sintesi di serotonina o la distruzione dei neuroni serotoninergici cerebrali aumentano l'aggressività nel Topo e nelle scimmie. Infine, certi agonisti della serotonina che interagiscono con il recettore serotoninergico 1B inibiscono l'aggressività.

Si ritiene che nella specie umana una serie di fattori sociali di stress come, per esempio, un ambiente sociale sfavorevole o episodi di abuso subiti durante l'infanzia, possano determinare una riduzione della soglia biologica per la comparsa di comportamenti violenti; fra questi fattori vanno anche annoverati i livelli cerebrali di serotonina. Infatti i maschi di scimmia allevati in isolamento presentano livelli ridotti di serotonina cerebrale a dimostrazione del fatto che il metabolismo della serotonina può venir influenzato in maniera convergente sia da fattori ambientali che genetici.

La relazione che intercorre fra livelli di serotonina e aggressività, nell'Uomo, non è tuttavia delle più semplici. La sua complessità trova infatti conferma dallo studio genetico di una famiglia olandese nella quale è stata riscontrata la trasmissione ereditaria di una forma di ritardo mentale legata al cromosoma X. Quattordici dei maschi affetti di questa famiglia presentano precedenti di comportamenti impulsivi violenti, come incendi dolosi, sequestri di persona e tentato omicidio. Tutti questi soggetti sono portatori di una mutazione puntiforme del gene che codifica la monoamino-ossidasi A, che è uno dei principali enzimi del catabolismo di una classe di neurotrasmettitori monoaminergici alla quale appartengono la serotonina, la norepinefrina e la dopamina (v. Capitoli 60 e 61). A quanto risulta, questa mutazione mette capo a un *aumento* dei livelli di serotonina non ostante il fatto che i soggetti affetti da questa forma presentino livelli di aggressività decisamente aumentati. Pertanto la relazione che lega serotonina ed aggressività non può consistere semplicemente nel fatto che una diminuzione di serotonina determina aggressività e un suo aumento favorisce un comportamento equilibrato. Sia un aumento che una diminuzione dei livelli di serotonina possono favorire la comparsa di un comportamento aggressivo. Queste osservazioni suggeriscono perciò, e la cosa non deve certamente destare sorpresa, che nell'Uomo le relazioni fra i livelli di serotonina e una manifestazione così complessa, come può essere l'aggressività, non sono di tipo diretto, ma risultano essere, al contrario, particolarmente complesse. Va ricordato, infine, che anche se le monoamine, e in particolare la serotonina, appaiono importanti per la comparsa di un comportamento aggressivo, a queste manifestazioni sono interessati anche altri sistemi di neurotrasmissione come dovrebbe essere implicito per caratteristiche comportamentali di così elevata complessità.

La delezione di un gene che codifica un enzima determinante per la biosintesi della dopamina altera il comportamento locomotorio e la motivazione

Analogamente alla serotonina, anche la dopamina è uno dei principali neurotrasmettitori aminergici del sistema nervoso centrale. Il corpo cellulare della maggioranza dei neuroni dopaminergici ha sede nella substantia nigra mentre i loro assoni proiettano al corpo striato. I neuroni dopaminergici sono stati messi funzionalmente in relazione con la regolazione del comportamento motorio; infatti la loro degenerazione causa la comparsa di una alterazione debilitante delle prestazioni motorie nota come morbo di Parkinson. Altre vie dopaminergiche sono state invece collegate con la motivazione, e il malfunzionamento di queste vie può contribuire alla comparsa della schizofrenia (v. Capitolo 60).

Tradizionalmente, il significato funzionale di queste vie nervose nei mammiferi è stato studiato con tecniche farmacologiche. Recentemente, tuttavia, nello studio di questo sistema di neurotrasmissione sono state impiegate con successo anche tecniche di *knock-out* dei geni. Per esempio, in una serie di esperimenti la sintesi neuronale di dopamina venne bloccata inattivando selettivamente il gene che codifica la tirosin-idrossilasi, che è uno degli enzimi fondamentali della biosintesi della dopamina. I topolini carenti di dopamina vennero alla luce, crebbero normalmente per circa due settimane ma dopo questo periodo cominciarono a mostrare un'attività motoria ridotta, cessarono di assumere cibo e acqua e vennero rapidamente a morte. Se tuttavia, agli animali veniva somministrata giornalmente L-DOPA, che è il prodotto di reazione della tirosin-idrossilasi, essi riprendevano ad alimentarsi e le loro attività motorie aumentavano significativamente.

La dopamina viene allontanata dalla fessura sinaptica da un trasportatore al quale si lega ad alta affinità. Nei topi mutanti che presentano una deficienza di questo trasportatore, le quantità di dopamina extracellulare possono aumentare anche di cento volte rispetto al normale. Questi topi mutanti presentano un'attività locomotoria spontanea esaltata e simile a quella che si osserva nei topi normali bloccando il trasportatore della dopamina (per esempio con farmaci psicostimolanti come la cocaina).

 ISBN 88-408-1256-3

Singoli geni rappresentano fattori critici per la comparsa di certe caratteristiche comportamentali nell'Uomo

Le mutazioni di un gene che codifica uno dei recettori della dopamina influenzano il comportamento di "ricerca del nuovo"

Come abbiamo già visto, le ricerche condotte su gemelli identici suggeriscono che numerosi tratti della personalità abbiano una chiara componente ereditaria, ma in nessun caso si è riusciti a confermare con certezza queste osservazioni identificandone il gene specifico responsabile.

Un'interessante linea di ricerca in questa direzione è rappresentata dallo studio di certi comportamenti che possiamo definire di "ricerca del nuovo". Si tratta di comportamenti caratterizzati da manifestazioni di esaltazione e di eccitamento in risposta all'esposizione a stimoli che risultano nuovi.

I soggetti che ricevono punteggi elevati nei test elaborati per verificare questa tendenza alla ricerca del nuovo appaiono impulsivi, presentano un comportamento esplorativo assai sviluppato, sono incostanti, capricciosi ed esagerati nelle loro attitudini. Agiscono emotivamente invece di pensare prima di prendere una decisione.

Ricerche eseguite su gemelli indicano che questi comportamenti di ricerca del nuovo hanno una componente ereditaria valutabile intorno al 40%. Una componente significativa (circa il 10% della componente genetica) appare dovuta al polimorfismo di un singolo gene che codifica il recettore D4 della dopamina. La dopamina sembra anche implicata nei comportamenti esplorativi e di ricerca del piacere.

Conosciamo almeno 5 diversi recettori della dopamina che vengono indicati con sigle che vanno da D1 a D5 (Capitolo 60). Il recettore D4 viene espresso nell'ipotalamo e nelle aree limbiche cerebrali interessate alla sfera emotiva.

In generale, le sequenze che codificano i recettori della dopamina sono state molto ben conservate dall'evoluzione naturale (come lo sono le sequenze che codificano anche altri trasmettitori di natura chimica). Ciò non ostante, è stato osservato un polimorfismo assai interessante che riguarda il recettore D4. Il DNA di una delle strutture assunte dal gene, la cosiddetta forma corta, possiede una sequenza di 48 paia di basi in uno dei suoi domini citoplasmatici.

La forma lunga del gene del recettore D4, al contrario, presenta sei sequenze ripetute di questo tratto di catena. Va notato altresì che le forme rispettivamente lunga e corta del recettore sembrano presentare proprietà funzionali leggermente diverse in risposta alla dopamina. Sembra altresì che le piccole differenze che si osservano nella forma lunga si correlino assai bene con il comportamento di ricerca del nuovo.

Le mutazioni dei geni dell'opsina alterano la percezione dei colori

La visione dei colori dell'Uomo costituisce uno dei pochi casi conosciuti nei quali le modificazioni percettive hanno una sicura origine molecolare. Con l'impiego di tecniche di clonazione molecolare sono stati identificati e clonati i geni che codificano le proteine dei diversi pigmenti per il rosso, il verde e il blu, deputati a trasdurre le diverse lunghezze d'onda della radiazione luminosa (v. Capitolo 29). Le alterazioni di uno o più geni che codificano i pigmenti per il verde e per il rosso determinano diversi gradi di cecità per i colori.

I geni dei pigmenti per il rosso e il verde sono disposti testa contro coda, l'uno vicino all'altro, sul cromosoma X e differiscono fra loro per un solo residuo aminoacidico su venti all'incirca. Proprio a causa di questa organizzazione in "tandem" e della notevole somiglianza delle rispettive sequenze, fenomeni di *crossing over* fra i geni dei pigmenti del rosso e del verde sono frequenti e mettono capo a fenomeni di riarrangiamento fra geni[2]. La conseguente anormalità di entrambi i geni che ne consegue spiega l'origine di molti casi di cecità per i colori rosso e verde.

Anche fra i soggetti che hanno una visione normale possono osservarsi talvolta piccole variazioni nella percezione dei colori che dipendono dal polimorfismo del pigmento per il rosso. Nel 62% dei soggetti maschi con una normale visione dei colori, l'aminoacido 180 di questo pigmento è un residuo di serina mentre nel restante 38% dei casi è un residuo di alanina. Gli effetti di questa variazione possono essere messi in evidenza da test psicofisici nei quali ai soggetti viene chiesto di confrontare l'intensità di miscele diverse di luce rossa e verde. L'intensità della luce rossa necessaria per arrivare a un riconoscimento standard dipende dal tipo di aminoacido presente nella posizione 180. Sotto questo aspetto, le femmine, che posseggono due cromosomi X, si suddividono in tre diversi gruppi: i soggetti omozigoti per una serina 180, quelli omozigoti per una alanina 180 e i soggetti eterozigoti che presentano il fenotipo intermedio. Anche modificazioni importanti della percezione dei colori possono dipendere perciò, nella specie umana, da piccole variazioni della sequenza di un singolo gene.

Il carattere relativo alla ricerca del nuovo costituisce una variazione naturale del comportamento dell'Uomo. Anche la cecità per i colori costituisce una analoga variazione percettiva. Queste variazioni possono rappresentare un fattore negativo per coloro che le posseggono, ma costituiscono soltanto un'interferenza marginale rispetto alle funzioni vitali e non hanno relazione alcuna con la longevità. Tali mutazioni di carattere relativamente neu-

2. Questo riarrangiamento è il risultato di un *crossing over* asimmetrico fra i cromosomi X della madre. Questo *crossing over* asimmetrico compare come *emizigote* nella progenie di sesso maschile (i geni che stanno sul cromosoma X del maschio prendono il nome di emizigoti in quanto sono presenti in copia unica).

tro differiscono perciò in maniera sostanziale dalle mutazioni che danno origine a forme morbose gravi.

Le mutazioni del gene di Huntington determinano la comparsa del morbo di Huntington

Una delle prime modificazioni patologiche complesse del comportamento umano che abbia potuto essere ascritta all'alterazione di un singolo gene è stata una malattia degenerativa del sistema nervoso detta morbo di Huntington. Il morbo di Huntington colpisce sia l'uomo che la donna con una frequenza di circa 5 casi su 100.000 individui ed è caratterizzato da quattro manifestazioni principali: ereditarietà, movimenti di tipo coreico (movimenti incessanti, rapidi e improvvisi), alterazioni cognitive (demenza) e morte che interviene da 15 a 20 anni dopo la comparsa dei primi sintomi. Nella maggior parte dei casi la malattia ha inizio fra la quarta e la quinta decade di vita colpendo pertanto soggetti che hanno già contratto matrimonio e avuto prole.

Il morbo di Huntington è caratterizzato dalla degenerazione di neuroni del nucleo caudato, che è una regione dei nuclei della base interessata nella regolazione del movimento volontario. Si ritiene che sia la necrosi di cellule del nucleo caudato che determina la comparsa dei disturbi coreici. Meno chiara appare l'eziologia dei disturbi cognitivi e della demenza finale, che possono essere ascritti sia alla perdita di neuroni corticali che all'alterazione della normale attività nervosa delle zone a funzione cognitiva dei nuclei della base (v. Capitolo 43). La perdita selettiva di neuroni del nucleo caudato può essere messa in evidenza *in vivo* mediante tecniche di visualizzazione cerebrale.

Il morbo di Huntington è una malattia autosomica dominante caratterizzata da una mutazione ad alta penetranza[3]. Il gene responsabile della malattia di Huntington è stato identificato sul cromosoma 4 mediante una tecnica basata sull'uso di traccianti per il DNA, in grado di mappare la presenza di mutanti patologici nei polimorfismi genetici (Scheda 3.4). Questo gene codifica una proteina di grandi dimensioni e di funzione ancora ignota, detta Huntingtina.

La forma mutata della proteina di Huntington contiene un tratto di catena costituito da residui di glutammina molto più lungo di quello presente nella proteina normale. Nel gene normale, il codone che codifica la glutammina (CAG) è ripetuto 19-22 volte mentre nel gene mutato può essere replicato 48 volte o più (Figura 3.12A). Tale espansione si risolve nella presenza di tratti di poliglutammina assai più lunghi di quelli della proteina normale. Non sappiamo ancora in che modo la presenza di questi tratti abnormemente lunghi di glutammina modifichi la funzione della proteina.

Le malattie che comportano un'espansione dei segnali trinucleotidici presentano un'ulteriore caratteristica: nelle famiglie che posseggono il gene mutato, ad ogni successiva generazione, la malattia si manifesta con maggior gravità ed in età più giovane (*anticipo genetico*). Per esempio, un paziente può manifestare una forma lieve del morbo di Huntington non prima dei 60 anni, mentre è assai probabile che in un suo discendente la malattia possa manifestarsi prima dei 40 anni in forma assai più grave (Figura 23.12B,C). Questo andamento sembra dovuto ad una instabilità delle sequenze trinucleotidiche ripetute che aumenta con l'aumentare del numero delle sue replicazioni. Quando le sequenze ripetute si trasmettono alla linea germinale, il loro numero tende ad aumentare ulteriormente, in particolare nella linea paterna. Si pensa che queste sequenze ripetute diano origine a conformazioni a forcina del DNA capaci di influenzare gli stessi processi di replicazione. Infatti, quando le predette sequenze raggiungono una certa lunghezza, le strutture a forcina diverrebbero stabili e costituirebbero un fattore di persistenza degli errori di replicazione che conducono ad ulteriori espansioni delle sequenze ripetute stesse. La presenza delle sequenze di poliglutammina potrebbe influenzare la funzione della proteina in almeno due modi: o la proteina modificata acquista proprietà distruttive per la cellula costituendo una mutazione con acquisto di funzione, ovvero le proteine mutate potrebbero legarsi ad altre proteine indispensabili per le normali funzioni cellulari. Le sequenze trinucleotidiche ripetute espanse hanno, in generale, carattere geneticamente dominante.

Colpisce il fatto che molte malattie ereditarie del sistema nervoso sono caratterizzate dalla presenza di simili espansioni di sequenze trinucleotidiche nella regione codificante del gene responsabile della malattia. Tali malattie comprendono, fra le altre, l'atassia di Friedreich di tipo 1, l'atassia spino-cerebellare e alcune distrofie muscolari d'origine spinale e bulbare (Tabella 3.1; Figura 3.13). È stata osservata inoltre una forma di ritardo mentale da X fragile (FMR o *Fragile X Mental Retardation*), che, al contrario, è una malattia recessiva legata al cromosoma X e caratterizzata da una sequenza nucleotidica ripetuta, localizzata nella regione di controllo del gene, in prossimità della sua regione codificante, e che determina l'inattivazione del gene FMR stesso. Molte di queste malattie, come il morbo di Huntington, sono caratterizzate dalla degenerazione progressiva di subpopolazioni specifiche di neuroni o di cellule muscolari.

Nell'Uomo la maggioranza delle manifestazioni comportamentali complesse sono di origine multigenica

Fin qui abbiamo preso in esame alcuni esempi degli effetti che possono venir esercitati sul comportamento da singoli geni. L'analisi genetica classica ha sempre concentrato la propria attenzione sui caratteri mendeliani che,

3. Il termine penetranza si riferisce alla frequenza con cui un carattere ereditario compare nel fenotipo di individui portatori del gene mutante. Pertanto il gene del morbo di Huntington ha una penetranza del 100%.

 ISBN 88-408-1256-3

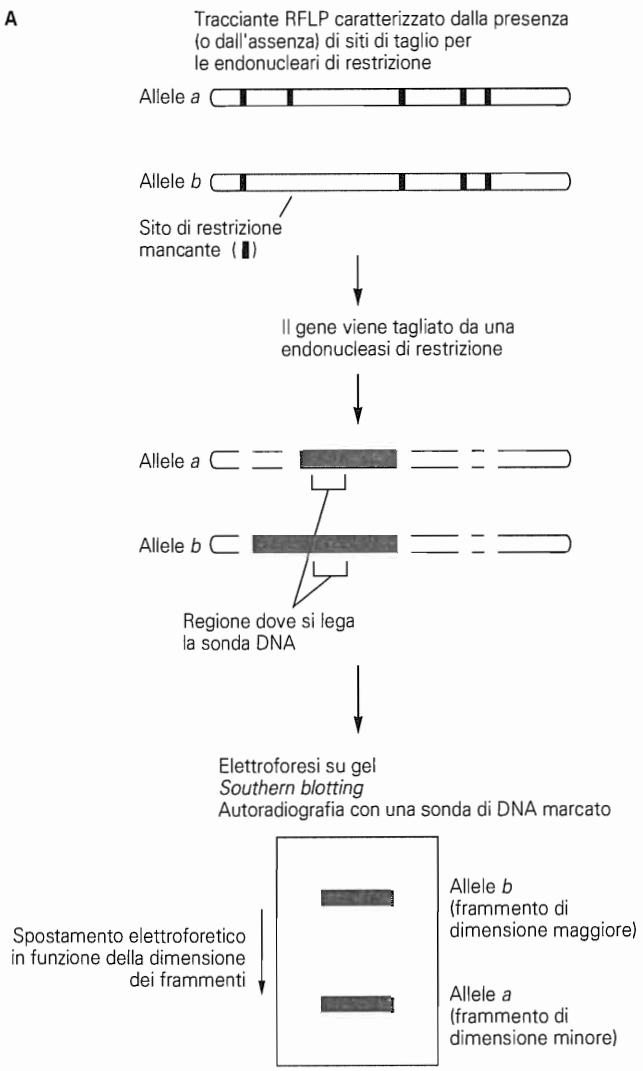
Scheda 3.4

I polimorfismi genetici

Se due geni sono localizzati in siti molto vicini l'uno all'altro, è assai probabile che essi vengano ereditati insieme. Di conseguenza, se l'alterazione di un gene determina la comparsa di una malattia mentre un tracciante localizzato in vicinanza codifica un carattere fenotipico facilmente riconoscibile (come il colore dei capelli o degli occhi) o un prodotto genico prontamente caratterizzabile (come una proteina del sangue), è assai probabile che i soggetti che esprimono quel tracciante esprimano anche quella malattia, anche se il tracciante non ha nulla a che fare con la malattia stessa. Sia il carattere fenotipico che la sequenza DNA del gene presentano variazioni nella popolazione normale.

In passato i traccianti genetici venivano impiegati per riconoscere le modificazioni che interessavano la regione del gene deputata a codificare certe proteine, come gli antigeni dei gruppi sanguigni, taluni enzimi o gli antigeni del complesso di istocompatibilità. Tuttavia, le sequenze codificanti costituiscono soltanto il 5-10% dell'intero genoma umano; il 90-95% del genoma è costituito da regioni non codificanti. È possibile ora saturare il genoma umano con traccianti in grado di differenziare le modificazioni che hanno luogo in sequenze di DNA, per ogni altro aspetto omologhe, in tutto il genoma (comprendendo quindi, sia le sequenze codificanti che quelle non codificanti). Queste analisi a spettro allargato hanno reso assai più facile la localizzazione delle alterazioni geniche che danno origine a malattie ereditarie in siti specifici di particolari cromosomi.

Un tipo di tracciante del DNA oggi in uso è costituito dai *polimorfismi di lunghezza dei frammenti di restrizione* (RFLP) che consistono nelle differenze delle sequenze di DNA presenti su due alleli accoppiati. A livello di un allele viene eliminato il sito di taglio di un certo enzima di restrizione (enzimi che tagliano il DNA esclusivamente a livello di sequenze nucleotidiche specifiche) o, al contrario, viene inserito un sito di taglio supplementare mentre l'altro allele resta normale. Di conseguenza, l'enzima di restrizione darà origine a frammenti di DNA di diversa lunghezza nei due alleli. Questi cosiddetti frammenti di restrizione vengono poi separati mediante elettroforesi su gel di agaroso e identificati mediante sonde di DNA specifiche (Figura 3.11A).



Quando una di queste regioni polimorfiche del DNA è legata strettamente a un certo gene, l'eredità del gene può venir riconosciuta rintracciando l'eredità di un particolare tipo di frammento di restrizione. Questo metodo viene impiegato per riconoscere geni patologici (Figura 3.11B,C).

come abbiamo visto, sono, in generale, determinati da alterazioni alleliche di singoli geni. La maggior parte delle manifestazioni comportamentali, tuttavia, così come la maggior parte delle malattie genetiche più comuni, sono multigeniche; esse sono infatti determinate dall'interazione di molti geni con i fattori ambientali[4].

A differenza dei caratteri mendeliani, che dipendono da singoli loci genetici, i caratteri multigenici non posseggono meccanismi ereditari semplici e facilmente riconoscibili (eredità autosomica dominante, recessiva o legata al cromosoma X); è pertanto assai difficile analizzare quale possa essere il singolo contributo di ciascun gene al determinismo di tali caratteri. Ciò non ostante, non può sfuggire quanto il poter determinare quali siano i geni che contribuiscono alla genesi di caratteri complessi dell'Uomo abbia implicazioni fondamentali per ciò che concerne l'assistenza ed il trattamento di molte malattie.

Si ritiene che la maggior parte delle malattie multigeniche, come il diabete, i disturbi coronarici, l'asma, la

4. Il termine *multigenico* comprende sia i caratteri oligogenici che quelli poligenici. Un carattere o una malattia *oligogenica* vengono determinati da un piccolo numero di geni, ciascuno dei quali dà un contributo significativo al fenotipo. Un carattere *poligenico*, al contrario, è il prodotto di molti geni ciascuno dei quali esercita un piccolo effetto sul fenotipo.

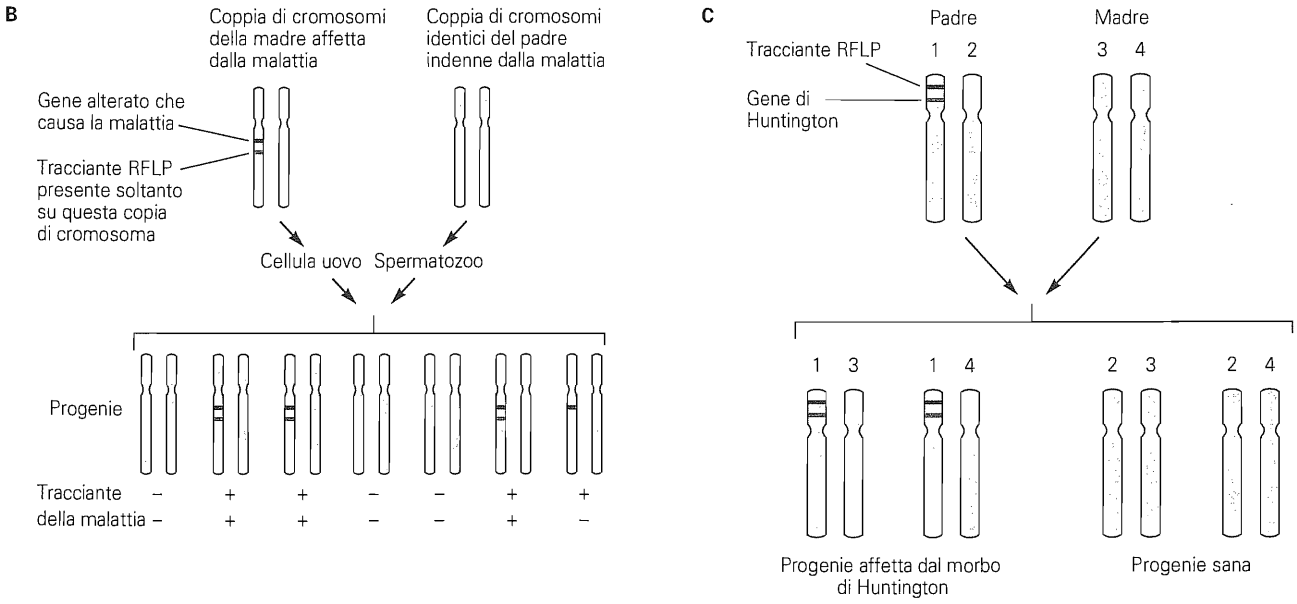


Figura 3.11 A. La presenza di un polimorfismo di lunghezza di un frammento di restrizione (RFLP) viene messa in evidenza analizzando i frammenti di DNA prodotti dall'azione delle endonucleasi di restrizione, (enzimi che tagliano le sequenze dei nucleotidi in siti di restrizione specifici). Nell'esempio illustrato nella figura il cromosoma *b* è privo di un sito di restrizione che è invece presente sul cromosoma *a*. Pertanto il taglio del cromosoma *b* in questa regione dà origine a un frammento di DNA più lungo della norma. Dopo il taglio, il DNA che deriva da entrambi i cromosomi viene separato, a seconda delle dimensioni, mediante elettroforesi su gel e trasferito su filtri di nylon (con una metodica che prende il nome di *Southern blotting*). La presenza del polimorfismo viene quindi messa in evidenza mediante autoradiografia. Il frammento *b* si distingue dal frammento *a* perché è più lungo. (Modificata, da Alberts e collaboratori, 1994.)
B. L'analisi dell'associazione genetica permette di riconoscere l'eredità simultanea di una malattia umana e di un tracciante costituito dal polimorfismo di lunghezza di un frammento di restrizione (RFLP) localizzato in vicinanza. In questo esempio, il gene responsabile della malattia viene ereditato da quattro soggetti della progenie, tre dei quali hanno ereditato anche il tracciante. Se ne deduce che il gene responsabile della malattia deve essere localizzato nelle vicinanze del tracciante RFLP presente sullo stesso cromosoma. (Modificata, da Alberts e collaboratori, 1994.)
C. L'eredità del gene responsabile del morbo di Huntington può essere messa in evidenza seguendo l'eredità di un particolare polimorfismo di lunghezza di un frammento di restrizione presente sul cromosoma 4.

schizofrenia e la depressione bipolare, racchiudano in sé una famiglia di sindromi diverse sia eziologicamente che geneticamente. Così, ad esempio, si pensa che alleli mutanti e fattori ambientali di natura diversa possano dare origine a fenotipi di per sé non distinguibili. In una malattia multigenica tipica come il diabete, si possono contare numerose combinazioni di alleli (all'incirca 10-12 loci diversi, v. in seguito) variamente distribuiti nella popolazione mondiale che sono in grado di contribuire alla comparsa di questa malattia. In ciascuna famiglia, sono sufficienti tre o quattro di questi alleli mutanti perché la malattia si manifesti. È possibile infatti che ciascuno degli alleli che contribuiscono alla genesi di una forma morbosa multigenica si comporti come un semplice polimorfismo quando viene espresso isolatamente, mentre può dare origine alla malattia quando viene espresso, insieme ad altri alleli, in un certo contesto genetico. Va notato, inoltre, che il ruolo di fattori non genetici deve rivestire notevole importanza perché gemelli monozigoti, che hanno quindi un corredo genetico identico, appaiono spesso discordanti per ciò che riguarda i caratteri multigenici.

Diverse tecniche hanno facilitato la ricerca delle malattie multigeniche presenti nel genoma umano. La strategia più usata per la mappatura genica è l'*analisi dell'associazione genetica* mediante la quale i diversi loci genetici

 ISBN 88-408-1256-3

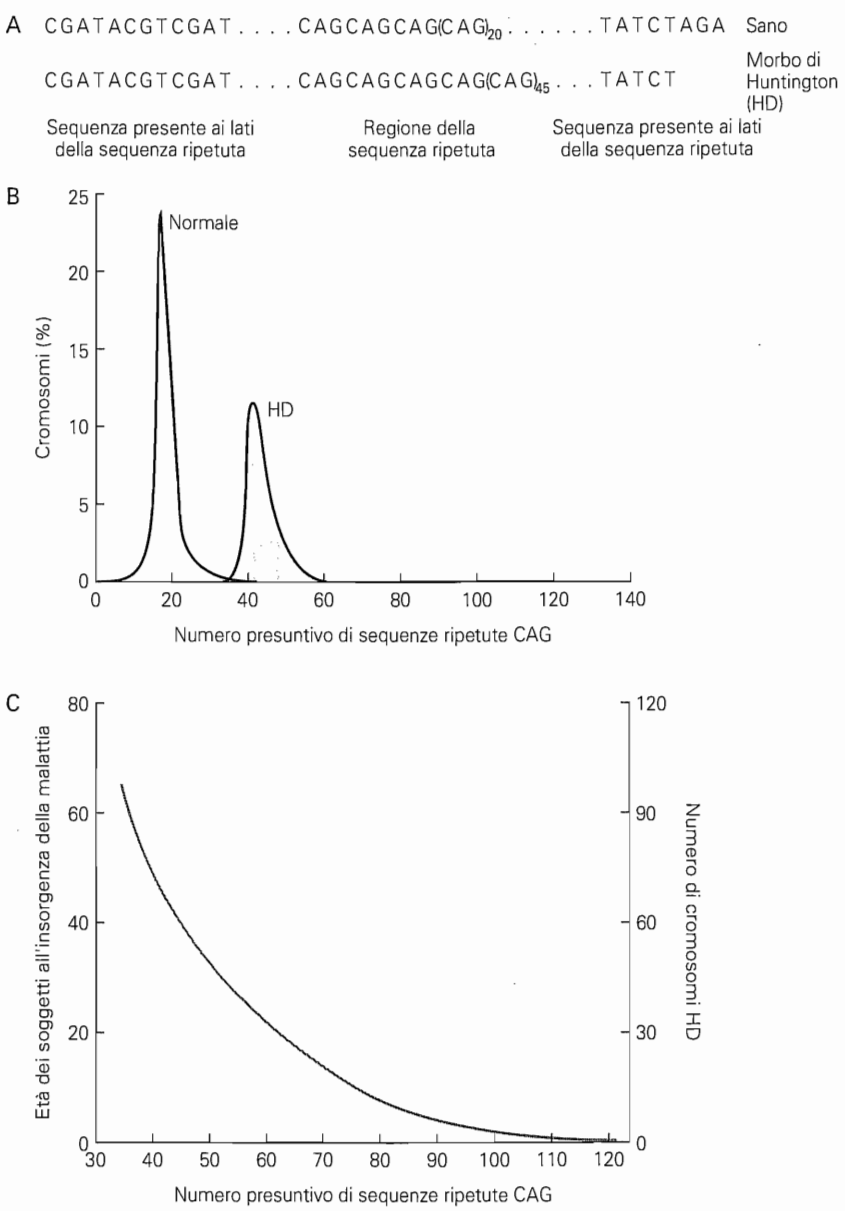


Figura 3.12 La mutazione del DNA nel morbo di Huntington consiste nella ripetizione di una sequenza CAG di carattere instabile.
A. Sequenza nucleotidica nella regione della sequenza ripetuta instabile CAG del gene di Huntington.
B. Distribuzione della lunghezza delle sequenze ripetute della sequenza CAG nei cromosomi di soggetti normali e nei cromosomi dei pazienti affetti dal morbo di Huntington (HD). Le percentuali dei cromosomi normali e HD contenenti sequenze ripetute CAG di diversa lunghezza (da 6 a 125) sono state tratte da ricerche di diversi autori.
C. Esiste una correlazione inversa altamente significativa fra l'età di esordio della sintomatologia motoria del morbo di Huntington e la lunghezza delle sequenze CAG che si osservano in tutti gli alleli HD. (Modificata, da Gusella e MacDonald, 1995.)

vengono identificati confrontando, in una famiglia affetta da una particolare malattia, le modalità con cui viene ereditato il gene mutante con quelle con cui si trasmette un tracciante costituito da un tratto di DNA polimorfico di struttura nota. Un marcatore del DNA è utile se è localizzato in un particolare locus del genoma e può quindi identificare le varianti polimorfiche individuali più frequenti, presenti in quello stesso locus. L'eredità contemporanea di un certo marcatore e di un fenotipo mutante (o di una condizione morbosa) suggerisce che il marcatore e il gene mutante abbiano una posizione fisicamente attigua su un certo cromosoma.

Fino al 1980 i diversi polimorfismi potevano venir identificati soltanto mettendo in evidenza le diverse proprietà della proteina codificata, per esempio attraverso le differenze riscontrate nella sua attività enzimatica o nella sua mobilità elettroforetica. Subito dopo il 1980, tuttavia, ci si rese conto che le regioni non codificanti, che rappresentano all'incirca il 90-95% di tutto il DNA, sono sede di frequenti polimorfismi. In realtà, le modificazioni di una singola coppia di basi che danno origine a varianti sono eventi relativamente frequenti nel genoma umano ed hanno un'incidenza dell'ordine di una modificazione per ogni 500 coppie di basi; la maggior parte di queste modificazioni hanno sede nelle regioni non codificanti. Per identificare la presenza di polimorfismi nel genoma viene impiegata l'analisi dei polimorfismi di lunghezza dei frammenti di restrizione (v. Scheda 3.4).

L'eredità contemporanea di un marcatore del DNA e di un gene mutante può accadere per puro caso o può avvenire in quanto i due loci possono talvolta andare incontro a eventi di ricombinazione in corso di meiosi; queste ricombinazioni sono diretta conseguenza della loro vicinanza fisica. Infatti, la probabilità che due loci qualunque, senza connessioni fra loro, come, per esempio, due loci appartenenti a cromosomi diversi, vengano ereditati insieme è uguale a 1/2, e quella che essi vengano ereditati insieme da n fratelli sarà $(1/2)^n$. Pertanto, se in una famiglia due loci vengono ereditati insieme da tutti e otto i fratelli affetti da una malattia genetica, le probabilità contrarie al fatto che tale evento si sia verificato per puro caso saranno $1/(1/2)^8 = 256:1$. In pratica il proble-

Tabella 3.1 Malattie neurologiche caratterizzate dalla presenza di sequenze ripetute di trinucleotidi[1]

Malattia	Tipo di sequenza ripetuta	Lunghezza selle sequenze ripetute[2]	Prodotto del gene
Atrofia muscolare spinale e bulbare legata al cromosoma X	CAG	Normale: 11-34 Malattia: 40-62	Recettore per gli androgeni
Ritardo mentale da X fragile[3]	CGG	Normale: 6-30 Premutazione: 52-200 Malattia: da 200 a >1000	Proteina FMR-1
Distrofia miotonica[3]	CTG	Normale: 5-30 Premutazione: 42-180 Malattia: da 200 a >1000	Protein-chinasi della miotonina
Morbo di Huntington	CAG	Normale: 11-34 Malattia: 37-121	Huntingtina
Atassia spinocerebellare di tipo 1	CAG	Normale: 19-36 Malattia: 43-81	Atassina-1
Ritardo mentale FRAXE[3]	GCC	Normale: 6-25 Malattia: >200	?
Atrofia dentato-rubro-pallido-luysiana	CAG	Normale: 7-23 Malattia: 49-75	?

1. Otto malattie vengono oggi collegate con l'espansione di una sequenza ripetuta CAG nella regione codificante del gene responsabile: atrofia muscolare spinale e bulbare (SBMA); morbo di Huntington (HD); atrofia dentato-rubro-pallido-luysiana (DRLA); atassia spinocerebellare di tipo 1 (SCA1); e SCA2, 3, 6 e 7. Sono state inoltre identificate tre sindromi congenite da X fragile, ciascuna delle quali si associa a ipermetilazione e a sequenze ripetute instabili di trinucleotidi: FRAXA (GCC); FRAXE (GCC); e FRAXF (GCC). Per tutti questi geni FRA, l'espressione si estingue con le progressive espansioni e metilazioni.
2. Sebbene gli individui che presentano sequenze ripetute di dimensioni che stanno in un ambito giudicato di "premutazione" siano fenotipicamente normali, appare molto probabile che i loro cromosomi corrispondenti siano destinati ad espandersi fino ad entrare nella categoria di "lunghezza tipica della malattia" nella successiva meiosi.
3. Le espansioni di CGG, CTG e GCC vengono trascritte nella regione non codificante degli mRNA, mentre le espansioni GAG che si associano a malattie degenerative vengono tradotte in tratti di glutammina.
(Modificata, da Warren, 1996.)

ma è assai più complicato di così e può essere meglio analizzato da programmi informatici che calcolano il rapporto delle probabilità a favore e contro l'esistenza di un'associazione genetica, tenendo conto di situazioni statistiche diverse, e producono infine un valore noto come indice *lod* (dall'inglese *l*og of the *od*ds, logaritmo della probabilità). (Ai fini pratici, un indice lod uguale o maggiore di 3 indica che le prove in favore dell'esistenza di un'associazione genetica fra un tracciante e un gene sono statisticamente significative. Tale valore equivale infatti a una probabilità di 20:1 favorevole all'esistenza di un'associazione genetica fra i due loci).

Un altro metodo di identificazione dei polimorfismi, simile al precedente, consiste nella caratterizzazione delle semplici sequenze ripetute mediante reazioni a catena mediate dalla polimerasi (PCR). La costruzione di mappe genetiche umane ad alta risoluzione composte da questi marcatori e l'applicazione di metodi semiautomatici di selezione hanno facilitato enormemente le analisi di associazione genetica. I geni che contribuiscono alla comparsa di caratteri multigenici vengono spessi detti *loci di caratteri quantitativi* (QTL) ad indicare che essi prendono parte alla variabilità genetica di un particolare carattere. Oggi l'analisi dei QTL viene eseguita di *routine* su topi e ratti per mappare i geni che contribuiscono alla comparsa di comportamenti diversi (Scheda 3.5).

L'analisi dell'associazione genetica ha una sensibilità molto elevata per ciò che riguarda i diversi tipi di trasmissione ereditaria (dominante, recessiva o legata al cromosoma X, ecc.) mentre perde di efficacia discriminativa quando viene applicata a caratteri multigenici dei quali non sono note *a priori* le modalità di trasmissione ereditaria. Nello studio dei caratteri multigenici, perciò, i dati sui marcatori del DNA vengono sottoposti sia ad analisi di associazione genetica (nelle quali i parametri genetici devono essere specificati prima dell'esecuzione delle analisi stesse) sia a diversi tipi di analisi non parametriche che dipendono molto meno dai fattori genetici in gioco. Un esempio di ciò può essere l'analisi condotta su coppie di fratelli, nella quale si valuta se particolari alleli (o segmenti di cromosomi) vengano ereditati da due fratelli affetti da una certa malattia genetica con frequenza maggiore di quella dovuta al puro caso. Se la frequenza con cui gli alleli in esame vengono ereditati insieme raggiunge la significatività statistica, è lecito concludere che la mutazione causale o predisponente per quella tale malattia è localizzata in una certa regione cromosomica comune ai due fratelli.

Ricerche condotte su numerose famiglie, su gemelli e soggetti adottati non solo concordano sul fatto che i pazienti affetti dalle più importanti malattie psichiatriche hanno una predisposizione di natura genetica verso

 ISBN 88-408-1256-3

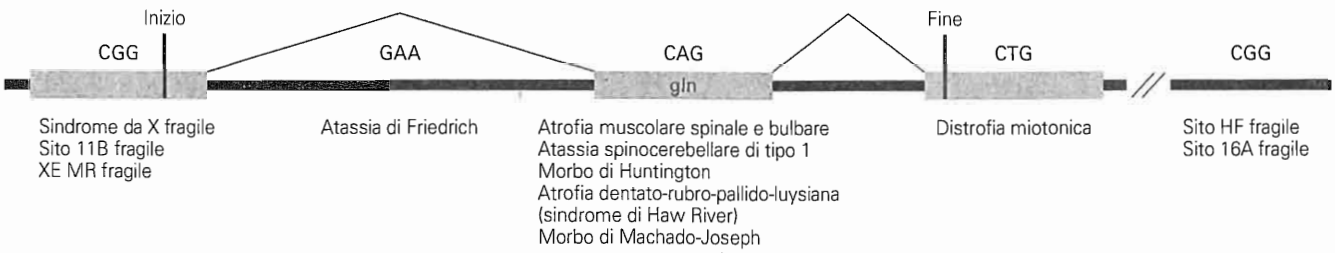


Figura 3.13 Il modello della figura è quello di un gene che contiene tre esoni e due introni (linea blu interposta fra gli esoni) e rappresenta la localizzazione e il tipo di triplette espanse che si osservano in certe malattie neurologiche. Le sequenze ripetute CGG sono state osservate all'interno della regione 5' non tradotta del primo esone dei geni della sindrome da X fragile, di quella del ritardo mentale da XE fragile (MR) e nel sito fragile 11B. Sequenze ripetute CGG si trovano anche a livello di altri due siti fragili, XF e 16A che, per quanto sappiamo, non sono vicini ad alcun altro gene e, analogamente al sito fragile 11B, non determinano la comparsa di alcuna malattia fenotipica. Sequenze ripetute GAA si osservano all'interno del primo esone del gene X25 dell'atassia di Friedrich. Le sequenze ripetute CAG sono presenti in cinque loci responsabili di malattie neurologiche. Queste sequenze ripetute appartengono a regioni codificanti e perciò producono l'allungamento di un tratto normale di poliglutammina nei rispettivi prodotti genici. Le sequenze ripetute della sindrome di Haw River sono presenti nello stesso locus di quelle che caratterizzano l'atrofia dentato-rubro-pallido-luysiana e comportano, in maniera analoga, un'espansione della stessa sequenza ripetuta CAG. Una sequenza ripetuta CTG (e GAG sull'altro tratto di elica) si osserva nella regione 3' non tradotta dell'esone finale del gene della protein-chinasi della distrofia miotonica. (Modificata, da Warren, 1996.)

quelle malattie, ma suggeriscono che anche nella popolazione dei soggetti normali, presa nel suo insieme, sia le proprietà del carattere che le comuni capacità cognitive sottendono importanti componenti genetiche. Si riteneva in passato che i contributi genetici alle proprietà del carattere ed alle funzioni cognitive scemassero nel corso della vita, offuscati dall'accumularsi, attraverso gli anni, di sempre nuove esperienze sociali ed ambientali. Tuttavia, una ricerca condotta sulle capacità cognitive di 240 coppie di gemelli novantenni ha dimostrato che anche nella tarda età i geni continuano a giustificare circa il 50% della variabilità individuale, esattamente come si verifica in età giovanile. Pertanto, anche se i fattori ambientali rivestono la massima importanza, pure i geni danno un evidente contributo a parecchie delle normali funzioni mentali superiori.

Analogamente, si osserva che le depressioni bipolari (psicosi maniaco-depressive) interessano frequentemente coppie di fratelli se si tratta di gemelli omozigoti ma si presentano con frequenza significativamente minore in entrambi i fratelli se si tratta di gemelli dizigoti. L'impatto del fattore ereditario è stato valutato intorno al 50-60% sia nelle depressioni bipolari che nella schizofrenia. (Figura 3.15). Di conseguenza, anche fattori diversi da quelli legati ai geni devono rivestire un'importanza critica nel determinismo di queste malattie multifattoriali.

Come altre manifestazioni complesse, la schizofrenia e la depressione sono, con ogni probabilità, forme multigeniche e multifattoriali. Per l'analisi di queste malattie assume importanza sempre maggiore la possibilità di distinguere quali siano le diverse modalità di trasmissione ereditaria che ne favoriscono la comparsa. Secondo uno dei modelli (modello monogenico), sono molti i geni presenti nella popolazione che possono contribuire alla comparsa della schizofrenia ma ciascuno di questi geni si presenta raramente mentre, qualora presente, esercita effetti notevoli. Le ricerche condotte sulle associazioni genetiche tendono tuttavia a suggerire che il modello monogenico possa giustificare soltanto un numero limitato di casi di schizofrenia. Un secondo modello (oligogenico) si basa sulla presenza di un numero limitato di geni la cui interazione renderebbe i soggetti particolarmente vulnerabili verso questa malattia. Esiste anche un terzo modello (poligenico) secondo il quale la malattia sarebbe dovuta agli effetti additivi di molti geni, ciascuno dei quali esercita di per sé un effetto modesto. Probabilmente, parecchie forme di epilessia di origine genetica si conformano bene al modello monogenico, mentre si ritiene che le forme di psicosi grave siano meglio spiegabili con il modello oligogenico. Può esistere tuttavia una subpopolazione di pazienti affetti da una delle principali forme di psicosi nella quale la malattia dipende dalle proprietà di un unico gene mutato e portatore di effetti deleteri.

La schizofrenia e le alterazioni affettive bipolari sono state fra le prime manifestazioni multigeniche sottoposte all'analisi dell'associazione genetica. In effetti, molti dei primi insegnamenti appresi dalla mappatura dei caratteri multigenici sono derivati dagli errori commessi in quelle prime ricerche. Gli studi condotti mediante l'analisi delle segregazioni e con l'impiego di modelli genetici hanno dimostrato che sia la schizofrenia che le depressioni bipolari sono la conseguenza della mutazione di un numero limitato di geni. Pertanto, sebbene l'insorgenza della schizofrenia, considerata prospetticamente sull'intera popolazione (per via della eterogeneità genetica), possa essere dovuta agli effetti di mutazioni intervenute a carico di un gruppo di 10 o più geni, è tuttavia presumibile che sia sufficiente l'effetto cumulativo di un solo sottogruppo di questi mutanti per porre un individuo ad alto rischio di comparsa della malattia.

Scheda 3.5

Analisi dei caratteri multigenici

La ricerca dei loci di caratteri quantitativi (QTL) è un metodo di analisi utile per identificare i diversi geni che contribuiscono all'espressione di un determinato carattere comportamentale. Per un'analisi QTL è necessario avere a disposizione almeno due ceppi di animali di una specie, ciascuno dei quali viene fatto riprodurre al suo interno finché tutti gli animali di ciascun ceppo sono geneticamente identici e posseggono due gruppi omogenei di cromosomi. Nell'esempio ipotetico rappresentato in figura (Figura 3.14), due ceppi di topi sono stati selezionati rispettivamente per il carattere aggressività (A) e docilità (D).

1. I topi aggressivi A vengono accoppiati con i topi docili D e danno origine a una prima generazione (F_1) di progenie ibrida nella quale ogni topo possiede un gruppo di cromosomi che provengono da ciascun genitore. In questa generazione F_1 i cromosomi delle cellule che producono uova o spermatozoi si scambiano del materiale. In ogni cromosoma sono presenti segmenti di DNA ricombinanti di provenienza paterna o materna.
2. Gli animali della generazione F_1 vengono poi incrociati con i topi del tipo D e danno origine a una progenie che possiede un gruppo di cromosomi ricombinanti e un gruppo di cromosomi D puri. In ciascun animale il cromosoma ricombinante sarà portatore di una miscela di geni che derivano da entrambi i ceppi originari.
3. I topi della seconda generazione presentano gradi molto diversi di aggressività in quanto questo carattere dipende da più di un gene e la miscela dei geni presenti nel gruppo dei cromosomi ricombinanti è variabile. Nella Figura 3.14 i diversi livelli di aggressività sono contraddistinti da colori diversi.
4. I diversi siti del genoma che contengono geni che contribuiscono all'espressione del carattere dell'aggressività vengono identificati analizzando il DNA di ogni topo per la presenza di traccianti genetici che costituiscono punti di repere distribuiti su tutto il genoma e che sono diversi nei ceppi aggressivi rispetto a quelli docili. Ogni tracciante viene esaminato per determinare se un topo ha ereditato il tipo A o il tipo B.
5. Per ciascun tracciante i topi vengono distinti in quelli che hanno un DNA di tipo A in quel locus e quelli che hanno un DNA di tipo D. Si confrontano infine i punteggi assegnati a ciascuno dei due gruppi per ciò che riguarda il carattere dell'aggressività. Se i topi del tipo A presentano un comportamento significativamente più aggressivo di quello dei topi del tipo D, quel tracciante rappresenta un QTL dove può essere localizzato un gene che contribuisce al carattere dell'aggressività. Devono tuttavia venir impiegati anche altri metodi per localizzare il QTL connesso all'aggressività in quanto ogni QTL contiene più di un gene.

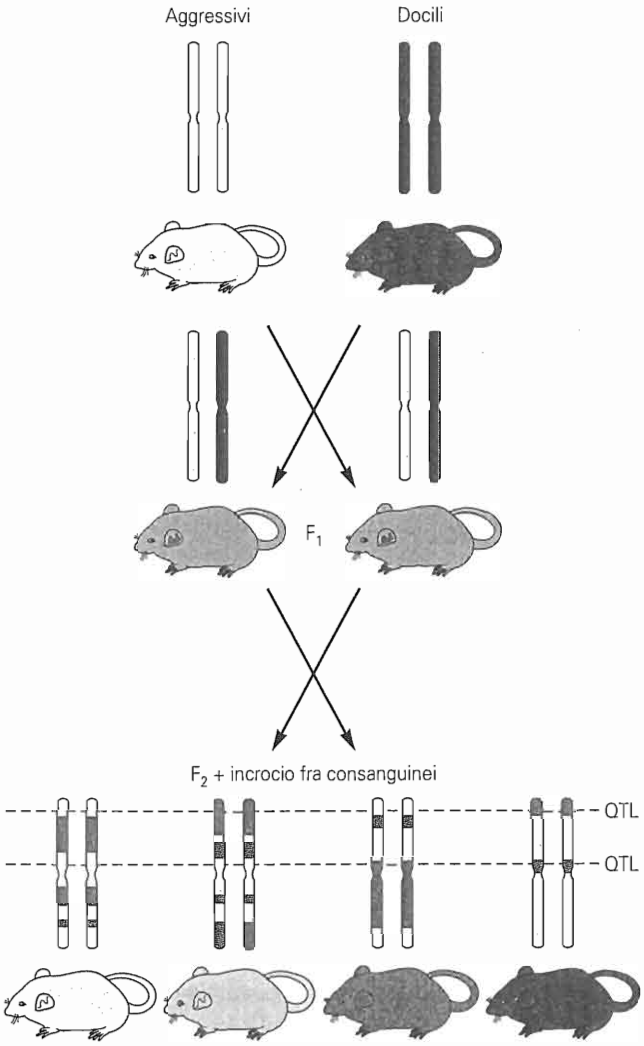


Figura 3.14 (Modificata, da Barinaga, 1994.)

Sappiamo inoltre, dagli studi sui gemelli, che la probabilità globale di comparsa di queste malattie dipende da un insieme di fattori ambientali e genetici. Secondo questo modello multifattoriale ogni singolo mutante, preso isolatamente, esercita un effetto modesto per quanto attiene la predisposizione globale della popolazione verso la malattia e risulterebbe pertanto estremamente difficile riuscire a metterlo in evidenza mediante analisi di associazioni genetiche. Dal punto di vista del singolo individuo, tuttavia, ciascuno di questi geni è in grado di arrecare un contributo molto sensibile. È per questo che i più recenti studi di genetica psichiatrica vengono, in generale, svolti da grandi consorzi internazionali che possono procedere all'accertamento e alla diagnosi sistematica su campioni molto vasti di casi clinici, nei quali diviene possibile mettere in evidenza contributi genetici anche piccoli alla comparsa della malattia. Come vedremo nel Capitolo 60, la mappatura genotipica di numerosi

 ISBN 88-408-1256-3

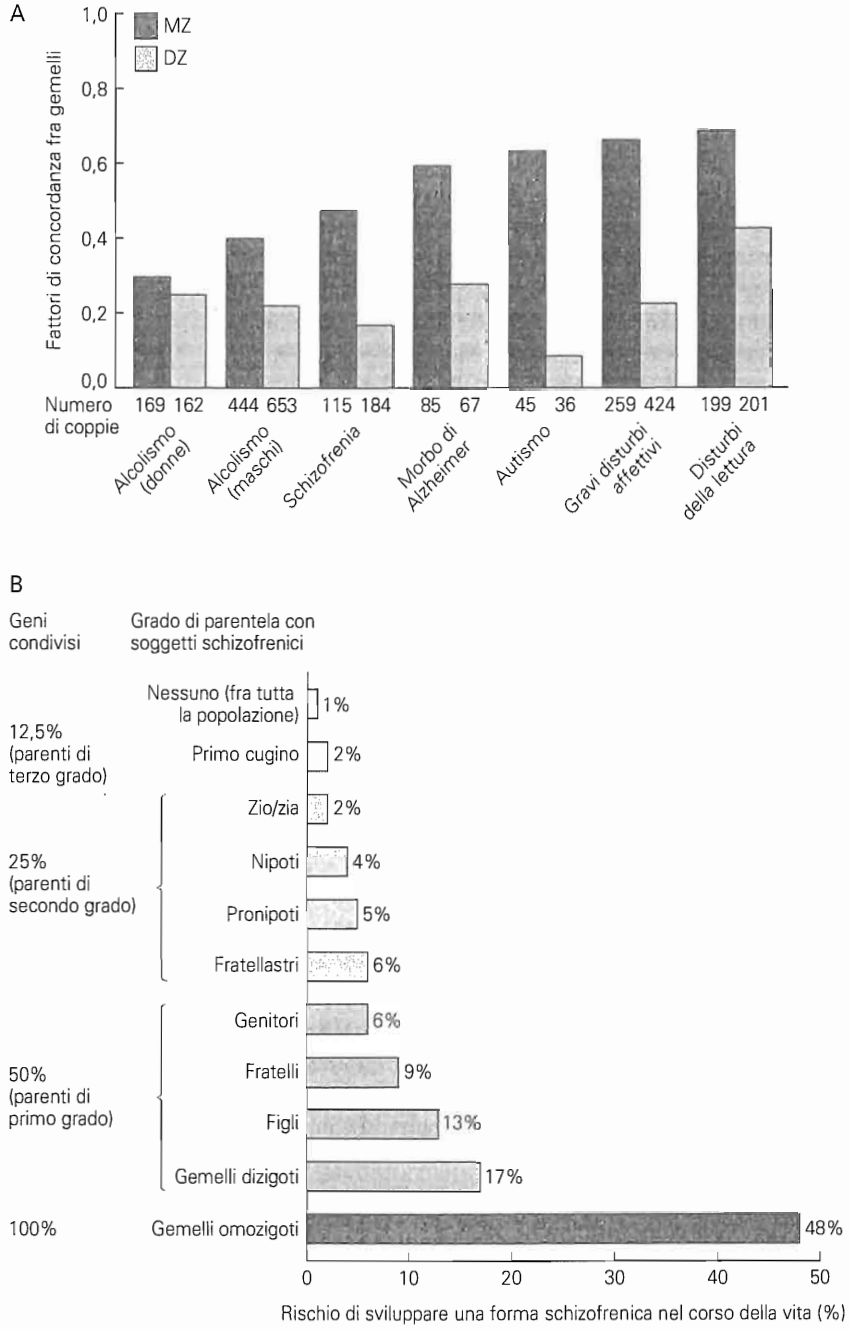


Figura 3.15 Nell'Uomo molti disturbi complessi del comportamento hanno una componente genetica.
A. Concordanza per malattie fenotipiche fra gemelli monozigoti (MZ) e per alcuni disturbi del comportamento fra gemelli dizigoti (DZ). Come termine di paragone è stato assunto il membro della famiglia per via del quale la famiglia è stata inizialmente identificata e studiata. (Modificata, da Plomin e collaboratori, 1994.)
B. Il rischio che un individuo presenti una forma di schizofrenia varia in funzione dell'albero genealogico della famiglia. (Modificata, da Gottesman, 1991.)

alberi genealogici familiari ha permesso di identificare un locus genetico possibile come origine della predisposizione verso la schizofrenia.

Una visione d'insieme

La maggior parte delle manifestazioni comportamentali sono sotto controllo genetico. Sono prove di ciò la straordinaria somiglianza biologica dei gemelli nella specie umana e la facilità con cui siamo oggi in grado di selezionare ed allevare ceppi di animali domestici e di laboratorio che presentano determinati caratteri comportamentali. In generale, queste esperienze di selezione indicano che i caratteri comportamentali hanno origine multigenica. Solo raramente è stato possibile far risalire l'origine di talune modificazioni naturali ad un unico fattore genetico predominante come, per esempio, per lo sviluppo di certe forme di obesità nel topolino.

Stiamo tuttavia entrando ora in un periodo in cui l'identificazione dei geni che controllano il comportamento diverrà molto più facile. L'identificazione dell'intero genoma di particolari specie animali renderà assai più facile la nostra conoscenza dei meccanismi con cui i geni controllano i meccanismi essenziali per le funzioni cellulari e questi progressi ci permetteranno quindi di comprendere meglio le correlazioni più importanti fra geni e comportamento. Parecchi genomi sono stati già completamente identificati: quello di *Escherichia coli* e quelli di numerosi altri microorganismi procarioti (5.000 geni, circa 5 megabasi (Mb) di coppie), il genoma del lievito *Saccharomyces cervisiae* (6.000 geni, 12 Mb) e quello del verme *Caenorhabditis elegans* (20.000 geni, 97 Mb). Il genoma umano, in tutto 80.000 geni, sarà con ogni probabilità completato entro

il 2003, e le ricerche relative al genoma di *Drosophila* e del Topo sono ormai a buon punto[5]. Dai numerosi genomi che sono stati già identificati completamente abbiamo appreso una quantità di nozioni inaspettate.

In primo luogo, sembra che il genoma umano sia andato incontro a due processi fondamentali di replicazione a partire dal genoma primitivo degli organismi unicellulari.

In secondo luogo, quasi il 40% dei geni del lievito e di *C. elegans* sono geni peculiari della specie e la loro funzione ci è interamente ignota.

Come terza cosa, sappiamo dal genoma di *C. elegans* che i geni appartengono a due grandi classi che svolgono funzioni diverse e posseggono una localizzazione diversa sui cromosomi. Un gruppo di circa 5.000 geni svolge le funzioni cellulari essenziali o, come si dice, di manutenzione cellulare; questi geni codificano le proteine necessarie al metabolismo intermedio, al metabolismo del DNA, dell'RNA, nonché le proteine strutturali del citoscheletro, le proteine di trasporto e quelle secretive. I geni che provvedono a questa manutenzione si sono perfettamente conservati, sia come numero che come struttura, nel corso dell'evoluzione naturale e i loro predecessori sono stati identificati nei lieviti. Con ogni probabilità essi sono presenti in ugual numero in tutti gli organismi. In *C. elegans* questi geni deputati alle funzioni essenziali sono raggruppati insieme nella zona centrale dei cromosomi, dove sembrano essere ben protetti dalle mutazioni dovute all'evoluzione.

Il secondo gruppo comprende all'incirca 15.000 geni che appaiono più specializzati, più recenti dal punto di vista evolutivo e non sono presenti nei lieviti. Questi geni specializzati sono per lo più interessati ai meccanismi di segnalazione intercellulare, ai processi di trascrizione e ad altre forme di controllo e di regolazione che sono peculiari degli organismi multicellulari. Questi geni più recenti sono localizzati alle due estremità dei cromosomi, dove sembrano essere più suscettibili alle vicissitudini dei processi evolutivi. Essi comprendono i geni per 400 proteinchinasi, 400 proteine a dita di zinco che, con ogni probabilità, sono fattori di trascrizione, e 790 recettori intrinseci delle membrane. In *C. elegans* sono stati identificati geni analoghi a quelli relativi alla maggior parte dei fattori di trascrizione ed ai meccanismi di segnalazione cellulare presenti nel genoma umano. Infatti, molti geni di *C. elegans* sono simili a quelli identificati in talune malattie dell'Uomo. In realtà, circa il 70% delle proteine umane identificate fin ora presenta notevoli analogie con proteine simili (dette ortologhe), aventi presuntivamente un progenitore comune, che si possono riscontrare in *C. elegans*.

Infine, nelle cellule del lievito, anche perturbazioni semplici come, per esempio, l'intervento di un fattore riproduttivo, sono in grado di influenzare un gran numero di geni. Pertanto, in prospettiva, le indagini genetiche non si limiteranno più ad analizzare la funzione dei singoli geni e delle diverse proteine che ne derivano, ma si spingeranno fino ad esplorare i meccanismi mediante i quali l'interazione di parecchi geni e proteine possa determinare risposte di un certo tipo.

Ci aspettiamo ora che la conoscenza del genoma umano, così come quello di altri organismi, arrivi a rappresentare per la biologia ciò che la tavola periodica degli elementi rappresentò in passato per la chimica. Per ciascuna specie, il genoma racchiude la definizione di tutti i fattori genetici dai quali dipendono i processi vitali. La possibilità di analizzare l'intero genoma promette perciò di schiudere nuovi orizzonti, che molto probabilmente aumenteranno radicalmente la nostra capacità di analisi dei meccanismi comportamentali e muteranno interamente le basi teoriche e pratiche su cui si fondano oggi tutte le branche della medicina, comprese la neurologia e la psichiatria.

Per esempio, ciò che già sappiamo sul genoma umano ha messo i genetisti molecolari in condizione di poter identificare quali combinazioni geniche siano responsabili di certe malattie multigeniche. La ricchezza delle informazioni che è nata da questi studi di associazione genetica è in procinto di produrre benefici pratici ingenti. Gli studiosi hanno fin ora identificato circa 10-12 geni diversi che predispongono l'individuo a varie forme di diabete mellito insulino-resistente. È stato osservato inoltre che una modificazione del numero delle replicazioni di una sequenza del gene che codifica il recettore dopaminergico D4 rappresenta un fattore importante nel contesto delle modificazioni geniche che caratterizzano il comportamento di ricerca del nuovo. In prospettiva, appare anche probabile che l'identificazione di geni che, a sé stanti, producono soltanto effetti modesti sul fenotipo possa invece rappresentare un fattore della massima importanza nelle ricerche delle alterazioni del comportamento.

Queste scoperte aprono sviluppi di grande interesse, e con i quali dovremmo essere in grado di misurarci presto, sul significato delle modificazioni geniche naturali che si osservano nell'Uomo. Fino a che punto le differenze dei caratteri comportamentali trasmessi geneticamente riflettono modificazioni quantitative dell'espressione di alleli benigni e rappresentano perciò modificazioni naturali di comportamenti *normali*, e in che misura costituiscono invece mutazioni del gene stesso che determina la comparsa di uno stato di malattia? Fino a che punto i fattori genetici che danno un proprio contributo alle modificazioni naturali del comportamento sono lo specchio di variazioni del livello di espressione di una certa proteina? La risposta che daremo a tali interrogativi sarà del tutto essenziale per lo sviluppo di protocolli terapeutici razionali nel trattamento delle malattie psichiatriche.

Le modificazioni geniche, cioè delle sequenze del DNA, rappresentano il materiale grezzo sul quale agiscono i fat-

5. Mentre era in corso la traduzione di questo libro, precorrendo i tempi previsti, il genoma umano è stato interamente mappato. L'analisi del genoma ha portato ad un ridimensionamento significativo del numero dei geni dell'Uomo. Le indagini più recenti stimano oggi che tale numero si aggiri intorno ai 30.000, numero assai lontano dagli 80.000 ipotizzati ed assai più prossimo a quello del genoma di animali inferiori come *C. elegans*. (N.d.T.).

 ISBN 88-408-1256-3

tori evolutivi. Queste stesse modificazioni sono altresì la base su cui poggia il diverso rischio individuale di manifestare qualcuna delle molte e complesse malattie contro le quali devono combattere la neurologia e la psichiatria.

T. Conrad Gillian
Eric R. Kandel
Thomas M. Jessell

LETTURE SCELTE

Auwerx J, Staels B. 1998. Leptin. Lancet 351:737–742.

Bargmann CI. 1998. Neurobiology of the *Caenorhabditis elegans* genome. Science: 2028–2033.

Bouchard TJ, Jr. 1994. Genes, environment, and personality. Science 264:1700–1701.

Collins FS, Patrinos A, Jordan E, Chakravati A, Gesteland R, Walters L, and the members of the DOE and NIH planning groups. 1998. New goals for the U.S. human genome project: 1998–2003. Science 282:682–689.

Dunlap JC. 1998. Common threads in eukaryotic circadian systems. Curr Opin Genet Dev 8:400–406.

Hall JC. 1994. The mating of a fly. Science 264:1702–1714.

Hardin PE. 1998. Activating inhibitors and inhibiting activators: A day in the life of a fly. Curr Opin Neurobiol 8:642–647.

Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. 1998. The biology of leptin: a review. J Anim Sci 76:1405–1420.

Jennings C. 1995. How trinucleotide repeats may function. Nature 378:127.

Mendel G. 1866. Versuche über Pflanzen-Hybriden. Verh Naturforsch 4:3–47; 1966. Translated in: C Stern, ER Sherwood (eds). *The Origin of Genetics: A Mendel Source Book.* San Francisco: WH Freeman.

Palmiter RD, Erickson JC, Hollopeter G, Baraban SC, Schwartz MW. 1998. Life without neuropeptide Y. Recent Prog Horm Res 53:163–199.

Plomin R, DeFries JC. 1998. The genetics of cognitive abilities and disabilities. Sci Am 278:62–69.

Plomin R, Owen MJ, McGuffin P. 1994. The genetic basis of complex human behaviors. Science 264:1733–1739.

Plomin R, Rutter M. 1998. Child development, molecular genetics, and what to do with genes once thay are found. Child Dev 69:1223–1242.

Suzuki DT, Griffiths AJF, Miller JH, Lewontin RC. 1989. *An Introduction to Genetic Analysis*, 4th ed. New York: WH Freeman.

Takahashi JS, Pinto LH, Vitaterna MH. 1994. Forward and reverse genetic approaches to behavior in the mouse. Science 264:1724–1733.

Wilsbacher LD, Takahashi JS. 1998. Circadian rhythms: molecular basis of the clock. Curr Opin Genet Dev 8:595–602.

Young MW. 1998. The molecular control of circadian behavioral rhythms and their entrainment in *Drosophila*. Annu Rev Biochem 67:135–152.

BIBLIOGRAFIA

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. 1994. *Molecular Biology of the Cell*, 3rd ed. New York: Garland.

Baily DW. 1981. Recombinant inbred strains and bilineal congenic strains. In: HL Foster, JD Small, JG Fox (eds). *The Mouse in Biomedical Research.* Vol. 1, *Recombinant Inbred Strains and Bilineal Congenic Strains*, pp. 223–239. New York: Academic.

Barinaga M. 1994. Genes and behavior news report. Fruit flies, rats, mice: evidence of genetic influence. A new tool for examining multigenic traits. Science 264:1690–1693.

Barinaga M. 1995. New clock gene cloned. Science 270:732–733.

Barinaga M. 1996. Researchers find the reset button for the fruit fly clock. Science 271:1671–1672.

Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH. 1996. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. Nat Genet 12:81–84.

Bouchard TJ Jr., Lykken DT, McGue M, Segal NL, Tellegen A. 1990. Sources of human psychological differences: the Minnesota study of twins reared apart. Science 250:223–228.

Chakravarti A, 1999. Population genetics–making sense out of sequence. Nat Genet Suppl 21:56–60.

Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, Lakey ND, Culpepper J, Moore KJ, Breitbart RE, Duyk GM, Tepper RI, Morgenstern JP. 1996. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in *db/db* mice. Cell 84:491–495.

Cordell HJ, Todd JA. 1995. Multifactorial inheritance in type 1 diabetes. Trends Genet 11:499–504.

Cloninger CR, Adolfsson R, Svrakic NM. 1996. Mapping genes for human personality. Nat Genet 12:3–4.

Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, Copeman JB, Cordell HJ, Pritchard LE, Reed PW, Gough SC, Jenkins SC, Palmer SM, et al. 1994. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. Nature 371:130–136.

de Bono M, Bargmann CI. 1998. Natural variation in a neuropeptide Y receptor homolog modifies social behavior and food response in *C. elegans*. Cell 94:679–689.

Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D, Bennett L, Nemanov M, Katz M, Belmaker RH. 1996. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking. Nat Genet 12:78–80.

Galton F. 1869. *Hereditary Genius: An Inquiry into Its Laws and Consequences.* London: Macmillan; 1962. Reprint. Cleveland: Meridian Books.

Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. 1996. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. Nature 379:606–611.

Gottesman II 1991. *Schizophrenia Genesis. The Origins of Madness.* New York: WH Freeman.

Gusella JF, MacDonald ME. 1995. Huntington's disease. Semin Cell Biol 6:21–28.

Heath MJ, Hen R. 1995. Serotonin receptors. Genetic insights into serotonin function. Curr Biol 5:997–999.

The Huntington's Disease Collaborative Research Group. 1993. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. Cell 72:971–983.

King DP, Zhao Y, Sangoram AM, Wilshacher LD, Tanka M,

Antoch MP, Steeves TDL, Vitaterna MH, Kornhauser JM, Lowry PL, Turek FW, Takahashi JS. 1997. Positional cloning of the mouse circadian clock gene. Cell 69:641–653.

Konopka RJ, Benzer S. 1971. Clock mutants of *Drosophila melangaster*. Proc Natl Acad Sci U S A 68:2112–2116.

Lee C, Parikh V, Itsukaichi T, Bae K, Edery I. 1996. Resetting the *Drosophila* clock by photic regulation of PER and a PER-TIM complex. Science 271:1740–1744.

Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, Friedman JM. 1996. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. Nature 379:632–635.

Lewin B. 1994. *Genes*, Vol. 5. Oxford: Oxford Univ. Press.

McClearn GE, Johansson B, Berg S, Pedersen NL, Ahern F, Petrill SA, Plonim R. 1997. Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. Science 276:1560–1564.

Myers MP, Wager-Smith K, Rothenfluh-Hilfiker A, Young MW. 1996. Light-induced degradation of TIMELESS and entrainment of the *Drosophila* circadian clock. Science 271:1736–1740.

Nickelson DA, Taylor SL, Weiss KM, Clark AG, Hutchinson RG, Stengard J, Salomaa V, Vartiainen E, Boerwinkle E, Sing CF. 1998. DNA sequence diversity in a 9.7Kb region of the human lipoprotein lipase gene. Nat Genet 19:233–240.

Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, Piper M, Pelleymounter MA, Cullen MJ, Mathes WF, Przypek R, Kanarek R, Maratos-Flier E. 1996. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. Nature 380:243–247.

Risch N. 1990. Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus models. Am J Hum Genet 46:222–228.

Saudou F, Amara DA, Dierich A, LeMeur M, Ramboz S, Segu L, Buhot MC, Hen R. 1994. Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT_{1B} receptor. Science 265:1875–1878.

Tecott LH, Barondes SH. 1996. Genes and aggressiveness. Behavioral genetics. Curr Biol 6:238–240.

Thomas SA, Matsumoto AM, Palmiter RD. 1995. Noradrenaline is essential for mouse fetal development. Nature 374:643–646.

Vosshall LB, Price JL, Sehgal A, Saez L, Young MW. 1994. Block in nuclear localization of period protein by a second clock mutation, timeless. Science 263:1606–1609.

Warren ST. 1996. The expanding world of trinucleotide repeats. Science 271:1374–1375.

Watson JD. 1997. Genes and Politics. Keynote Address. *Congress of Molecular Medicine. Berlin, Germany. Annual Report.* Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratories.

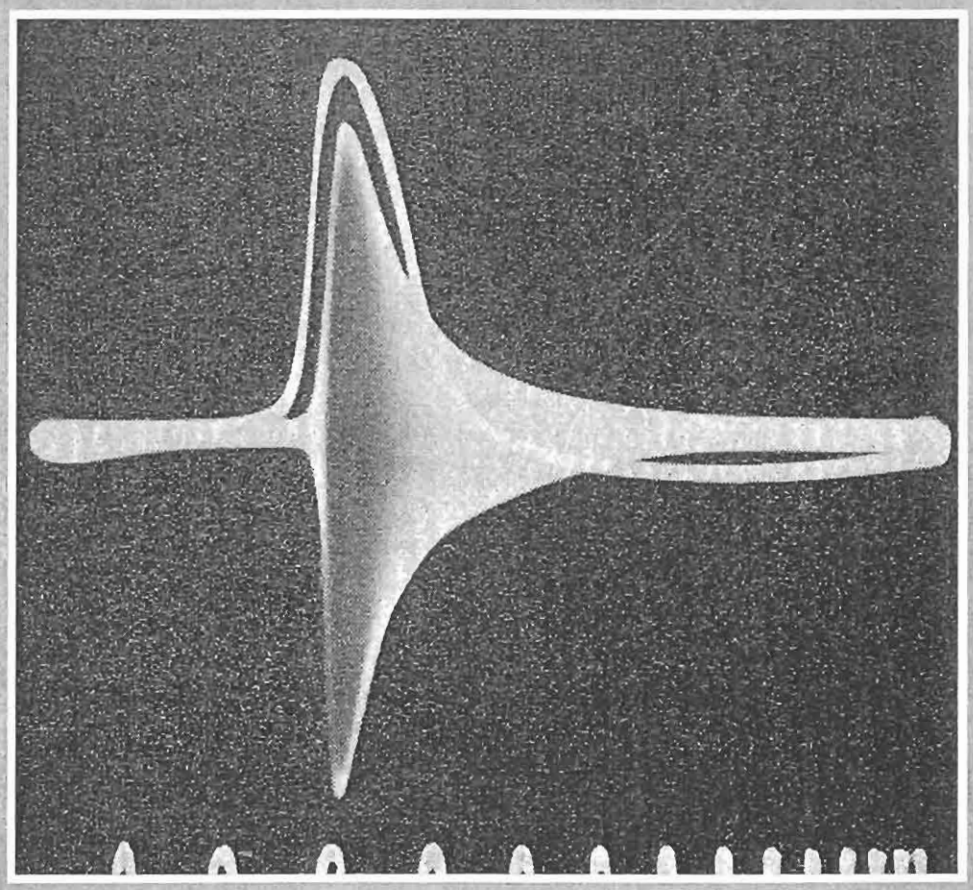
Watson JD, Tooze J, Kurtz DT (eds). 1983. *Recombinant DNA: A Short Course*. New York: Scientific American; distr. by WH Freeman.

Zhang Y, Proenca R, Muffei M, Barone M, Leopold L, Friedman, JM. 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 372:425–432.

Zhou QY, Palmiter RD. 1995. Dopamine-deficient mice are severely hypoactive, adipsic, and aphagic. Cell 83:1197–1209.

Zhou QY, Quaife CJ, Palmiter RD. 1995. Targeted disruption of the tyrosine hydroxylase gene reveals that catecholamines are required for mouse fetal development. Nature 374:640–643.

Parte II



Parte II

Capitolo 4 **Citologia dei neuroni**

Capitolo 5 **Sintesi, dislocazione intracellulare e rimaneggiamento delle proteine del neurone**

Capitolo 6 **I canali ionici**

Capitolo 7 **Il potenziale di membrana**

Capitolo 8 **Meccanismi di comunicazione locale: le proprietà elettriche passive del neurone**

Capitolo 9 **I segnali propagati: il potenziale d'azione**

PAGINA PRECEDENTE

Traccia oscilloscopica del flusso di corrente durante un potenziale d'azione. Nell'assone gigante di Calamaro il potenziale d'azione si accompagna ad un netto aumento della conduttanza ionica. Questo tracciato oscilloscopico, che ha ormai acquistato un valore storico, fu ottenuto da K.C. Cole e H.J. Curtis nel 1938. Esso mostra un potenziale d'azione sovrapposto sul tracciato simultaneo della conduttanza ionica di membrana.

II Biologia cellulare e molecolare dei neuroni

La cellula resta il materiale da costruzione fondamentale di tutti i sistemi biologici, dai più semplici ai più sofisticati. Le cellule sono spesso organizzate in moduli funzionali che, negli organismi più complessi, vengono replicati più volte. Il sistema nervoso dei vertebrati costituisce l'esempio più complesso di sistema modulare che si conosca. I sistemi biologici complessi posseggono un'altra importante caratteristica: la loro architettura è ben definita, vale a dire la loro anatomia, la loro fine struttura ed i processi biochimici che vi si svolgono sono tutti finalizzati al corretto svolgimento di funzioni specifiche. Così, per ciò che riguarda il cervello, il modo con cui è costruito, così come la citologia, la biofisica e i processi biochimici dei suoi neuroni, sono tutti finalizzati allo svolgimento della sua funzione fondamentale: il comportamento.

La grande diversità dei singoli neuroni, che sono le unità fondamentali di cui sono formati i moduli che compongono il sistema nervoso, deriva da unico piano di fondo. Tre caratteristiche di questo piano conferiscono alle cellule nervose la loro irripetibile capacità di comunicare fra loro in modo rapido, preciso e su lunghe distanze. In primo luogo, i neuroni sono polarizzati, in quanto posseggono un apparato recettivo costituito dai dendriti, ad una estremità, e un assone che termina con specializzazioni sinaptiche all'altra. Tale polarizzazione funzionale ha principalmente lo scopo di orientare il flusso degli impulsi in una sola direzione. In secondo luogo, il neurone è eccitabile sia elettricamente che chimicamente. La sua membrana plasmatica contiene gruppi di proteine specializzate (canali ionici e recettori) che consentono l'ingresso e l'uscita dalla cellula di particolari ioni inorganici con il conseguente stabilirsi di correnti elettriche. Infine, il corpo cellulare dei neuroni contiene proteine ed organuli che conferiscono loro proprietà secretorie specializzate.

In questa parte del libro prenderemo in esame le proprietà che conferiscono ai neuroni la capacità di generare segnali sotto forma di potenziali sinaptici o di potenziali d'azione. La genesi di questi segnali dipende da canali ionici presenti nelle membrane cellulari e che possono aprirsi in risposta a variazioni del potenziale presente ai capi della membrana stessa o in seguito alla liberazione di neurotrasmettitori da parte di altre cellule poste in vicinanza. I neuroni impiegano due diverse classi di canali per comunicare fra loro: (1) canali passivi che generano il potenziale di riposo e sono responsabili delle proprietà passive dei neuroni che, a loro volta, determinano l'andamento temporale dei potenziali sinaptici e la velocità di conduzione dei potenziali d'azione e (2) canali voltaggio-dipendenti che sono responsabili delle correnti attive che generano il potenziale d'azione.

4 Citologia dei neuroni

- **Il piano strutturale e funzionale dei neuroni è simile a quello delle cellule epiteliali**
  - Nei neuroni gli organuli membranosi sono distribuiti in maniera selettiva
  - La forma dei neuroni è modellata dal citoscheletro
- **I neuroni responsabili del riflesso da stiramento sono diversi sia per morfologia che per tipo di neurotrasmettitore**
  - Il neurone sensitivo convoglia le informazioni dalla periferia al sistema nervoso centrale
  - Il motoneurone convoglia verso le fibre muscolari i comandi motori insorti nel sistema nervoso centrale
  - Ogni motoneurone stabilisce contatti sinaptici con numerose fibre muscolari
- **I neuroni piramidali della corteccia cerebrale posseggono un albero dendritico molto più esteso di quello dei motoneuroni spinali**
- **Le cellule gliali formano un involucro isolante di mielina attorno ai tronchi assonali che convogliano i messaggi nervosi**
- **Una visione d'insieme**

Il sistema nervoso possiede una varietà di tipi cellulari molto maggiore di quella di qualsiasi altra parte del corpo. Tutti i neuroni, tuttavia, posseggono alcune caratteristiche comuni che permettono di distinguerli dalle cellule degli altri tessuti. Così, per esempio, essi sono, in generale, fortemente polarizzati. Le funzioni cellulari, inoltre, sono distribuite in compartimenti cellulari distinti, cosa che facilita notevolmente l'elaborazione dei diversi segnali elettrici. In generale, i compartimenti funzionali principali dei neuroni, il corpo cellulare, i dendriti, l'assone e le terminazioni periferiche, sono separati da notevoli distanze e questa caratteristica giustifica la polarizzazione funzionale di cui si è parlato nel Capitolo 2. Nella maggior parte dei neuroni, il corpo cellulare, che contiene il nucleo e gli organuli necessari per sintetizzare l'RNA e le proteine, costituisce meno di un decimo del volume totale del neurone. Il resto del volume è infatti contenuto nei dendriti e nell'assone che prendono origine dal corpo cellulare. Come abbiamo visto nel Capitolo 2, i dendriti sono sottili processi che si ramificano più volte e la cui forma è particolarmente adatta per ricevere i segnali sinaptici d'ingresso provenienti da altre cellule nervose. Il corpo cellulare dà origine, per lo più, ad un unico assone che è un altro sottile processo capace di condurre impulsi elettrici per tratti anche molto estesi, fino alle terminazioni sinaptiche che entrano in rapporto con altre cellule nervose o con particolari organi bersaglio.

Un'altra caratteristica che differenzia i neuroni dalla maggioranza delle altre cellule è la loro eccitabilità. La presenza nelle membrane neuronali di un gruppo di strutture proteiche specializzate (canali ionici e pompe) che controllano i flussi ionici che entrano ed escono da queste cellule permette infatti la comparsa di variazioni rapide del loro potenziale elettrico.

Polarizzazione ed eccitabilità elettrica non sono, tuttavia, caratteristiche peculiari dei soli neuroni. Anche certe cellule epiteliali, così come altre cellule secretorie di natura non nervosa, possono essere polarizzate e presentare una superficie baso-laterale e una superficie apicale che differiscono per struttura e funzione. Altre cellule non nervose, e in particolare le fibre muscolari, sono eccitabili e, anche in questo caso, la loro eccitabilità dipende dalla presenza di particolari molecole proteiche che favoriscono i flussi ionici attraverso le membrane plasmatiche. Nei neuroni, tuttavia, sia la polarizzazione che l'eccitabilità sono così altamente sviluppate da permettere la ricezione, l'elaborazione e la trasmissione di segnali su grandi distanze.

Sebbene la struttura generale dei neuroni si conformi ad un unico modello di base, fra un neurone e l'altro possono sussistere sostanziali differenze; sono stati descritti almeno 50 tipi diversi di neurone. Queste differenze citologiche sono il prodotto dei diversi processi di differenziazione cui i neuroni vanno incontro nel corso del-

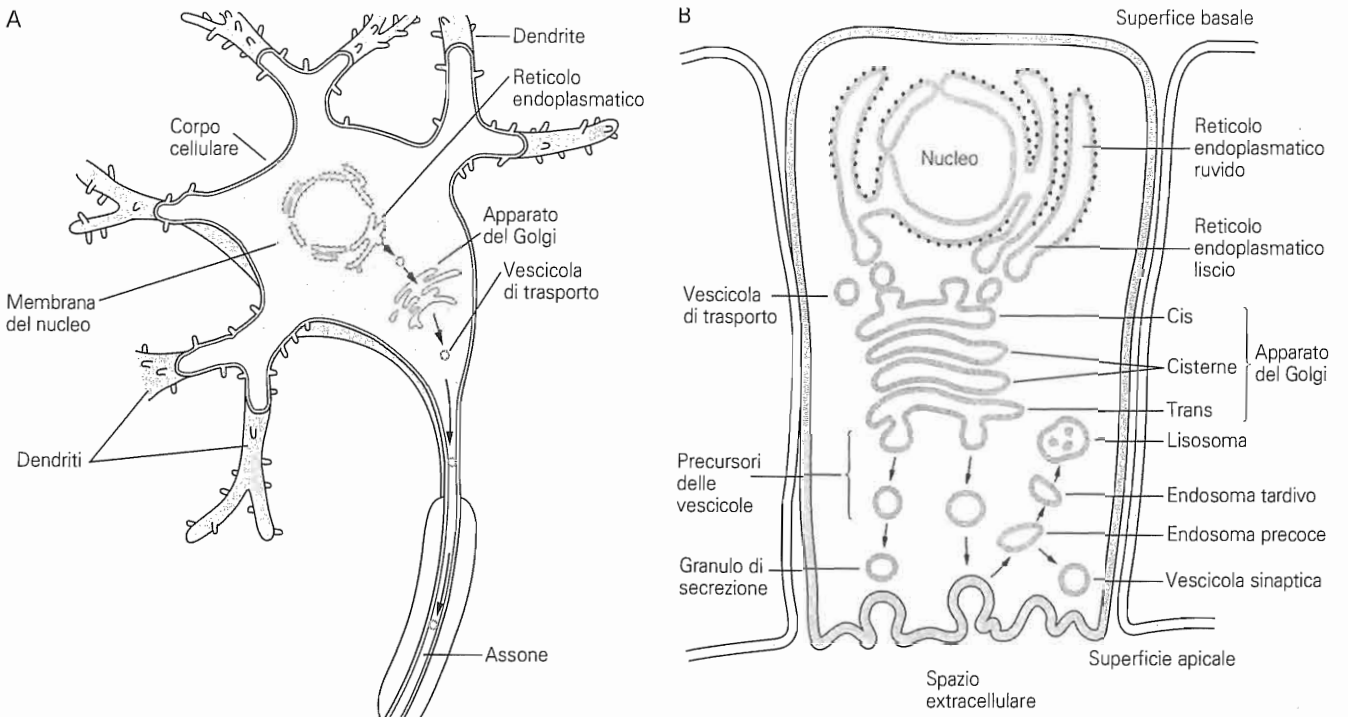


Figura 4.1 Rappresentazione schematica di un neurone che ne evidenzia le analogie strutturali con le cellule epiteliali.
A. Il diagramma rappresenta un motoneurone spinale con il corpo cellulare e il nucleo circondato dalla membrana nucleare che appare continua con quelle del reticolo endoplasmatico ruvido e liscio. Lo spazio fra le due membrane che costituiscono la membrana nucleare è continuo con lo spazio extracellulare. I dendriti nascono dalla parte basale del neurone, l'assone dalla parte apicale. (Modificata, da Williams e collaboratori, 1989.)
B. Rappresentazione schematica di una cellula epiteliale che presenta un sistema di membrane, dette *apparato vacuolare*, che contiene tutti i principali organuli che si osservano nei neuroni. Le vescicole escono per gemmazione dal reticolo endoplasmatico e fanno la spola fra questo e la faccia *cis* del complesso di Golgi.

lo sviluppo e sono apprezzabili anche a livello molecolare. Ciascun neurone esprime una gamma di molecole delle quali alcune sono costituenti di carattere generale ed altre invece sono peculiari e specifiche per i singoli neuroni. Le proteine che ogni cellula sintetizza dipendono dai geni che essa esprime; ciascun tipo di cellula, perciò, sintetizza certe macromolecole (enzimi, proteine strutturali, costituenti delle membrane e prodotti di secrezione) e non altre. Nella sua essenza di fondo, ogni cellula "è" le macromolecole che produce. Molte di queste molecole sono presenti in tutte le cellule dell'organismo, altre sono caratteristiche di tutte le cellule nervose, altre soltanto di alcune classi di neuroni e altre, infine, sono presenti solo in un numero limitato di cellule nervose.

All'inizio di questo capitolo daremo uno sguardo d'insieme al neurone descrivendo le caratteristiche comuni a tutte le cellule nervose. Prenderemo poi in esame le differenze che intercorrono fra un tipo di neurone e l'altro. Abbiamo scelto di illustrare queste differenze descrivendo in dettaglio le caratteristiche strutturali di tre tipi di neuroni soltanto: i neuroni sensitivi dei gangli delle radici dorsali, i motoneuroni spinali e le cellule piramidali dell'ippocampo. La struttura dei neuroni può venir rapidamente illustrata confrontando le caratteristiche dei neuroni sensitivi e dei motoneuroni spinali che determinano la comparsa del riflesso patellare da stiramento. Ci sembra che le caratteristiche peculiari dei neuroni che formano questo semplice circuito siano tali da render chiaro il rapporto che intercorre fra struttura e funzione. Le specializzazioni funzionali delle cellule nervose che appartengono ai più complessi circuiti nervosi cerebrali saranno invece messe in luce esaminando i neuroni piramidali delle regioni CA3 e CA1 dell'ippocampo. Si ritiene che questi neuroni corticali entrino a far parte dei circuiti responsabili della conservazione delle tracce mnemoniche (Capitoli 62 e 63) e che siano alterati in talune forme di epilessia (Capitolo 46).

 ISBN 88-408-1256-3

Il piano strutturale e funzionale dei neuroni è simile a quello delle cellule epiteliali

I neuroni si sviluppano a partire da cellule epiteliali e ne conservano le caratteristiche fondamentali. Per esempio, entrambi i tipi cellulari presentano poli distinti: la superficie baso-laterale delle cellule epiteliali corrisponde alla superficie del corpo cellulare del neurone da cui originano i dendriti, mentre la superficie apicale corrisponde a quella dalla quale si diparte l'assone (Figura 4.1A).

I confini del neurone sono costituiti dalla membrana esterna o *plasmalemma*. Le membrane delle cellule nervose posseggono il caratteristico doppio strato lipidico asimmetrico che caratterizza tutte le membrane biologiche e costituisce una barriera pressoché impermeabile per la maggioranza delle sostanze idrosolubili. Nel citoplasma sono presenti due costituenti principali: il citosol (che comprende anche la matrice del citoscheletro) e gli organuli membranosi.

Il citosol costituisce la fase acquosa del citoplasma. Ben poche sono le proteine liberamente solubili in questa fase, e sono per lo più enzimi che catalizzano diverse reazioni metaboliche. Molte proteine citosoliche svolgono funzioni essenziali per l'omeostasi cellulare e sono comuni a tutti i neuroni. Altre proteine svolgono funzioni specifiche in particolari tipi di neuroni; tali sono, ad esempio, gli enzimi deputati alla sintesi ed alla degradazione delle diverse sostanze usate come neurotrasmettitori dai singoli neuroni. Molte proteine del citosol, inoltre, sono distribuite in maniera diseguale nelle cellule in quanto interagiscono fra loro formando aggregati, particelle o matrici strutturali. Molte proteine la cui funzione è connessa con l'invio di messaggi nervosi sono particolarmente concentrate alla periferia della cellula, nella matrice del citoscheletro situata immediatamente a ridosso della membrana plasmatica.

Figura 4.2 Reticolo endoplasmatico di una cellula piramidale. Microfotografia della parte basale del corpo cellulare di una cellula piramidale. Si osserva l'emergenza di un processo dendritico e il reticolo endoplasmatico liscio e ruvido (ER) immediatamente al di sopra del nucleo (N). Alla base del dendrite (Den) si possono notare elementi dell'apparato del Golgi (G); nel dendrite si possono anche distinguere alcune cisterne di Golgi, mitocondri (Mit), lisosomi (Ly) e ribosomi (R). I microfilamenti (Mt) sono le formazioni più evidenti del citoscheletro presenti nel citosol. Si osservano anche alcune terminazioni assoniche (AT) che stabiliscono sinapsi con il neurone.

Nei neuroni gli organuli membranosi sono distribuiti in maniera selettiva

Gli organuli membranosi presenti nel citoplasma comprendono i mitocondri, i perossisomi ed un complesso sistema di tubuli, di vescicole e di cisterne (apparato vacuolare) del quale fanno parte il reticolo endoplasmatico ruvido, il reticolo endoplasmatico liscio, il complesso di Golgi, le vescicole secretorie, gli endosomi, i lisosomi e una varietà di vescicole di trasporto che pongono in connessione funzionale questi diversi compartimenti (Figure 4.1B e 4.2).

Si pensa che le membrane dell'apparato vacuolare siano derivate da estese invaginazioni della membrana esterna che si sono poi separate dando origine a organuli distinti. Dal punto di vista topologico il loro lume interno è analogo all'ambiente extracellulare; di conseguenza, il foglietto interno del doppio strato lipidico delle loro membrane corrisponde a quello esterno delle membrane plasmatiche (Figura 4.1B). Anche se i subcompartimenti principali di questo sistema sono anatomicamente discontinui, le sostanze presenti nel lume di questi condotti e i costituenti delle membrane si muovono con grande efficienza e specificità da un compartimento all'altro per mezzo di vescicole di trasporto. Per esempio, le proteine e i fosfolipidi sintetizzati nel reticolo endoplasmatico ruvido raggiungono il complesso di Golgi e vengono quindi incorporati in vescicole secretorie destinate a fondersi con la membrana plasmatica mediante processi di esocitosi (via secretoria). Per converso, i materiali membranosi assunti dalla cellula per endocitosi vengono incorporati in endosomi precoci, che rappresentano una specie di compartimento di cernita concentrato alla periferia della cellula; in seguito, questi materiali possono tornare a fondersi di nuovo con la membrana plasmatica mediante processi che comportano il riciclaggio delle vescicole o venir inglobati negli endosomi tardivi e, alla fine, nei lisosomi, dove vengono degradati (via endocitica).

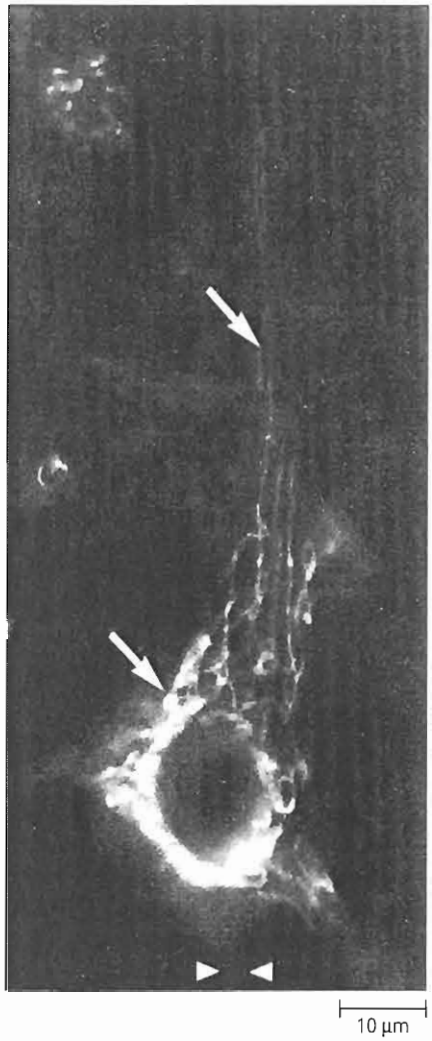


Figura 4.3 Al microscopio ottico il complesso di Golgi si presenta come una rete di filamenti che si estende all'interno dei dendriti (frecce) ma non nell'assone. Le punte di freccia in basso indicano il cono d'emergenza dell'assone. Il complesso di Golgi qui rappresentato appartiene ad un grande neurone del tronco dell'encefalo ed è messo in evidenza mediante immunofluorescenza con anticorpi specifici per questa struttura cellulare. (Da De Camilli e collaboratori, 1986.)

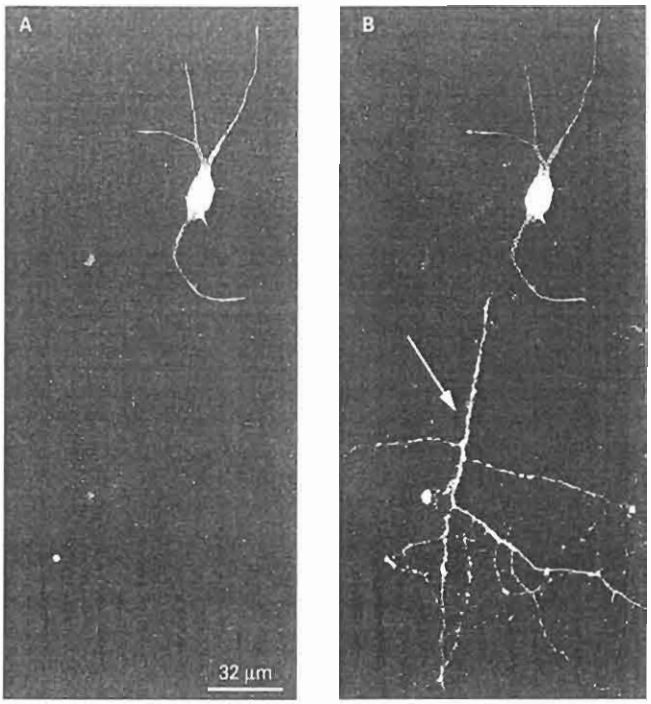


Figura 4.4 I neuroni, anche se fatti crescere isolati, in coltura, danno origine a due tipi di processi: i dendriti e l'assone. La figura rappresenta un neurone dell'ippocampo fatto crescere in coltura primaria e colorato mediante una doppia immunofluorescenza che mette in evidenza sia una proteina delle vescicole sinaptiche come la sinaptofisina che il recettore della transferrina che è una proteina in rapporto con l'assunzione di ferro. Se si fotografa il preparato utilizzando filtri adatti, le microfotografie permettono di osservare che il recettore della transferrina è presente soltanto nei dendriti (A). Se si mette in evidenza selettivamente l'immunofluorescenza della sinapsina (B), si può vedere che le vescicole sinaptiche si concentrano selettivamente nell'assone (freccia). (Da Cameron e collaboratori, 1991.)

La membrana del nucleo è una parte specializzata del reticolo endoplasmatico ruvido che circonda il DNA cromosomico e le proteine a questo associate, sotto forma di una cisterna sferica, un po' appiattita, che dà forma al nucleo stesso (v. Figura 4.1). Questa cisterna è continua con la restante parte del reticolo endoplasmatico ruvido e tale continuità ha indotto a pensare che la membrana nucleare si sia evoluta, allo scopo di avvolgere i cromosomi, a partire da una profonda invaginazione della membrana plasmatica. La membrana del nucleo è interrotta da pori nucleari, a livello dei quali i foglietti interno ed esterno della membrana sono fusi, formando canali idrofilici attravero i quali avvengono gli scambi di proteine e di RNA fra il citopasma cellulare vero e proprio e il citoplasma del nucleo. Citoplasma e nucleoplasma devono perciò venir funzionalmente considerati come compartimenti continui del citosol.

I mitocondri e i perossisomi sono strutture che utilizzano ossigeno molecolare. I mitocondri generano ATP che rappresenta la principale molecola mediante la quale l'energia cellulare può venir impiegata o trasferita. I perossisomi svolgono funzioni di detossificazione cellulare mediante reazioni perossidasiche e impediscono altresì l'accumulo di perossido di idrogeno, che è un energico agente ossidante. Si ritiene che questi due tipi di organuli siano derivati da organismi simbionti penetrati nelle cellule eucariote molto precocemente nel corso dell'evoluzione; questi organuli non hanno alcuna continuità funzionale con l'apparato vacuolare della cellula.

Il citoplasma cellulare si continua nell'albero dendritico senza separazione funzionale alcuna. Pertanto tutti gli organuli presenti nel citoplasma del corpo cellulare sono presenti anche nei dendriti, sebbene la concentrazione di alcuni di questi, come i componenti del reticolo endoplasmatico ruvido, il complesso di Golgi, e i lisosomi, diminuisca progressivamente mano a mano che ci si allontana dal corpo cellulare. Al contrario, una separazione funzionale assai netta si osserva a livello del segmento iniziale che è il punto di emergenza dell'assone. Per esempio, i ribosomi, il reticolo endoplasmatico ruvido e il complesso di Golgi, vale a dire gli organuli che rappresentano le principali sedi della sintesi proteica del neurone, non sono presenti lungo gli assoni (Figura 4.3). Anche i lisosomi e certe proteine che, nelle cellule epiteliali, sono lo-

 ISBN 88-408-1256-3

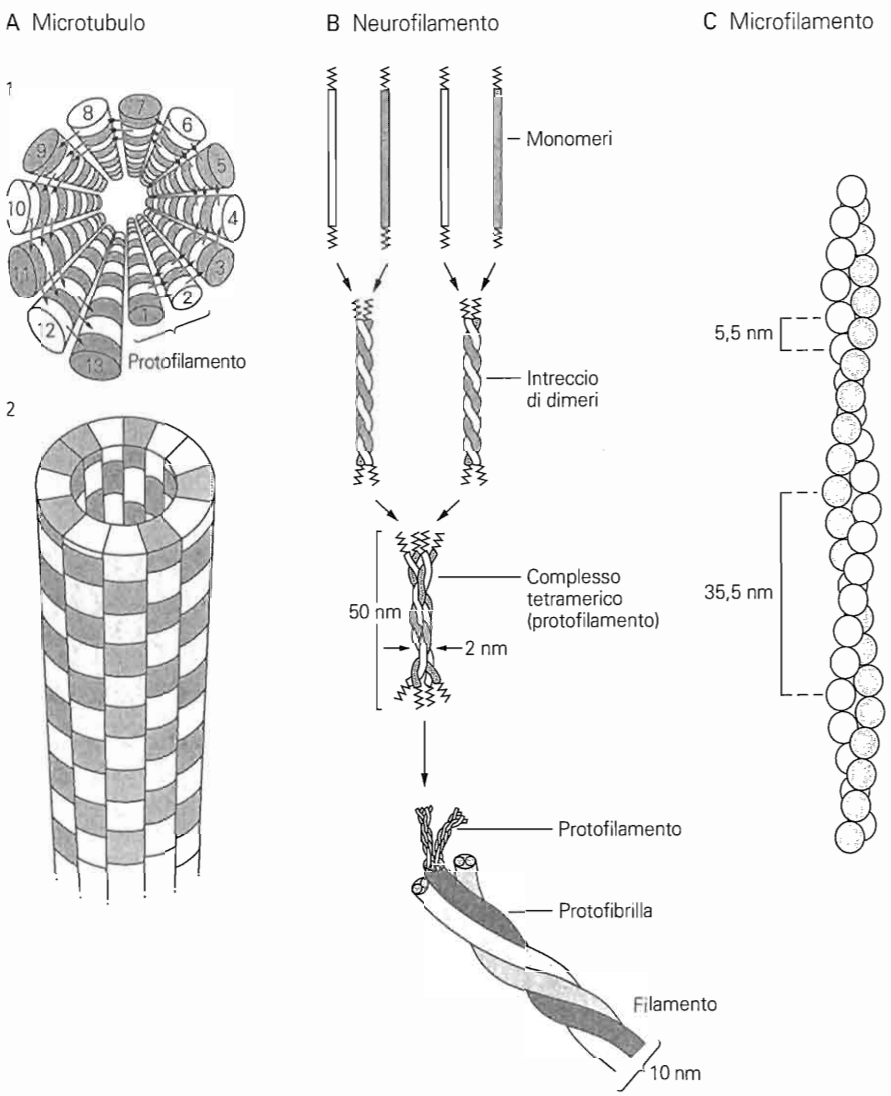


Figura 4.5 Compendio delle strutture fibrillari. A. I microtubuli sono le fibrille di maggior diametro (25 nm) e sono composti da cilindri elicoidali costituiti da 13 protofilamenti larghi circa 5 nm ciascuno. I protofilamenti sono costituiti da coppie disposte linearmente di subunità di α e β tubulina alternate (ogni subunità ha il peso molecolare di circa 50.000). Le molecole di tubulina sono eterodimeri costituiti da un'unità α e un'unità β di tubulina. 1. Immagine espansa della struttura di un microtubulo vista dall'alto; le frecce indicano la direzione dell'elica destrorsa. 2. Veduta laterale di un microtubulo che mette in evidenza l'alternarsi delle subunità α e β. B. I neurofilamenti sono costituiti da fibre che si dispongono a spirale le une attorno alle altre formando avvolgimenti di spessore crescente. Le unità più sottili sono monomeri che formano eterodimeri avvolti a spirale. Questi dimeri formano, a loro volta, complessi tetramerici che vanno a formare un protofilamento. Due protofilamenti costituiscono una protofibrilla e tre protofibrille si attorcigliano ad elica e formano il neurofilamento, che ha un diametro di 10 nm. (Modificata, da Bershadsky e Vassiliev, 1988.) C. I microfilamenti sono le fibre di minor diametro (circa 7 nm) e sono composti da due catene di monomeri di actina globulare (G) polimerizzata e disposta in forma elicoidale. Esistono parecchie isoforme di G-actina codificate da una famiglia di geni dell'actina. Nei mammiferi vi sono almeno sei actine diverse (ma strettamente correlate). Ogni varietà è codificata da un gene particolare. I microfilamenti sono strutture polari in quanto i monomeri globulari sono asimmetrici. I monomeri assomigliano a punte di frecce con l'estremità anteriore appuntita e una coda a forma di V invertita (bipartita) e si polimerizzano punta contro coda.

calizzati specificamente a livello della superficie basolaterale della cellula, non si osservano negli assoni. Gli assoni, al contrario, sono ricchi di vescicole sinaptiche, di membrane che fungono da precursori delle vescicole sinaptiche e di composti intermedi dell'endocitosi in rapporto con i processi dinamici delle vescicole sinaptiche (Figure 4.1 e 4.4).

I mitocondri e il reticolo endoplasmatico liscio sono presenti in tutti i compartimenti del neurone. Dal punto di vista anatomico, il reticolo endoplasmatico liscio è continuo con il reticolo endoplasmatico ruvido. Una delle sue principali funzioni è quella di fungere da magazzino regolabile di Ca^{2+} in tutto il citoplasma del neurone. Esso è anche sede di numerose reazioni enzimatiche e svolge un ruolo importante nel metabolismo lipidico.

La forma dei neuroni è modellata dal citoscheletro

Il citoscheletro è il principale fattore cellulare intrinseco che determina la forma del neurone ed è responsabile della distribuzione asimmetrica degli organuli nel citoplasma. Nei neuroni i principali costituenti del citoscheletro sono rappresentati da tre tipi di strutture filamentose: i microtubuli, i neurofilamenti (che, negli elementi non nervosi, prendono il nome di filamenti intermedi) e i microfilamenti di actina (Figure 4.5 e 4.6). Questi filamenti, insieme alle proteine loro associate, costituiscono circa il 25% di tutte le proteine del neurone.

I *microtubuli* formano lunghe impalcature che si estendono per tutta la lunghezza del neurone e svolgono una funzione importante nello sviluppo e nel mantenimento dei processi neuronali. Ogni microtubulo può raggiungere la lunghezza di 0,1 mm. I microtubuli sono, in generale, composti da 13 protofilamenti riuniti in forma tubulare ed hanno un diametro esterno di 25-28 nm (Figura 4.5A). Ogni protofilamento è composto da numerose coppie di subunità di α e β-tubulina disposte linearmente. La struttura polare dei dimeri di tubulina fa sì che una delle estremità del polimero sia caricata positivamente mentre l'altra è negativa. Le tubuline sono codificate da una famiglia di geni; esistono almeno sei geni che codificano sia le subunità α che le subunità β. L'espressione dei diversi geni e le modificazioni post-traduzionali fanno sì

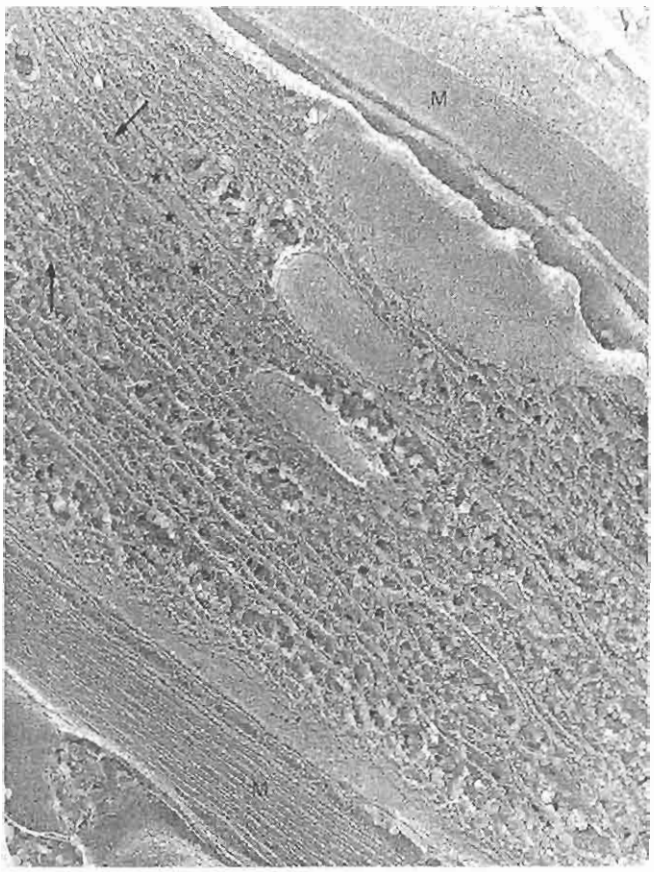


Figura 4.6 Struttura del citoscheletro di un assone in una microfotografia fatta al microscopio elettronico con la tecnica della criofrattura istantanea completa. La figura mette in evidenza un notevole addensamento di microtubuli e di neurofilamenti legati da ponti crociati. I microtubuli sono indicati da stelle. Le frecce delimitano un tratto di assone ricco di microtubuli lungo il quale vengono trasportati organuli cellulari, sia in senso anterogrado che retrogrado. M = guaina mielinica. × 105.000. (Per concessione di B. Schnapp e T. Reese.)

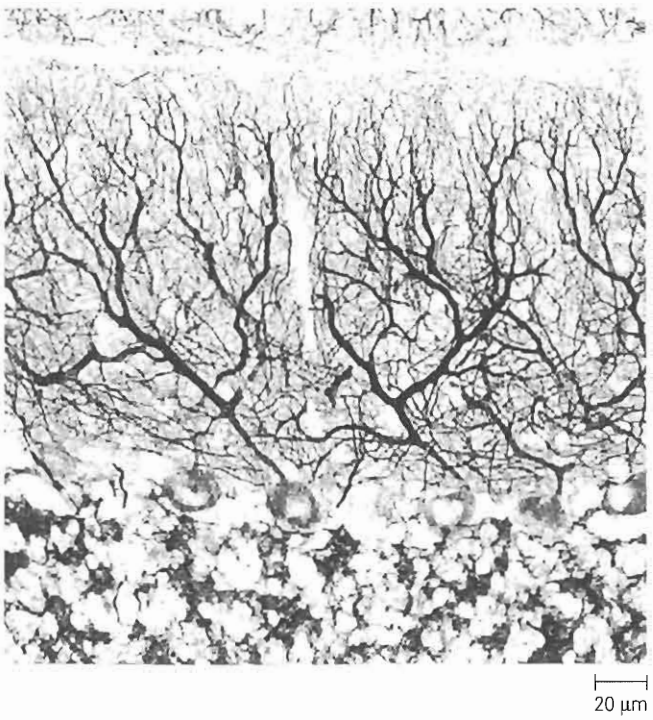


Figura 4.7 In questa microfotografia la disposizione dei dendriti nella corteccia cerebellare è messa in evidenza mediante immunoreazione specifica per la proteina MAP2, che è una MAP specifica dei dendriti. Vengono colorati i dendriti appartenenti a ogni tipo di neurone. Nel campo microscopico spiccano, in particolare, i dendriti delle cellule del Purkinje. (Per concessione di P. De Camilli.)

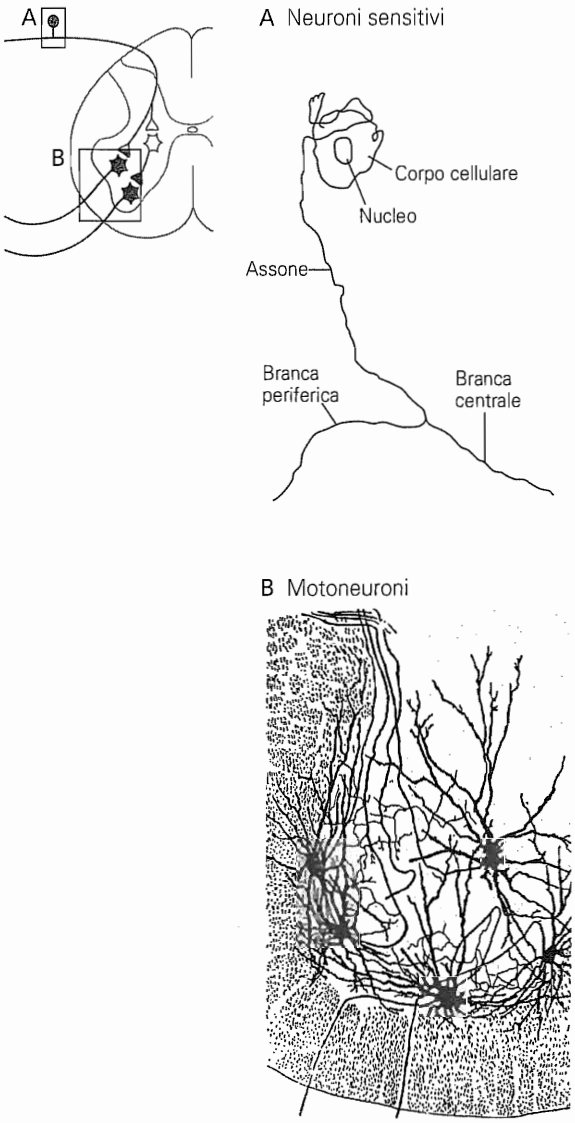
che, a livello cerebrale, siano presenti più di 20 isoforme di tubulina.

La tubulina è una GTP-asi ed i microtutuli si accrescono per successiva addizione di dimeri di tubulina legati al GTP alla loro estremità positiva. Subito dopo la polimerizzazione il GTP viene idrolizzato a GDP. Quando un microtutulo smette di crescere, la sua estremità positiva viene ricoperta da molecole di tubulina legata a GDP. Poiché l'affinità della tubulina legata al GDP per il polimero è piuttosto modesta, ciò condurrebbe presto ad una rapida e notevole depolimerizzazione a meno che i microtubuli non vengano stabilizzati dall'interazione con altre proteine. In realtà, nelle cellule che sono in via di divisione i microtubuli vanno incontro a rapidi cicli di polimerizzazione e di depolimerizzazione, mentre sono assai più stabili nei dendriti e negli assoni dei neuroni adulti. Tale stabilità è dovuta a particolari proteine che si associano ai microtubuli (*microtubule-associated proteins* o MAP) favorendone la polimerizzazione orientata e l'associazione. Le MAP degli assoni sono diverse da quelle dei dendriti. Per esempio, nei dendriti è presente la MAP2 mentre essa non compare negli assoni (Figura 4.7); invece la MAP3 e la tau sono presenti negli assoni.

I *neurofilamenti* hanno un diametro di 10 nm e rappresentano una specie di impalcatura ossea del citoscheletro (Figura 4.5B). Essi sono gli elementi fibrillari più abbondanti negli assoni. (Vi sono, in media, da 3 a10 volte più neurofilamenti che microtubuli in un assone). I neurofilamenti hanno molta affinità con i filamenti intermedi presenti in altri tipi cellulari e, come questi, appartengono a una famiglia di proteine, dette citocheratine. (Altri tipi di citocheratine comprendono la vimentina, le proteine fibrillari acide della glia, la desmina e la cheratina). A differenza dei microtubuli, i neurofilamenti sono molto stabili e quasi interamente polimerizzati nelle cellule. Nella malattia di Alzheimer e in altre forme degenerative queste proteine appaiono alterate e danno origine a lesioni caratteristiche, dette placche neurofibrillari (v. Capitolo 58).

I *microfilamenti* hanno un diametro di 3-5 nm e sono i più sottili dei tre tipi principali di fibrille che costituiscono il citoscheletro (v. Figura 4.5C). Come i filamenti sottili del muscolo, i microfilamenti sono polimeri polari di monomeri globulari di actina (legati ad un ATP o un ADP), avvolti a forma di doppia elica. L'actina rappresenta uno dei principali costituenti di tutte le cellule (e forse è la proteina più abbondante in natura). Sono state identificate parecchie forme molecolari di actina, strettamente imparentate fra loro, e ciascuna viene codificata da un gene diverso: la α actina del muscolo scheletrico ed almeno due altri tipi molecolari, la β e la γ actina. L'actina del tessuto nervoso è una miscela di β e γ actina che differiscono dall'actina del muscolo soltanto per po-

 ISBN 88-408-1256-3



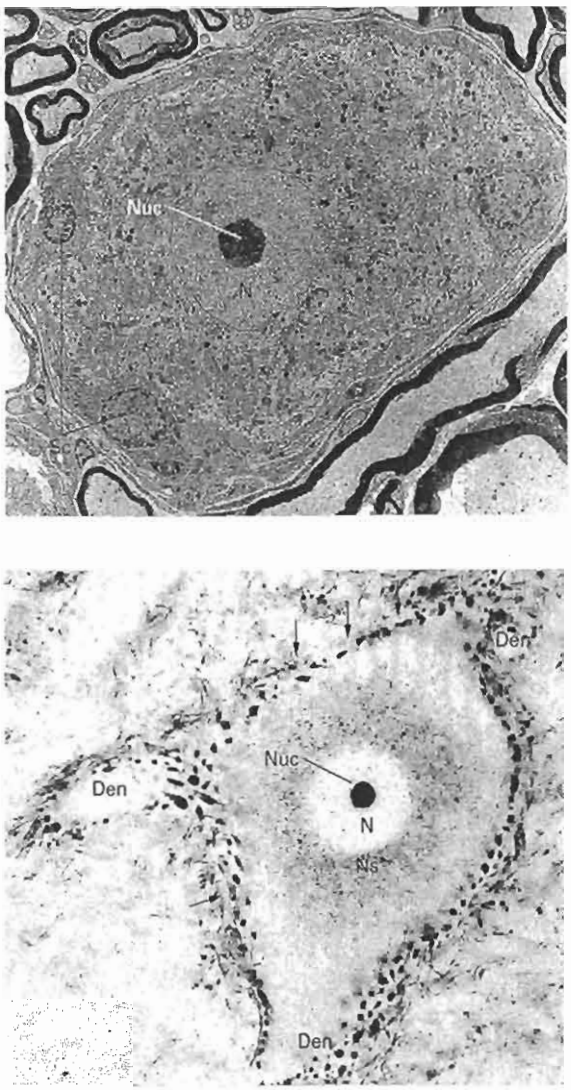


Figura 4.8 Le cellule nervose che costituiscono il circuito monosinaptico che controlla il riflesso patellare da stiramento sono una cellula di un ganglio delle radici dorsali e un motoneurone spinale.
A. Neurone sensitivo. **A sinistra:** In generale, l'assone del neurone sensitivo primario ha un decorso molto tortuoso prima di biforcarsi in una branca centrale e una periferica. Il corpo cellulare contiene un nucleo molto evidente. (Da Dogiel, 1908.) **A destra:** Particolare del corpo cellulare di un grande neurone di un ganglio delle radici dorsali visto in un'immagine di microscopia elettronica a piccolo ingrandimento. Nel nucleo (N) si può osservare un grande nucleolo (Nuc). Il corpo cellulare del neurone è circondato da cellule di Schwann (Sc), che sono le cellule gliali presenti nel sistema nervoso periferico. (Per concessione di R.E. Coggeshall e F. Mandriota.)
B. Motoneurone. **A sinistra:** Dal corpo cellulare si dipartono numerosi processi dendritici, come si può osservare nella figura che rappresenta cinque motoneuroni spinali nel corno ventrale di un gattino. (Da Ramón y Cajal, 1909.) **A destra:** Particolare di una microfotografia del corpo cellulare di un motoneurone che mette in evidenza l'enorme numero di terminazioni sinaptiche che arrivano dai neuroni presinaptici (frecce). Queste terminazioni, dette *bottoni sinaptici*, sono rese evidenti da una speciale impregnazione argentica del tessuto. Si osservano anche tre dendriti (Den). Il nucleo e il nucleolo sono circondati dalle zolle di Nissl (Ns), che sono gruppi di ribosomi in rapporto con la membrana del reticolo endoplasmatico. (Per concessione di G.L. Rasmussen.)

chi residui aminoacidici. La maggior parte delle forme di actina sono state ben conservate dall'evoluzione naturale e non soltanto per ciò che riguarda cellule diverse di una specie animale ma anche in organismi distanti nella scala animale come possono esserlo l'Uomo e i protozoi.

A differenza dei microtubuli e dei neurofilamenti, i filamenti di actina formano brevi polimeri che si concentrano alla periferia delle cellule, nello strato di citoplasma che sta a ridosso della membrana plasmatica dove, insieme a un nutrito numero di proteine leganti dell'actina (come la spettrina-fodrina, l'ancorina, la talina e l'actinina) formano una densa rete. Questa matrice svolge un ruolo fondamentale nelle funzioni dinamiche della porzione periferica dei neuroni come, ad esempio, per la motilità del cono d'accrescimento, nel corso dello sviluppo, nella formazione di microdomini specializzati sulla superficie cellulare e nella formazione delle specializzazioni morfologiche sia pre- che postsinaptiche.

Analogamente ai microtubuli, anche i microfilamenti sono in uno stato dinamico e vanno incontro a successivi cicli di polimerizzazione e depolimerizzazione. In generale, circa la metà dell'actina totale del neurone è sotto forma di monomeri non polimerizzati. Lo stato dell'actina nella cellula è sotto il controllo di proteine leganti.

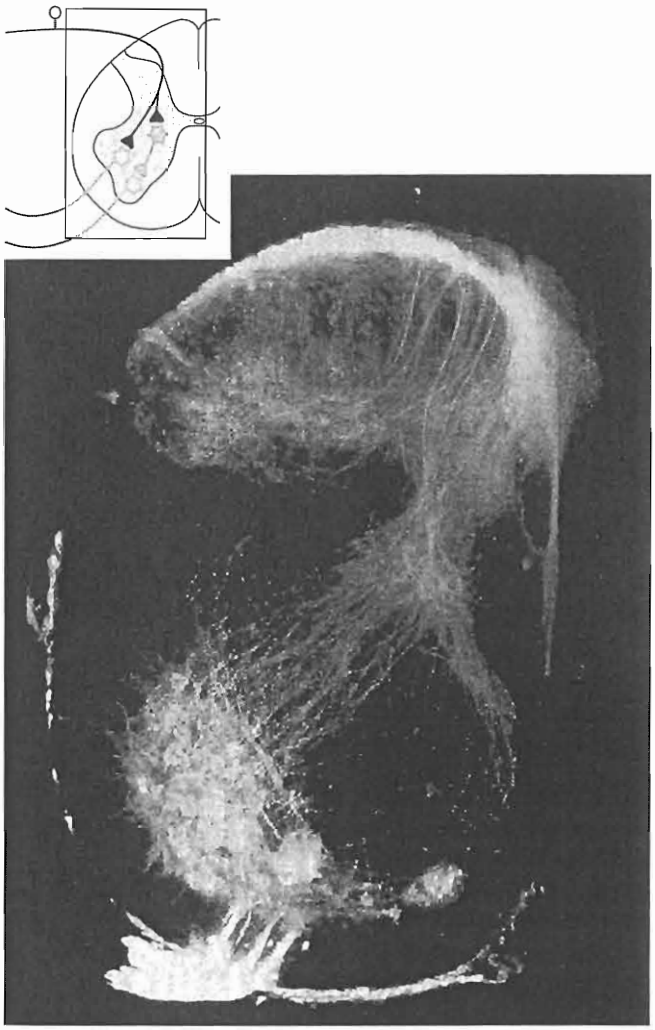


Figura 4.9 Nella microfotografia sono messe in evidenza le connessioni fra neuroni sensitivi e motoneuroni del midollo spinale di un embrione di Ratto. Gli assoni dei neuroni sensitivi (in arancione) entrano nel midollo attraverso la radice dorsale e si immettono nelle colonne dorsali decorrendo longitudinalmente. Fibre collaterali lasciano le colonne dorsali ed entrano nella sostanza grigia midollare dove si arborizzano e stabiliscono contatti sinaptici con i dendriti dei motoneuroni (in verde). (Per concessione di W. Snider.)

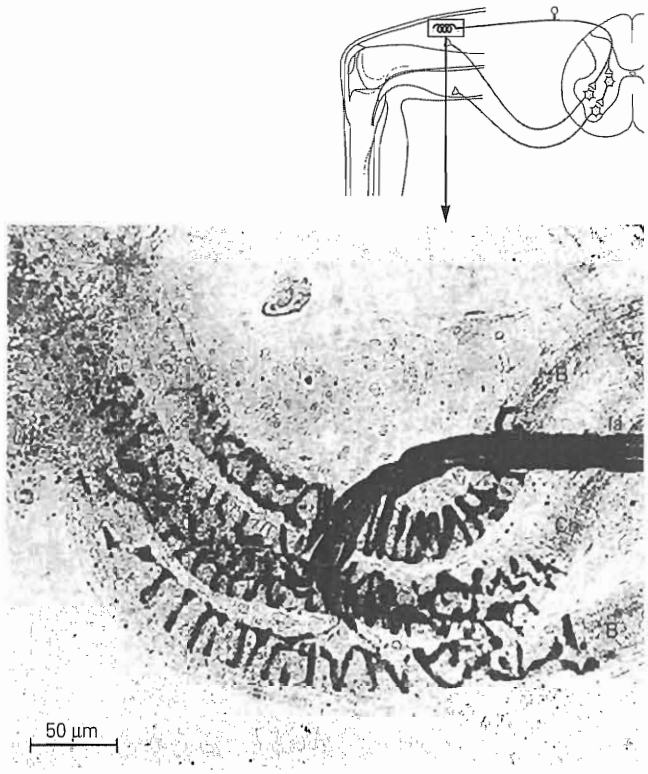


Figura 4.10 La microfotografia rappresenta le terminazioni di un nervo sensitivo del muscolo soleo del Gatto. Numerose terminazioni di un assone afferente primario (Ia) si avvolgono attorno alle fibre muscolari specializzate di un fuso muscolare, che è il recettore sensibile allo stiramento. Le fibre intrafusali specializzate innervate dalle fibre afferenti Ia comprendono sia le fibre a sacchetto di nuclei (B) che quelle a catena di nuclei (Ch). (Da Boyd e Smith, 1984.)

Queste proteine ne facilitano l'associazione e ostacolano le improvvise variazioni di lunghezza dei polimeri ricoprendo l'estremità dei filamenti in rapida crescita o tagliandola. Altre proteine leganti formano legami crociati fra filamenti diversi o li associano in fascetti. Lo stato dinamico dei microtubuli e dei microfilamenti consente anche ai neuroni adulti di ritrarre i vecchi processi e di estenderne dei nuovi.

I microtubuli e i filamenti di actina, oltre alle funzioni di citoscheletro, fungono anche da corsie lungo le quali possono muoversi altri organuli e altre proteine, spinte da motori molecolari. Poiché questi filamenti hanno un orientamento polare, i motori molecolari spingono il loro carico di organuli in una sola direzione. Negli assoni tutti i microtubuli sono disposti in parallelo, con l'estremità positiva rivolta verso la periferia del neurone e quella negativa verso il corpo cellulare. Tale orientamento regolare consente il movimento ordinato di tipi diversi di organuli lungo l'assone e fa sì che la loro distribuzione cellulare si mantenga invariata. Nei dendriti, al contrario, microtubuli di polarità diversa sono mescolati insieme, e ciò spiega la somiglianza degli organuli del corpo cellulare e dei dendriti. I motori dell'actina, detti *miosine*, mediano anche altri tipi di motilità cellulare, compresa quella che determina l'allungamento dei processi nervosi. Si ritiene altresì che la miosina provveda allo spostamento degli organuli membranosi negli strati più superficiali del citoplasma. L'actomiosina del muscolo è responsabile dei processi della contrazione muscolare (Capitolo 34).

I neuroni responsabili del riflesso da stiramento sono diversi sia per morfologia che per tipo di neurotrasmettitore

La relazione fra struttura e funzione dei neuroni può essere messa bene in luce mettendo a confronto il neurone sensitivo e il motoneurone spinale che danno origine al riflesso da stiramento. Come abbiamo già visto nel Capitolo 2, la componente monosinaptica del riflesso da stiramento è costituita da un circuito formato da due elementi: un neurone sensitivo di grandi dimensioni che riceve informazioni dal muscolo e un motoneurone spinale che determina la contrazione dei muscoli dell'arto inferiore (v. Figura 2.5).

 ISBN 88-408-1256-3

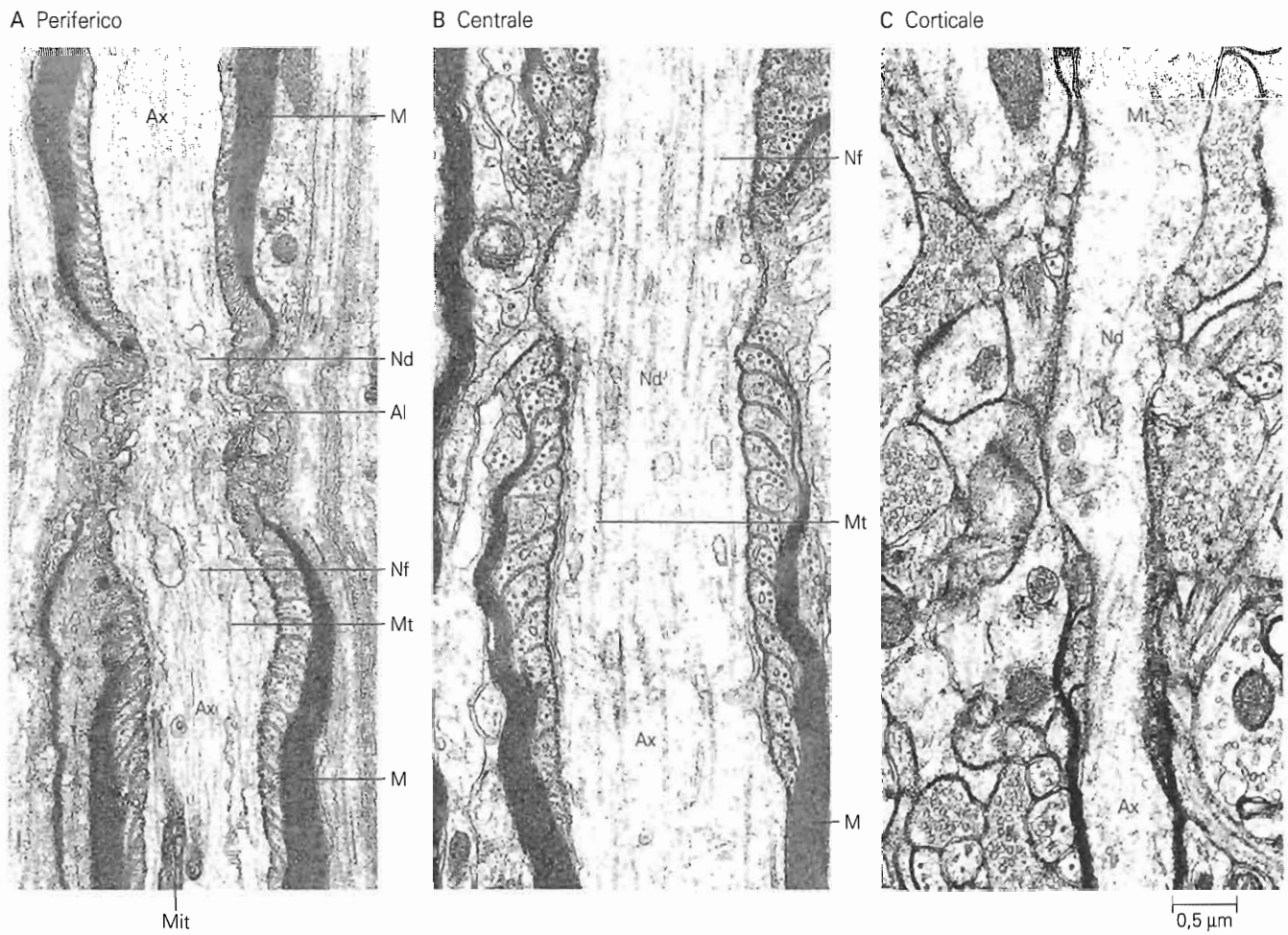


Figura 4.11 La guaina mielinica isolante dell'assone presenta, a intervalli regolari, interruzioni dette nodi di Ranvier. Microfotografie al microscopio elettronico che illustrano la struttura delle regioni nodali degli assoni del sistema nervoso periferico, del midollo spinale e della corteccia cerebrale. In tutte e tre le microfotografie gli assoni (Ax) decorrono verticalmente dall'alto al basso. Gli assoni sono ricoperti da molti strati di mielina (M) che manca a livello dei nodi (Nd), dove l'assolemma (Al) è nudo. (Nel sistema nervoso periferico, la cellula gliale responsabile del processo di mielinizzazione è una cellula di Schwann (Sc), mentre nel sistema nervoso centrale è un oligodendrocita.) All'interno dell'assone si possono osservare elementi del citoscheletro come microtubuli (Mt) e neurofilamenti (Nf). È visibile anche qualche mitocondrio (Mit). (Da Peters e collaboratori, 1991.)

Il neurone sensitivo convoglia le informazioni dalla periferia al sistema nervoso centrale

I neuroni sensitivi del riflesso da stiramento convogliano le informazioni relative allo stato di contrazione del muscolo. Il corpo cellulare di queste cellule è rotondeggiante, di notevole diametro (60-120 µm) ed è localizzato nei gangli delle radici dorsali situati nelle immediate adiacenze del midollo spinale.

Allo stato adulto, questi neuroni posseggono un solo processo assonale che si biforca in due branche a breve distanza dal corpo cellulare (Figura 4.8). La branca periferica proietta verso il muscolo mentre quella centrale si dirige verso il midollo spinale dove stabilisce contatti sinaptici con i i corpi cellulari e i dendriti dei motoneuroni (Figura 4.9).

La branca periferica del neurone sensitivo si avvolge a spirale attorno a una sottile fibra muscolare specializzata, posta all'interno del fuso neuromuscolare, che è un recettore sensibile allo stiramento (Figura 4.10). La branca periferica ha un diametro di circa 14-18 µm ed è ricoperta da una guaina isolante di mielina spessa 8-10 µm. (Il processo di mielinizzazione verrà descritto in maggior dettaglio in seguito, in questo stesso capitolo). La guaina mielinica presenta interruzioni regolari lungo il decorso dell'assone. A livello di queste interruzioni, dette nodi di Ranvier, la membrana plasmatica dell'assone (assolemma) viene direttamente a contatto con gli spazi extracellulari per circa 0,5 µm (Figura 4.11). Questa disposizione aumenta notevolmente la velocità con cui l'impulso nervoso viene condotto lungo l'assone (nell'Uomo, 80 m/s), in quanto il segnale elettrico salta da un nodo amielinico all'altro per conduzione saltatoria (v. Capitoli 8 e 9).

La branca centrale del neurone sensitivo penetra nel midollo spinale a livello del corno dorsale, dove si biforca in fibre che salgono e scendono lungo il midollo stesso. Rami collaterali dell'assone formano sinapsi con i motoneuroni nel corno anteriore. Quando il neurone di senso viene eccitato, libera come neurotrasmettitore L-glutammato, un aminoacido eccitatorio che depolarizza i motoneuroni (v. Capitolo 15).

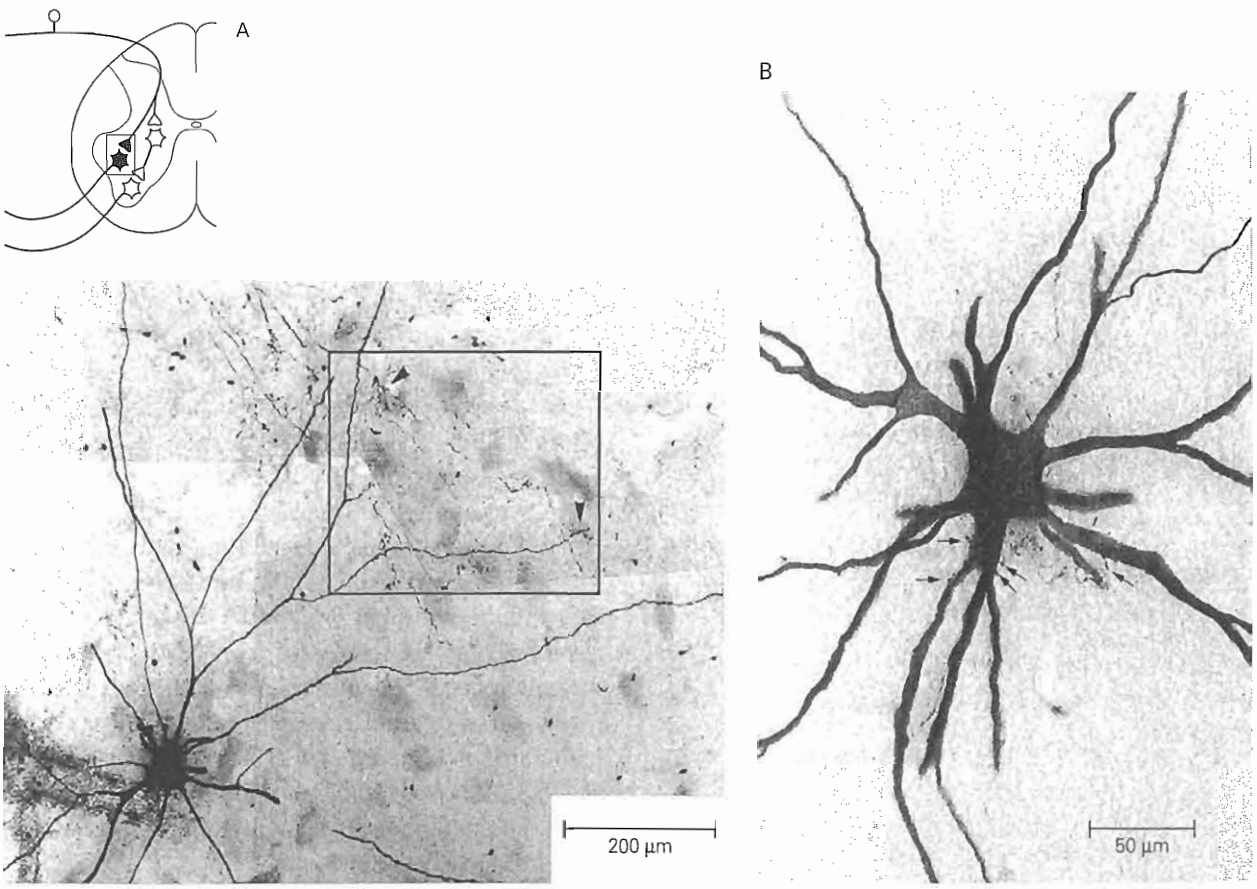


Figura 4.12 Struttura dei dendriti di un motoneurone spinale.
A. Microfotografia, al microscopio ottico, di un motoneurone della regione lombosacrale del midollo spinale di Gatto. Il corpo cellulare è rappresentato nella parte inferiore sinistra della figura. L'area nel riquadro mette in evidenza alcune branche dendritiche distali che ricevono contatti sinaptici (frecce) da neuroni sensitivi (fibre afferenti Ia). Sia i neuroni sensitivi che quelli motori sono stati identificati mediante iniezione dell'enzima perossidasi di Rafano che funge da tracciante intracellulare. È possibile ricostruire la struttura tridimensionale dell'intero albero dendritico mediante lo studio in serie delle fettine istologiche del preparato. La punta di freccia in alto indica un contatto presinaptico localizzato su una branca dendritica di quinto ordine, mentre la punta di freccia in basso evidenzia un contatto sinaptico posto su una branca di terzo ordine. (Da Brown e Fyffe, 1981.)
B. Contatti presinaptici (frecce) localizzati su dendriti primari a distanze inferiori di 45 µm dal corpo cellulare del motoneurone rappresentato in A. (Da Brown e Fyffe, 1984.)

Il motoneurone convoglia verso le fibre muscolari i comandi motori insorti nel sistema nervoso centrale

L'assone di ciascun neurone sensitivo stabilisce contatti diretti con due tipi di motoneuroni: quelli che innervano il muscolo nel quale si trova localizzata la terminazione sensitiva stessa (o muscoli *omonimi*) e quelli che innervano altri muscoli che contribuiscono anch'essi allo stiramento dell'articolazione del ginocchio (o muscoli funzionalmente *sinergici*). Entrambi i tipi di motoneuroni sono localizzati nelle corna anteriori del midollo spinale. I motoneuroni hanno corpi cellulari di dimensioni notevoli e posseggono un nucleo caratterizzato da un nucleolo grande e ben evidente (Figura 4.8B).

A differenza dei gangli delle radici dorsali, che sono privi di dendriti, i motoneuroni hanno parecchi rami dendritici che nascono direttamente dal corpo cellulare. Le ramificazioni dendritiche hanno una disposizione complessa e nascono dalla ramificazione progressiva dei dendriti primari (Figura 4.12). Il numero totale di rami dendritici terminali di una cellula supera talvolta il centinaio. La lunghezza media di un dendrite, partendo dal corpo cellulare per arrivare fino alla sua estremità, è di circa 20 diametri cellulari (1 mm), ma alcuni rami possono avere una lunghezza doppia di questa. I rami dendritici hanno proiezioni radiali, per cui l'intero albero dendritico di un singolo motoneurone può estendersi su un'area di midollo del diametro di 2-3 mm. Strutture dendritiche così estese sono caratteristiche dei neuroni del sistema nervoso centrale il cui ritmo di scarica viene regolato dalle afferenze di molti neuroni. Brevi espansioni dendritiche specializzate, dette *spine*, servono ad aumentare l'area del neurone disponibile per le afferenze sinaptiche. Le spine dendritiche costituiscono una specie di compartimento biochimico ed elettrico della cellula, dove avviene la prima ricezione ed elaborazione dei segnali afferenti; la loro morfologia verrà trattata in seguito, in questo stesso capitolo.

Lungo i dendriti viene trasportato RNA messaggero che si concentra particolarmente alla base delle spine dendritiche. Nei dendriti ha luogo un certo grado di sintesi proteica, a riprova del fatto che i dendriti sono espansioni funzionali del corpo cellulare, dove avviene la

 ISBN 88-408-1256-3

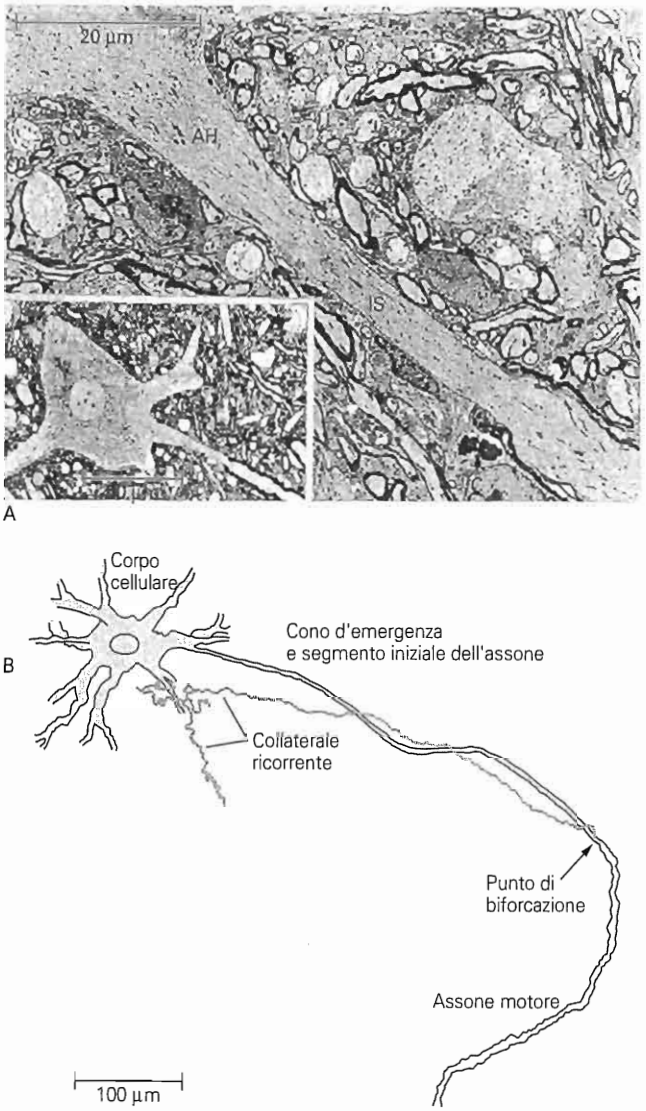


Figura 4.13 L'assone di un motoneurone spinale si ramifica entrando in contatto sinaptico con parecchi interneuroni; raramente dà anche origine a una branca ricorrente (a feed-back), che entra in rapporto con il motoneurone stesso.

A. Immagine al microscopio elettronico che rappresenta il corpo cellulare, il cono d'emergenza (AH), il segmento iniziale (IS) e l'inizio della parte mielinica dell'assone. La parte iniziale dell'assone è avvolta da elementi gliali. Si osserva anche la sezione trasversa di un capillare (C). L'inserto rappresenta due dendriti che nascono dai lati opposti del corpo cellulare. (Da Conradi, 1969.)

B. Gli assoni dei motoneuroni danno origine a un numero di branche ricorrenti che varia per lo più fra uno e cinque e che, in generale, entrano in contatto sinaptico con interneuroni inibitori. Raramente, come è illustrato in figura, una branca dell'assone (una collaterale ricorrente) entra direttamente in contatto con il proprio corpo cellulare. (Per concessione di R.E. Burke.)

maggior parte della sintesi proteica. Coerente con questa affermazione è il fatto che il citoscheletro dei dendriti è assai più simile a quello del corpo cellulare che a quello degli assoni. Si pensa oggi che la sintesi proteica che si verifica localmente a livello delle strutture dendritiche rivesta un ruolo importante per ciò che riguarda i processi della plasticità sinaptica.

Ogni motoneurone dà origine a un solo assone di circa 20 µm di diametro che nasce da una zona specializzata del corpo cellulare detta *cono d'emergenza* dell'assone. Il cono d'emergenza e il segmento iniziale (amielinico) dell'assone coprono, all'incirca, una lunghezza pari al diametro del corpo cellulare (Figura 4.13). Circa la metà della superficie del cono d'emergenza e del corpo cellulare ed i tre quarti della membrana dell'albero dendritico sono ricoperti da espansioni rotondeggianti, detti *bottoni sinaptici*, che sono le terminazioni nervose dei neuroni presinaptici (v. Figura 4.8B). Il cono d'emergenza e il segmento iniziale dell'assone svolgono la funzione di *zona d'innesco*, che integra i numerosi segnali che provengono da altre cellule e dà inizio al potenziale d'azione che rappresenta il segnale d'uscita del neurone (v. Capitolo 9).

In prossimità del corpo cellulare il motoneurone dà origine a numerose *branche collaterali ricorrenti* (Figura 4.13). Queste branche sono dette ricorrenti in quanto molte di esse riproiettano al motoneurone d'origine modificandone l'attività. Più spesso, tuttavia, le collaterali ricorrenti stabiliscono sinapsi con un tipo particolare di interneurone midollare detto cellula di Renshaw. Questi interneuroni iperpolarizzano i motoneuroni liberando L-glicina come neurotrasmettitore e inibiscono, in tal modo, la scarica dei motoneuroni stessi.

Il motoneurone riceve inoltre afferenze eccitatorie ricorrenti da altri motoneuroni e impulsi sia eccitatori che inibitori da interneuroni pilotati da fibre cerebrali discendenti che controllano e coordinano il movimento. Queste afferenze sinaptiche, insieme alle afferenze eccitatorie dei neuroni sensitivi primari ed a quelle inibitorie delle cellule di Renshaw, sono regolate da meccanismi che verranno descritti nel Capitolo 12.

Ogni motoneurone stabilisce contatti sinaptici con numerose fibre muscolari

Una differenza fondamentale fra il motoneurone e la cellula sensitiva sta nella localizzazione delle rispettive afferenze sinaptiche. Il neurone sensitivo non possiede bottoni sinaptici sul soma e sulle branche collaterali dell'assone. Le sue afferenze principali derivano dai recettori di senso situati alla terminazione del suo assone periferico. Nel motoneurone, al contrario, sia le afferenze primarie che quelle di natura modulatoria prendono contatto con il corpo cellulare e con i dendriti. (In realtà, nei motoneuroni, soltanto il 5% dei bottoni sinaptici è localizzato sul corpo cellulare, mentre il resto ha sede sull'albero dendritico.) Le afferenze sinaptiche del motoneurone hanno una disposizione funzionalmente preordinata. La maggior parte delle sinapsi inibitorie sono localizzate sul corpo cellulare o nella sua immediata prossimità, mentre quelle eccitatorie sono situate in posizione più distale, sui dendriti. La localizzazione delle afferenze inibitorie è quindi collocata strategicamente vicino alla zona d'innesco perché possa esercitare il massimo effetto integrativo sulle afferenze di diverso segno che bersagliano il neurone (v. Capitolo 12).

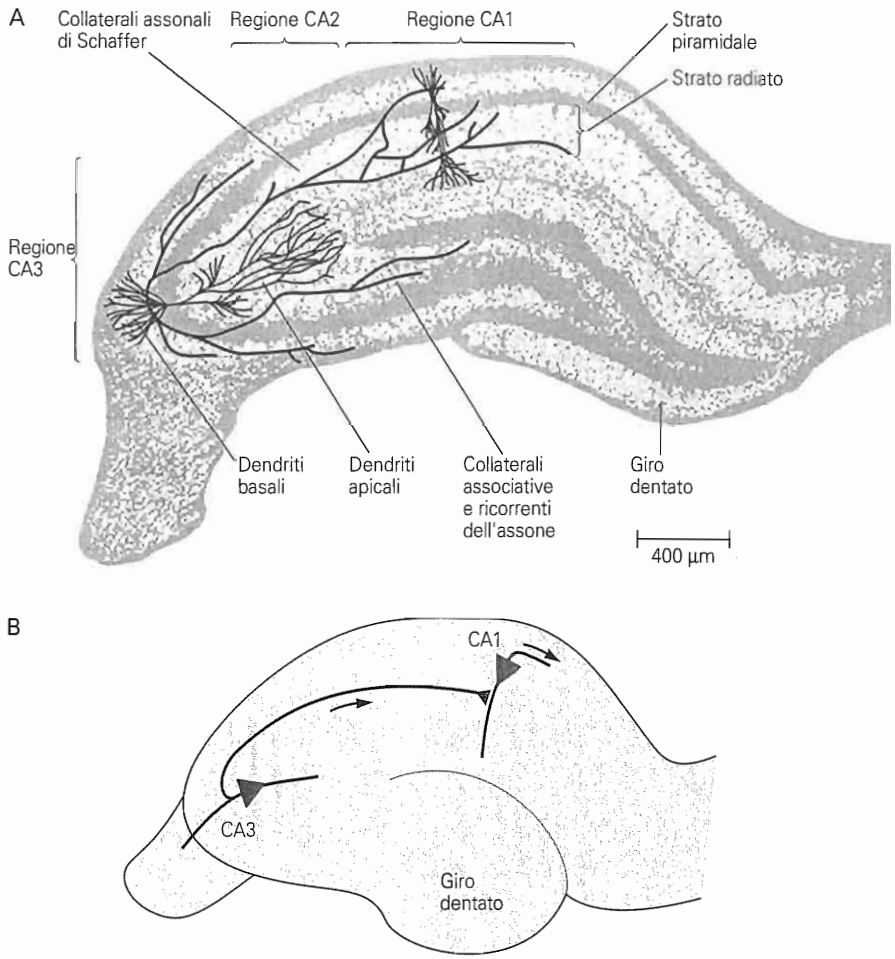


Figura 4.14 Cellule piramidali delle regioni CA1 e CA3 dell'ippocampo.
A. Ricostruzione dell'ippocampo e del giro dentato del Ratto. Per ciò che riguarda le ricerche di neuroscienze, l'ippocampo presenta il notevole vantaggio di essere strutturato in lamine regolari. Una sezione colorata con il metodo di Nissl mette in evidenza una serie di bande oscure costituite da addensamenti di corpi cellulari appartenenti ai neuroni piramidali dell'ippocampo (strato piramidale). L'ippocampo può venir suddiviso in tre regioni distinte (CA1, CA2, CA3) a seconda delle dimensioni e delle connessioni delle cellule piramidali presenti. Il disegno della figura è tratto da campi microscopici di sezioni colorate con il metodo di Nissl che rappresentano cellule piramidali tipiche dei campi CA3 e CA1. Ogni cellula è stata individuata, su sezioni successive di tessuto dello spessore di 400 µm, mediante un tracciante intracellulare (perossidasi di Rafano o leucoagglutinina del *Phaseolus vulgaris*), e successivamente ricostruita al computer. I dendriti delle cellule CA3 sono rappresentati con linee sottili e le collaterali degli assoni con linee più spesse. Le collaterali degli assoni delle cellule CA3 innervano sia altre cellule CA3 (collaterali assonali associative) che le cellule piramidali CA1 (collaterali di Schaffer). Questi assoni decorrono nello strato radiato. In figura sono rappresentati soltanto i dendriti delle cellule piramidali CA1.
B. Diagramma schematico dell'ippocampo che rappresenta le connessioni stabilite dalle collaterali di Schaffer fra i due gruppi di neuroni piramidali.

Il flusso delle informazioni che i neuroni sensitivi comunicano ai motoneuroni ha un carattere sia convergente che divergente. Ogni neurone sensitivo entra in contatto con 500-1000 motoneuroni, su ciascuno dei quali stabilisce da due a sei contatti sinaptici (divergenza delle informazioni); ogni motoneurone, a sua volta, riceve afferenze da molti neuroni sensitivi (convergenza delle informazioni); per raggiungere la propria soglia di scarica un motoneurone deve ricevere impulsi da più di 100 neuroni sensitivi.

L'assone del motoneurone che determina il riflesso da stiramento nella gamba lascia la regione lombo-sacrale del midollo spinale per immettersi nel nervo femorale. (Gli assoni motori e le fibre sensitive raggiungono il muscolo decorrendo nello stesso nervo periferico). Non appena l'assone motore entra nel muscolo, si ramifica in molte branche amieliniche del diametro di pochi micrometri. Queste fibre terminali decorrono sulla superficie di una fibra muscolare e stabiliscono numerosi contatti sinaptici, detti *giunzioni neuromuscolari*. Questi contatti sinaptici sono quelli meglio caratterizzati e conosciuti di tutto il sistema nervoso (v. Capitolo 11).

Ogni fibra muscolare entra in contatto con un solo assone mentre ogni assone innerva parecchie fibre muscolari. Il complesso formato da un assone e dalle numerose fibre muscolari che esso innerva costituisce *una unità motrice*. Le fibre muscolari innervate da un assone si distribuiscono su un territorio assai ampio e si sovrappongono a fibre muscolari innervate da altre unità motrici. Il numero di fibre muscolari innervate da un unico assone motore varia, a seconda delle regioni del corpo, in funzione della massa muscolare di cui assicurano il movimento. Per esempio, nella gamba un assone motore può innervare più di 1000 fibre muscolari mentre nei muscoli oculari estrinseci un assone entra in contatto con meno di 100 fibre muscolari. Tanto minore è il rapporto d'innervazione e tanto maggiore sarà la precisione del controllo motorio.

Il neurone sensitivo e il motoneurone, che stanno alla base del riflesso da stiramento, sono molto diversi per la forma, la localizzazione nel sistema nervoso, la distribuzione dei loro assoni e dei loro dendriti nonché per le afferenze che ricevono. Tutte queste particolarità citologiche determinano notevoli conseguenze comportamentali. Questi due tipi di cellule, inoltre, differiscono anche dal punto di vista biochimico in quanto impiegano neurotrasmettitori diversi (anche se entrambi eccitatori). Per esempio, il motoneurone, che impiega acetilcolina come neurotrasmettitore, richiede la presenza di un gruppo di macromolecole che comprendono l'enzima colin-acetiltransferasi e un trasportatore di membrana, specifico per la colina, che è un precursore essenziale per la sintesi dell'acetilcolina (Capitolo 15).

 ISBN 88-408-1256-3

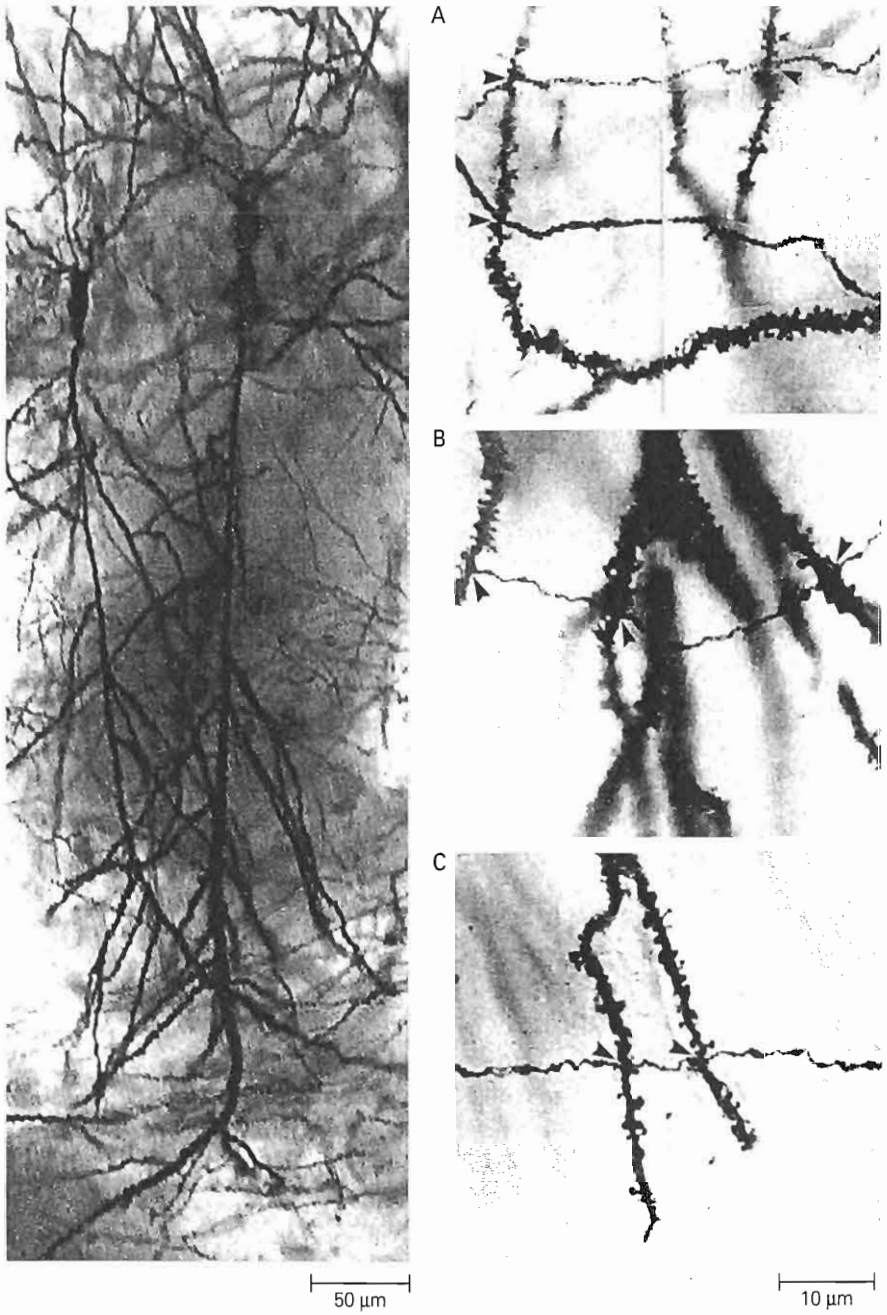


Figura 4.15 Contatti sinaptici nello strato radiato dell'ippocampo fra le cellule piramidali del campo CA3 ed i dendriti delle cellule CA1. A sinistra: Microfotografia che mette in evidenza i dendriti di una cellula piramidale CA1, colorata con il metodo di Golgi, che si protendono verso il basso, per circa 350 µm, nello strato radiato. A destra: Le tre microfotografie mostrano alcune sinapsi formate da cellule CA3 su un neurone CA1. A. Gli assoni di due cellule CA3 stabiliscono sinapsi su un dendrite alla distanza di circa 50 µm dal corpo cellulare del neurone CA1. B. Un assone CA3 forma una sinapsi dendritica a 259 µm di distanza dal corpo cellulare. C. Un assone CA3 forma sinapsi su due dendriti a 263 µm dal corpo cellulare. (Da Sorra e Harris, 1993.)

I neuroni piramidali della corteccia cerebrale posseggono un albero dendritico molto più esteso di quello dei motoneuroni spinali

Mentre i motoneuroni sono i principali neuroni eccitatori di proiezione del midollo spinale, le cellule piramidali sono i neuroni eccitatori di proiezione della corteccia cerebrale. Le cellule piramidali delle diverse aree corticali sono morfologicamente assai simili e impiegano tutte L-glutammato come neurotrasmettitore. Concentreremo qui la nostra attenzione sulle cellule piramidali dell'ippocampo, che è una struttura di grande importanza per la conservazione delle tracce di memoria.

L'ippocampo comprende due regioni principali: i campi CA3 e CA1. In entrambe queste regioni i corpi cellulari dei neuroni piramidali sono disposti in un unico strato continuo (strato piramidale) (Figura 4.14). Al contrario dei motoneuroni spinali, le cellule piramidali hanno due alberi dendritici che emergono da parti opposte del corpo cellulare: l'albero basale che sorge dalla zona del corpo cellulare dalla quale emerge l'assone e quello apicale che nasce dalla parte opposta del corpo cellulare.

Le afferenze eccitatorie dei neuroni piramidali CA1 sono diffuse su una grande estensione. Circa 5000 assoni di cellule piramidali CA3, compresi quelli della via delle collaterali di Schaffer, vanno a convergere su singoli neuroni CA1. Le collaterali di Schaffer formano sinapsi a tutti i livelli dell'albero dendritico delle cellule CA1, sia in prossimità del corpo cellulare che in posizioni più distanti da questo (Figura 4.15). Le connessioni formate dalle collaterali di Schaffer vengono dette *en passant* in quanto gli assoni CA3 continuano il loro decorso attraverso lo strato radiato facendo sinapsi con i dendriti di molti altri neuroni piramidali CA1.

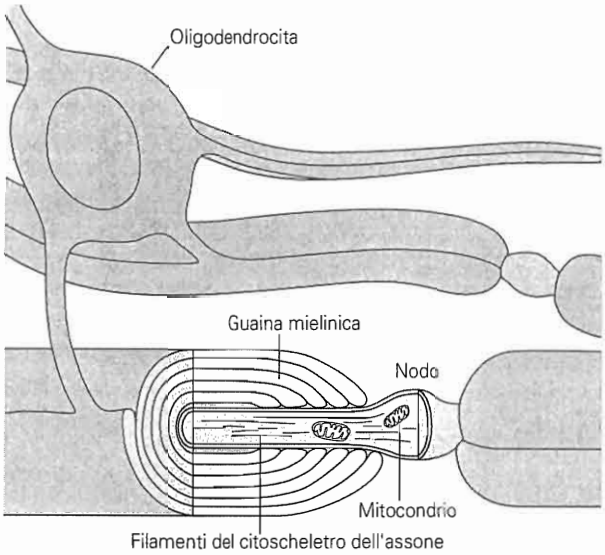
La maggior parte delle sinapsi sono localizzate su spine dendritiche. Nella maggior parte del sistema nervoso

Figura 4.16 Le spine presenti sui dendriti delle cellule piramidali della regione CA1 hanno forma diversa.
A sinistra: La figura rappresenta una ricostruzione tridimensionale, ottenuta da immagini elettromicroscopiche di sezioni in serie, di un breve tratto di dendrite di una cellula piramidale adulta; risulta evidente la varietà delle forme che possono assumere le diverse spine dendritiche. (Da Harris e Stevens, 1989.) A destra: Tre microfotografie che illustrano i particolari peculiari di diverse spine dendritiche. A. Spina dendritica sottile dell'ippocampo di un ratto di 15 giorni di età. La densità postsinaptica del contatto è riconoscibile come la superficie recettiva ispessita (freccia chiara) in contatto con la terminazione dell'assone presinaptico, nel quale spicca un gruppo di vescicole rotondeggianti chiare. B. Le spine tronche con evidenti densità postsinaptiche (freccia chiara) sono poche e di piccole dimensioni nell'ippocampo degli animali adulti. Esse sono invece grandi e predominanti nel cervello degli animali immaturi (non presenti in figura). C. Le spine fungiformi posseggono una larga espansione terminale. Questo tipo di spine comincia a comparire negli animali di 15 giorni di età, come quello rappresentato in figura. In queste spine il reticolo endoplasmatico forma cisterne piatte, talvolta con aspetto frastagliato (bd). La densità postsinaptica del contatto è indicata dalla freccia chiara. (Da Harris e collaboratori, 1992.)

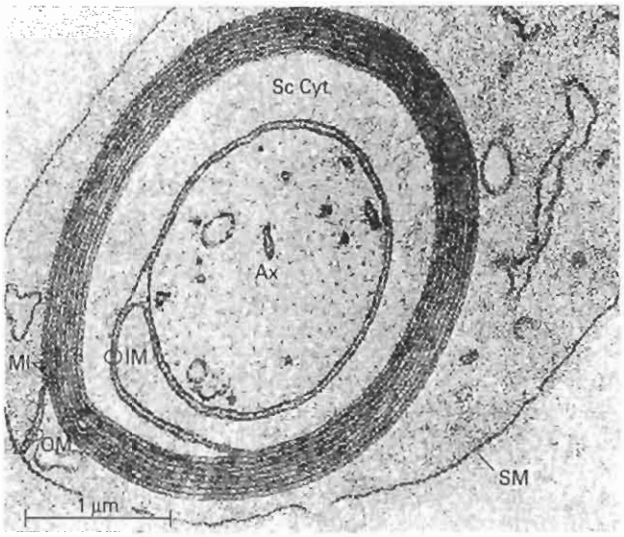
le spine posseggono due tipi di afferenze, una eccitatoria e l'altra inibitoria. Nel campo CA1, tuttavia, le spine delle cellule piramidali hanno una sola sinapsi eccitatoria. Esistono quattro tipi principali di spine: sottili, fungiformi, ramificate e tronche (Figura 4.16). Il collo ristretto delle spine ostacola i processi di diffusione fra la testa della spina e il resto del dendrite. La spina può fungere pertanto da compartimento biochimico separato. Come vedremo in seguito, questo tipo di compartimentazione può rivestire grande importanza in quanto è in grado di modificare l'efficacia delle connessioni sinaptiche nel corso dei processi di apprendimento e di memorizzazione.

 ISBN 88-408-1256-3

A Mielinizzazione nel sistema nervoso centrale



B Mielinizzazione nel sistema nervoso periferico



C Sviluppo della guaina mielinica nel sistema nervoso periferico

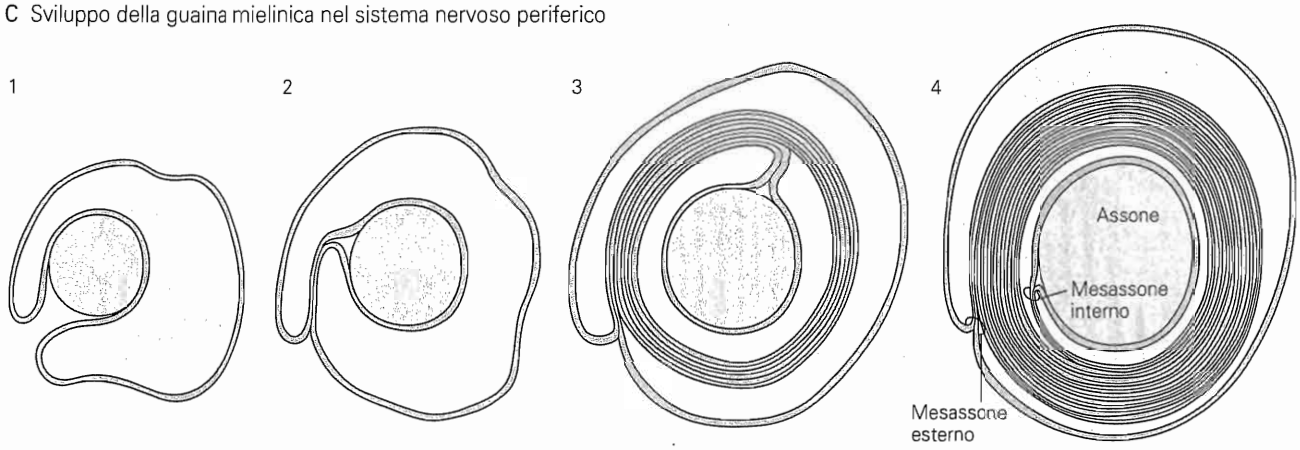


Figura 4.17 Sia i neuroni del sistema nervoso centrale che quelli del sistema nervoso periferico sono isolati da una guaina mielinica. A. Un assone del sistema nervoso centrale riceve la guaina mielinica da un oligodendrocita. (Modificata, da Bunge, 1968.) B. Micrografia al microscopio elettronico della sezione trasversa di un assone (Ax) del nervo sciatico di Topo. Le lamelle a spirale della guaina mielinica (MI) prendono origine da una struttura detta mesassone interno (IM; indicato con un cerchio). La guaina a spirale è ancora in via di sviluppo e si può osservare come essa nasca dalla membrana esterna (SM) della cellula di Schwann che è in continuità con il mesassone esterno (OM; indicato con un cerchio). In prossimità dell'assone, la cellula di Schwann contiene ancora del citoplasma (Sc Cyt). Al termine del processo di mielinizzazione il citoplasma della cellula di Schwann viene spremuto fuori dalla cellula e la guaina diviene compatta. (Da Dyck e collaboratori, 1984.) C. Una fibra nervosa periferica viene mielinizzata da una cellula di Schwann. (Modificata, da Williams e collaboratori, 1989.)

Le cellule gliali formano un involucro isolante di mielina attorno ai tronchi assonali che convogliano i messaggi nervosi

I processi deputati a condurre i messaggi generati sia dai neuroni sensitivi che da quelli motori sono avvolti da mielina lungo la maggior parte del loro decorso (v. Figura 4.11). La mielina, essendo un isolante, aumenta la velocità con cui vengono trasmessi i segnali nervosi e la sua presenza costituisce pertanto un fattore critico per l'esecuzione di movimenti riflessi rapidi come il riflesso patellare. La guaina mielinica è disposta in ripetuti strati bimolecolari lipidici intercalati da strati di proteine (Figura 4.17). L'analisi biochimica dimostra che la mielina ha una composizione simile a quella delle membrane plasmatiche ed è composta per il 70% da lipidi, per il 30% da proteine e contiene concentrazioni elevate di colesterolo e di fosfolipidi.

Sia la regolarità della struttura della mielina che la sua composizione biochimica sono conseguenze del modo con cui essa si forma a partire dalla membrana plasmatica. Nel corso dello sviluppo del sistema nervoso periferico, prima che abbiano inizio i processi di mielinizzazione, gli assoni dei nervi sensitivi decorrono, nei nervi periferici, in una doccia formata da una schiera di cellule gliali dette cellule di Schwann. Queste cellule sono disposte in fila lungo l'assone, con interruzioni, fra l'una e l'altra, che diverranno poi i nodi di Ranvier. La membrana cellulare esterna delle cellule di Schwann va a disporsi attorno ad un unico assone, formando una struttura a doppia membrana o *mesassone*, che si allunga e si avvolge a spirale, in strati concentrici successivi, attorno

Scheda 4.1

Le alterazioni delle proteine della mielina ostacolano la conduzione dei messaggi nervosi

Poiché i normali processi della conduzione degli impulsi nervosi dipendono dalle proprietà isolanti della guaina mielinica che avvolge l'assone, un'alterazione della mielina può determinare la comparsa di gravi disturbi delle funzioni motorie e sensitive. Sia nel sistema nervoso centrale che in quello periferico, la mielina contiene un'importante classe di proteine, le proteine basiche della mielina (MBP), che svolgono una funzione essenziale rendendo compatta la mielina stessa. Conosciamo almeno sette di queste proteine, correlate fra loro, che vengono prodotte da un unico gene *mbp* per rimaneggiamento alternativo dell'RNA.

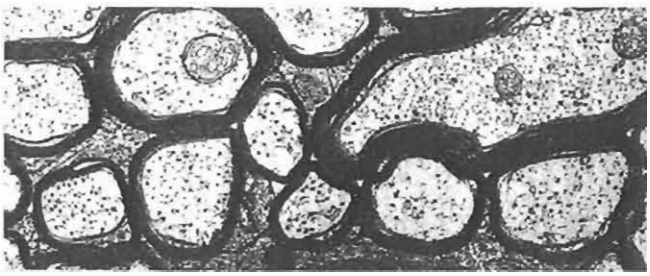
Le proteine basiche della mielina sono in grado di risvegliare una forte risposta immunitaria. Iniettate negli animali queste proteine determinano la comparsa di una encefalomielite allergica sperimentale, caratterizzata da focolai infiammatori locali e da processi distruttivi delle guaine mieliniche (*demielinizzazione*) nel sistema nervoso centrale. Questa malattia sperimentale è stata impiegata come modello di studio della sclerosi multipla che è una malattia demielinizzante piuttosto diffusa nell'Uomo. Poiché la demielinizzazione rallenta la velocità di conduzione del potenziale d'azione, sia negli assoni che nei dendriti, la sclerosi multipla e altre forme demielinizzanti (come, per esempio, la sindrome di Guillain-Barré) possono avere gravissime conseguenze sulla funzione dei circuiti nervosi cerebrali e del midollo spinale (v. Capitolo 35).

Molte forme morbose che interessano la mielina, compresi alcuni modelli animali di malattie demielinizzanti, hanno una base genetica. I topolini *shiverer* sono portatori di una mutazione comunemente denominata *shi* (dalla parola inglese *shiver*, brivido). Questi mutanti vanno incontro a frequenti crisi di tremori e convulsioni e muoiono in giovane età. In questi topolini la mielinizzazione degli assoni del sistema nervoso centrale appare molto carente e i processi di mielinizzazione che si osservano sono anormali. Tale mutazione è dovuta alla delezione di cinque dei sei esoni del gene che codifica le proteine basiche della mielina, che nel Topo è localizzato sul cromosoma 18. La mutazione è recessiva; la malattia si manifesta soltanto negli animali che ereditano il gene alterato da entrambi i genitori. Nei topolini *shiverer* che ereditano entrambi i geni alterati la quantità di proteine basiche della mielina è ridotta a circa il 10% del normale.

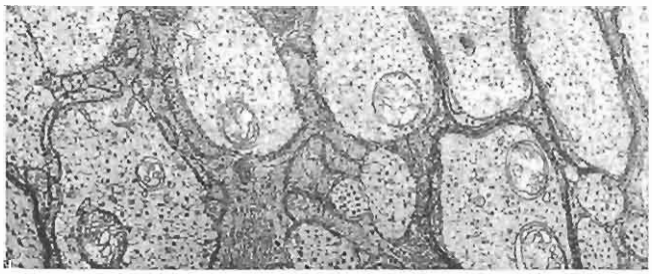
Quando si inietta il gene normale in cellule uovo fecondate di mutanti "*shi*", allo scopo di eliminare gli effetti della mutazione, i topolini transgenici che ne derivano esprimono il gene

A

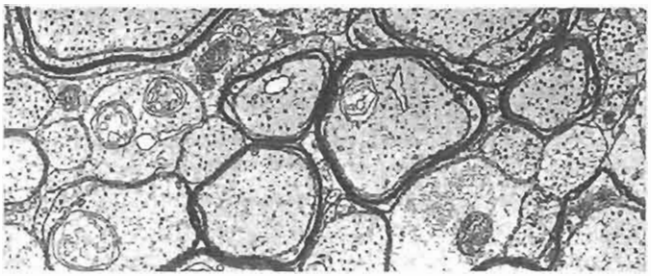
Nel topo normale la guaina mielinica è ben sviluppata



Il mutante *shiverer* ha una mielinizzazione scarsa



La transfezione di un gene normale migliora il processo di mielinizzazione



B

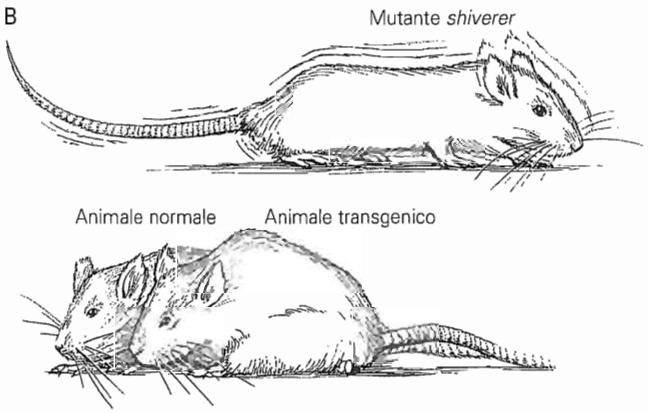


Figura 4.18 Nel Topo, un'alterazione genetica della mielinizzazione (mutante *shiverer*) può venir parzialmente guarita transfettando il gene normale che codifica la proteina basica della mielina.
A. L'immagine elettromicroscopica dimostra lo stato della mielinizzazione del nervo ottico di un animale normale, di un mutante *shiverer* e di un mutante transfettato con il gene della proteina basica della mielina. (Da Beachhead e collaboratori, 1987.)
B. Nel mutante *shiverer* il processo di mielinizzazione è incompleto. Di conseguenza, l'animale presenta una postura alterata e paresi. L'iniezione del gene normale nell'uovo fecondato di un mutante migliora la mielinizzazione. Un animale normale e un mutante *shiverer* transfettato sono praticamente indistinguibili.

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 4.1

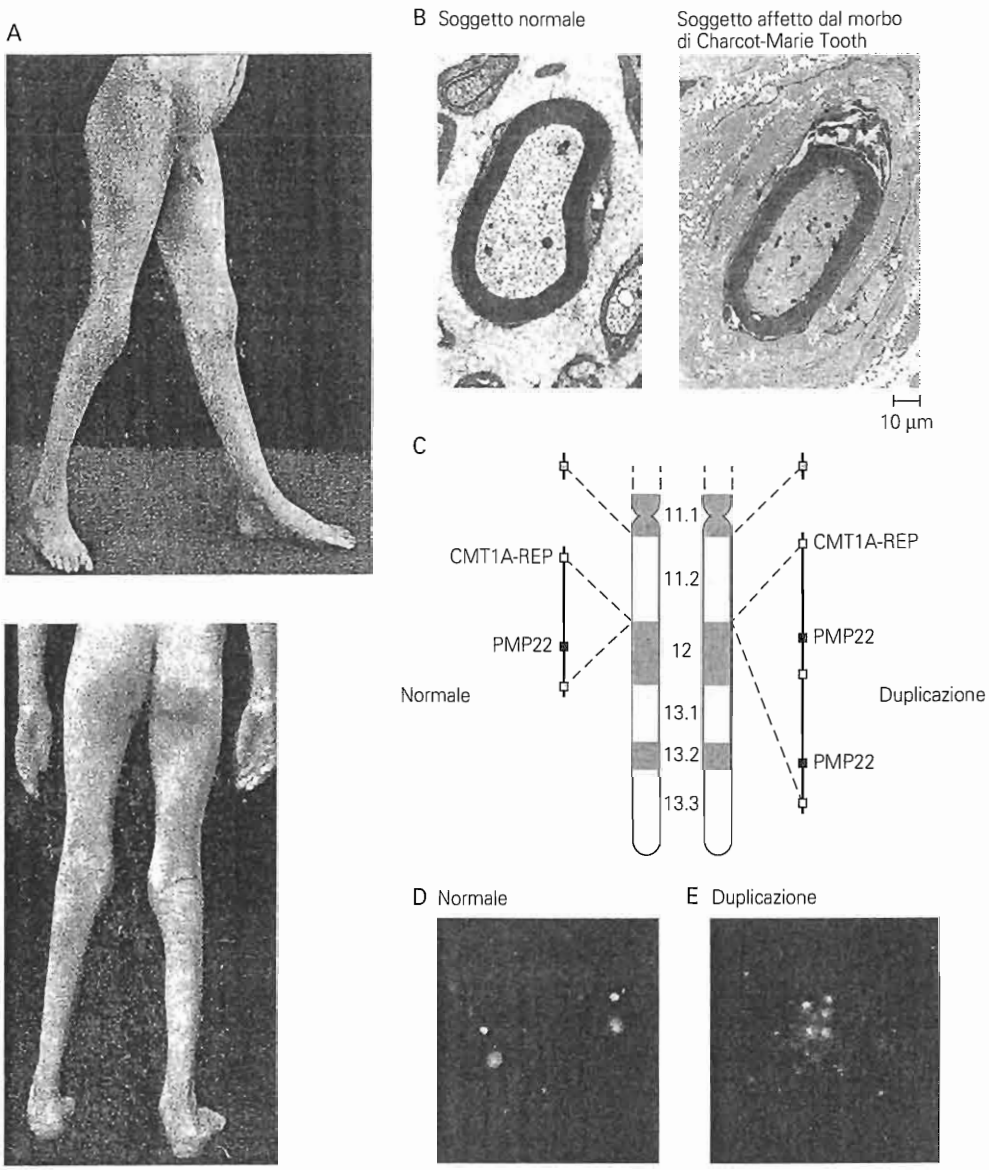


Figura 4.19 La malattia di Charcot-Marie-Tooth (tipo 1A) dipende dagli effetti provocati dalla presenza di un gene in dosi eccessive.
A. Un paziente affetto dalla malattia di Charcot-Marie-Tooth presenta disturbi del cammino e deformità degli arti inferiori (dalla descrizione originale di Charcot della malattia, 1886).
B. Biopsie del nervo surale di un soggetto normale (da A.P. Hays, Columbia University) e di un paziente affetto dalla malattia di Charcot-Marie-Tooth (da Lupski e Garcia, 1993).
C. L'alterazione dei processi di mielinizzazione che si osserva nella malattia di Charcot-Marie-Tooth dipende dall'aumentata produzione della proteina PMP22 della mielina periferica. Tale aumento è determinato dalla duplicazione di un tratto di 1,5 megabasi di DNA del braccio corto del cromosoma 17 fra 17p11,2-p12. Il gene PMP22 è fiancheggiato da due sequenze ripetute simili, come si può osservare nella rappresentazione di un cromosoma 17 normale. I soggetti normali posseggono due cromosomi normali. Nei pazienti affetti dalla malattia, il processo di duplicazione del DNA determina la comparsa di due geni PMP22 attivi, fiancheggiati da due sequenze ripetute. Le zone normali e quelle che sono andate incontro a duplicazione sono rappresentate nel diagramma ingrandito, indicato dalle linee tratteggiate. (Si pensa che la presenza delle due sequenze ripetute sia stata la causa prima della duplicazione divenuta poi ereditaria. È probabile che la presenza ai lati del gene di due sequenze simili, omologhe a un elemento transponibile, faccia aumentare la frequenza dei *crossing-over* asimmetrici in questa regione del cromosoma 17, in quanto tali sequenze ripetute aumentano la probabilità di un cattivo appaiamento dei cromosomi paterni e materni nell'uovo fecondato).
D-E. Una duplicazione di 30 megabasi non viene messa in luce esaminando i cromosomi al microscopio luce con i metodi comuni. È possibile tuttavia ottenere la prova microscopica dell'avvenuta duplicazione mediante ibridazione *in situ*, in luce fluorescente. Con tale tecnica il gene PMP22 viene messo in evidenza con una sonda costituita da un oligonucleotide marcato col colorante Rosso Texas. Per l'ibridazione *in situ*, nello stesso campione, si usa una sonda costituita da un oligonucleotide marcato con fluoresceina, che è un colorante fluorescente in verde che ibridizza con il DNA della regione 11,2 (indicata con la macchia verde più vicina al centromero). Il nucleo di un soggetto normale (D) presenta una coppia di cromosomi, ciascuno dei quali presenta un sito rosso (il gene PMP22) per ogni sito verde. Nel nucleo di un paziente affetto dalla malattia (E) si può osservare un sito rosso supplementare, il che sta ad indicare che uno dei cromosomi ha un gene PMP22 mentre l'altro ne ha due.

normale ma riescono a produrre soltanto il 20% della quantità normale di proteine basiche della mielina. Ciò non ostante, i processi di mielinizzazione del sistema nervoso centrale di questi topi transgenici migliorano notevolmente; i tremori sono più rari, le convulsioni scompaiono e il periodo di sopravvivenza ritorna normale (Figura 4.18).

Sia nel sistema nervoso centrale che in quello periferico la mielina contiene anche una particolare proteina detta glicoproteina associata alla mielina (MAG). MAG appartiene ad una superfamiglia di proteine, imparentate con le immunoglobuline, che comprende numerose e importanti proteine delle superfici cellulari (come, per esempio, il complesso primario di istocompatibilità, gli antigeni di superficie delle cellule T, l'NCAM o molecola che favorisce l'adesione fra cellule nervose) che si ritiene abbiano la funzione di permettere il riconoscimento reciproco fra cellula e cellula. MAG viene espressa precocemente dalle cellule di Schwann nel corso dei processi periferici di mielinizzazione e diviene infine uno dei componenti della mielina matura (compatta). Questa proteina è localizzata principalmente sulla faccia interna della guaina mielinica, a immediato contatto con l'assone. La sua espressione precoce, la sua localizzazione subcellulare e la sua somiglianza strutturale con altre proteine deputate al riconoscimento delle superfici suggeriscono che MAG sia una molecola di adesione e che rivesta un ruolo importante nelle fasi iniziali del processo di mielinizzazione. Un unico gene produce due diverse isoforme di MAG per rimaneggiamento alternativo dell'RNA.

Nel sistema nervoso centrale, più della metà di tutte le proteine della mielina è costituita da un particolare proteolipide, PLP, che possiede cinque domini intramembranosi. I proteolipidi differiscono dalle lipoproteine in quanto sono insolubili in acqua. I proteolipidi sono solubili soltanto nei solventi organici in quanto tutta la molecola di queste sostanze è caratterizzata dalla presenza di lunghe catene di acidi grassi legati in modo covalente con residui aminoacidici. Le lipoproteine, al contrario, sono complessi non covalenti di grassi e proteine con una struttura tale che consente alla parte proteica della molecola di trasportare in soluzione, nel sangue, la componente lipidica.

Nell'Uomo e in altri animali sono note molte mutazioni del proteolipide PLP (per esempio, il Topo *jimpy* [delicato]). Nell'Uomo la malattia di Pelizaeus-Merzbacher, che è una forma morbosa eterogenea legata al cromosoma X, dipende da una mutazione di PLP. Quasi tutte queste mutazioni riguardano un dominio intramembranoso della molecola; gli animali mutanti posseggono quantità ridotte della proteina mutata, vanno incontro a processi di ipomielinizzazione e i loro oligodendrociti degenerano presto e vengono a morte. Tali osservazioni suggeriscono che il proteolipide sia in relazione con i processi che rendono compatta la struttura della mielina.

La proteina più importante della mielina periferica matura è la proteina zero (MPZ o P_0). Tale proteina possiede un tratto di catena che attraversa da parte a parte la membrana plasmatica della cellula di Schwann. P_0 ha inoltre un dominio intracellulare di carattere basico e, analogamente alla glicoproteina associata alla mielina, appartiene alla superfamiglia delle immunoglobuline. La parte extracellulare glicosilata della proteina contiene un dominio immunoglobulinico e funge da proteina omofilica di adesione durante il processo di spiralizzazione e di compattamento della mielina; essa interagisce infatti con identici domini presenti sulla superficie del foglietto di membrana immediatamente contiguo. I topolini nei quali la proteina P_0 è stata eliminata con procedimenti di ingegneria genetica presentano una coordinazione motoria ridotta, tremori e talvolta convulsioni.

Le esperienze fatte con il Topo mutante *trembler* hanno permesso di identificare la proteina 22 della mielina periferica (PMP22). Questa proteina della cellula di Schwann attraversa quattro volte la membrana ed è un componente normale della mielina compatta. La PMP22 mutata differisce da quella normale per un solo residuo aminoacidico. Nell'Uomo, un gene del cromosoma 17 codifica una proteina simile.

Dalla mutazione del gene PMP22 del cromosoma 17 derivano numerose neuropatie periferiche ereditarie; una di queste, la malattia di Charcot-Marie-Tooth, è dovuta alla duplicazione del DNA di questo gene (Figura 4.19). La malattia di Charcot-Marie-Tooth è la neuropatia periferica ereditaria più comune ed è caratterizzata da paresi muscolare progressiva, da velocità di conduzione dei tronchi nervosi periferici particolarmente ridotta e dall'alternarsi di cicli di demielinizzazione e rimielinizzazione. Poiché entrambi i geni duplicati sono attivi, la malattia dipende dalla *aumentata* produzione di PMP22 (un aumento che, in termini di dosaggio genico, può raggiungere le due-tre volte) piuttosto che da una diminuzione della proteina mutata.

UNIVERSITÀ DI NAPOLI FEDERICO II
BIBLIOTECA CENTRALE
FACOLTÀ DI SCIENZE M.F.N.

 ISBN 88-408-1256-3

all'assone stesso (Figura 4.17C). Durante questo processo di avvolgimento, il citoplasma della cellula di Schwann viene spremuto all'esterno mentre le superfici delle membrane a contatto finiscono con il condensarsi nelle compatte lamelle della guaina mielinica definitiva.

Nel nervo femorale, nel quale decorrono sia le fibre sensitive che quelle motrici che costituiscono il substrato anatomico del riflesso da stiramento, l'assone di una fibra afferente primaria è lungo circa 0,5 m, mentre le distanze internodali sono di 1-1,5 mm; si può calcolare perciò che lungo l'assone di una fibra afferente primaria vi siano circa 300-500 nodi di Ranvier fra il muscolo della coscia e il ganglio delle radici dorsali, dove sta la sua cellula d'origine. Poiché ogni tratto internodale è formato da una sola cellula di Schwann, circa 500 sono le cellule di Schwann che prendono parte al processo di mielinizzazione dell'assone di una fibra sensitiva.

Nel sistema nervoso centrale il processo di mielinizzazione della branca centrale delle cellule dei gangli delle radici dorsali e degli assoni dei motoneuroni presenta alcune differenze rispetto a quello del sistema nervoso periferico, in quanto la cellula gliale che elabora la mielina è un *oligodendrocita* che, in generale, avvolge con la propria guaina i processi di numerosi assoni. Le cellule di Schwann e gli oligodendrociti differiscono sia per origine embriologica che per proprietà biochimiche. Nel sistema nervoso periferico l'espressione dei geni che codificano la mielina da parte delle cellule di Schwann viene regolata dal contatto fra assone e cellula di Schwann. Al contrario, nel sistema nervoso centrale, l'espressione dei geni della mielina da parte degli oligodendrociti sembra dipendere dalla presenza degli astrociti, che sono l'altra grande famiglia di cellule gliali.

L'alterazione di singole parti specializzate dei neuroni può determinare l'insorgenza di malattie specifiche. In particolare, la demielinizzazione degli assoni provoca la comparsa di gravi alterazioni delle funzioni sensitive e motorie. Perciò, la comprensione dei processi biochimici su cui si fonda la mielinizzazione permette di acquisire una conoscenza approfondita dei fondamenti di particolari malattie neurologiche (Scheda 4.1).

Una visione d'insieme

Le cellule nervose sono caratterizzate dalla presenza di quattro compartimenti distinti: i dendriti, che ricevono i messaggi da altri neuroni; il corpo cellulare, che contiene il DNA che codifica le proteine del neurone e il complesso apparato necessario per la loro sintesi; l'assone, che si proietta, anche su lunghe distanze, verso le cellule bersaglio (per esempio, altre cellule nervose o muscolari); e le terminazioni nervose dalle quali vengono liberati neurotrasmettitori, a livello delle sinapsi stabilite con i neuroni bersaglio.

In questo capitolo è stata illustrata l'architettura cellulare unitaria sopra accennata mediante la descrizione di tre tipi di neuroni. Sebbene tutte le cellule descritte si conformino al piano cellulare di fondo, ciascuna di esse presenta alcune peculiari differenze. In primo luogo, e in maniera più evidente, queste differenze riguardano la loro diversa localizzazione nel sistema nervoso periferico o centrale, nel midollo spinale o nell'encefalo. Le cellule descritte differiscono altresì per la diversa localizzazione delle afferenze sinaptiche e per il tipo di cellula bersaglio verso la quale proiettano. Esse differiscono infine per la forma e le dimensioni del corpo cellulare, per la distribuzione del loro albero dendritico, per il numero delle ramificazioni assonali che presentano e per il diverso grado di mielinizzazione. Dal punto di vista biochimico le maggiori differenze riguardano il tipo di neurotrasmettitore e, come vedremo in seguito, la natura di molti altri costituenti cellulari (per esempio degli enzimi che sintetizzano i diversi neurotrasmettitori, delle pompe che scambiano ioni o ricatturano i neurotrasmettitori e dei recettori che trasducono i diversi stimoli di natura fisica o biochimica).

Il significato funzionale di molte di queste differenze è assolutamente chiaro. Per esempio, il neurone sensitivo di un ganglio delle radici dorsali deve estendere uno dei suoi processi verso il sistema nervoso periferico, come deve fare del pari il motoneurone spinale. È anche evidente perché il motoneurone debba avere un albero dendritico assai più complesso di quello del neurone sensitivo. Anche la più semplice attività riflessa necessita della piena coordinazione fra le afferenze, siano esse eccitatorie o inibitorie, necessarie per regolare l'attività delle diverse unità motrici, mentre il movimento volontario ha bisogno di una integrazione ancora maggiore in quanto implica l'intervento di afferenze di origine cerebrale.

Un po' meno chiaro, ma comprensibile nel contesto delle attività elettrofisiologiche svolte da particolari neuroni, può risultare il significato funzionale di alcune altre caratteristiche morfologiche. Così, per esempio, il gran numero di dendriti e di branche assonali dei neuroni piramidali deve essere messo in relazione con l'elevata complessità delle analisi cui sono sottoposte le informazioni nel sistema nervoso centrale.

James H. Schwartz
Gary L. Westbrook

LETTURE SCELTE

Baldissera F, Hultborn H, Illert M. 1981. Integration in spinal neuronal systems. In: VB Brooks (ed). *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts*. Sect. 1, *The Nervous System*. Vol. 2, *Motor Control*, pp. 509–595. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Burke RE. 1990. Spinal cord: ventral horn. In: GM Shepherd (ed). *The Synaptic Organization of the Brain*, 3rd ed., pp. 88–132. New York: Oxford University Press.

Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF (eds). 1993. *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders.

Lemke G. 1992. Myelin and myelination. In: Z Hall (ed). *An Introduction to Molecular Neurobiology*, pp. 281–312. Sunderland, MA: Sinauer.

Peters A, Palay SL, Webster H deF. 1991. *The Fine Structure of the Nervous System: Neurons and Their Supporting Cells*, 3rd ed. New York: Oxford Univ. Press.

Rothwell J. 1994. *Control of Human Voluntary Movement*, 2nd ed. London: Chapman & Hall.

Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff PB (eds). 1999. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven.

BIBLIOGRAFIA

Amaral DG, Ishizuka N, Claiborne B. 1990. Neurons, numbers and the hippocampal network. Prog Brain Res 83:1–11.

Amaral DG. 1993. Emerging principles of intrinsic hippocampal organization. Curr Opin Neurobiol 3:225–229.

Bershadsky AD, Vasiliev JM. 1988. *Cytoskeleton*. New York: Plenum.

Boyd IA, Smith RS. 1984. The muscle spindle. In: PJ Dyck, PK Thomas, EH Lambert, R Bunge (eds). *Peripheral Neuropathy*, 2nd ed., 1:171–202. Philadelphia: Saunders.

Brown AG, Fyffe RE. 1981. Direct observations on the contacts made between Ia afferent fibres and α-motoneurones in the cat's lumbosacral spinal cord. J Physiol (Lond) 313:121–140.

Brown AG, Fyffe REW. 1984. *Intracellular Staining of Mammalian Neurones*. London: Academic.

Bunge RP. 1968. Glial cells and the central myelin sheath. Physiol Rev 48:197–251.

Burke RE. 1981. Motor units: anatomy, physiology, and functional organization. In: VB Brooks (ed). *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts*. Sect. 1, *The Nervous System*. Vol. 2, *Motor Control*, pp. 345–422. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Burke RE, Dum RP, Fleshman JW, Glenn LL, Lev-Tov A, O'Donovan MJ, Pinter MJ. 1982. An HRP study of the relation between cell size and motor unit type in cat ankle extensor motoneurons. J Comp Neurol 209:17–28.

Cameron PL, Sudhof TC, Jahn R, De Camilli P. 1991. Colocalization of synaptophysin with transferrin receptors: implications for synaptic vesicle biogenesis. J Cell Biol 115:151–164.

Charcot J-M, Marie P. 1886. Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive, souvent familiale, débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. Rev Med 6:97–138.

Conradi S. 1969. Ultrastructure and distribution of neuronal and glial elements on the motoneuron surface in the lumbosacral spinal cord of the adult cat. Acta Physiol Scand 332:5–48 (Suppl.).

De Camilli P, Moretti M, Donini SD, Walter U, Lohmann SM. 1986. Heterogeneous distribution of the cAMP receptor protein RII in the nervous system: evidence for its intracellular accumulation on microtubules, microtubule-organizing centers, and in the area of the Golgi complex. J Cell Biol 103:189–203.

Dogiel AS. 1908. *Der Bau der Spinalganglien des Menschen und der Säugetiere*. Jena: Fischer.

Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R (eds). 1984. *Peripheral Neuropathy*, 2nd ed. Vols. 1, 2. Philadelphia: Saunders.

Gulyas AI, Miles R, Hájos N, Freund TF. 1993. Precision and variability in postsynaptic target selection of inhibitory cells in the hippocampal CA3 region. Eur J Neurosci 5:1729–1751.

Harris KM, Stevens JK. 1989. Dendritic spines of CA1 pyramidal cells in the rat hippocampus: serial electron microscopy with reference to their biophysical characteristics. J Neurosci 9:2982–2997.

Harris KM, Jensen FE, Tsao B. 1992. Three-dimensional structure of dendritic spines and synapses in rat hippocampus (CA1) at postnatal day 15 and adult ages: implications for the maturation of synaptic physiology and long-term potentiation. J Neurosci 12:2685–2705.

Ishizuka N, Weber J, Amaral DG. 1990. Organization of intrahippocampal projections originating from CA3 pyramidal cells in the rat. J Comp Neurol 295:580–623.

Lemke G. 1988. Unwrapping the genes of myelin. Neuron 1:535–543.

Lemke G. 1993. The molecular genetics of myelination: an update. Glia 7:263–271.

Lorente de Nó R. 1934. Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system. J Psychol Neurol 46:113–177.

Lupski JR, Garcia CA. 1992. Molecular genetics and neuropathology of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Brain Pathol 2:337–349.

Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, Pentao L, Guzzetta V, Trask BJ, Saucedo-Cardenas O, Barker DF, Killian JM, Garcia CA, Chakravarti A, Patel PI. 1991. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Cell 66:219–232.

Ramón y Cajal S. [1901] 1988. Studies on the human cerebral cortex. IV. Structure of the olfactory cerebral cortex of man and mammals. In: J DeFelipe, EG Jones (eds, transl). *Cajál on the Cerebral Cortex*, pp. 289–362. New York: Oxford Univ. Press.

Ramón y Cajal S. [1909] 1995. *Histology of the Nervous System of Man and Vertebrates*. N Swanson, LW Swanson (transl). Vols. 1, 2. New York: Oxford Univ. Press.

Readhead C, Popko B, Takahashi N, Shine HD, Saavedra RA, Sidman RL, Hood L. 1987. Expression of a myelin basic protein gene in transgenic Shiverer mice: correction of the dysmyelinating phenotype. Cell 48:703–712.

Roa BB, Lupski JR. 1994. Molecular genetics of Charcot-Marie-Tooth neuropathy. Adv Human Genet 22:117–152.

Sorra KE, Harris KM. 1993. Occurrence and three-dimensional structure of multiple synapses between individual radiatum axons and their target pyramidal cells in hippocampal area CA1. J Neurosci 13:3736–3748.

Ulfhake B, Kellerth J-O. 1981. A quantitative light microscopic study of the dendrites of cat spinal α-motoneurons after intracellular staining with horseradish peroxidase. J Comp Neurol 202:571–583.

Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH (eds). 1989. *Gray's Anatomy*, 37th ed, pp. 859–919. Edinburgh: Churchill Livingstone.

5 Sintesi, dislocazione intracellulare e rimaneggiamento delle proteine del neurone

- **La maggior parte delle proteine vengono sintetizzate nel corpo cellulare**
- **Le proteine possono venir modificate durante o dopo la loro sintesi**
- **Alcune proteine sintetizzate nel citosol vengono poi assunte attivamente dal nucleo, dai mitocondri e dai perossisomi**
- **Le proteine secretorie, dell'apparato vacuolare e della membrana plasmatica vengono sintetizzate e rimaneggiate nel reticolo endoplasmatico**
- **Le proteine secretorie vanno incontro ad ulteriori rimaneggiamenti nell'apparato del Golgi e vengono poi trasportate in altre regioni del neurone**

  Sia i componenti delle membrane superficiali che sostanze di origine extracellulare possono venir assunte dalla cellula per endocitosi
- **Le proteine ed alcuni organuli intracellulari vengono trasportati lungo i processi assonali**

  Il trasporto assonale rapido convoglia gli organuli membranosi

  Il trasporto assonale lento convoglia le proteine del citosol e gli elementi del citoscheletro
- **Una visione d'insieme**

Nella maggior parte dei neuroni il corpo cellulare rappresenta la stazione di arrivo di importanti segnali sinaptici. Come abbiamo visto nel capitolo precedente, il corpo cellulare è situato in prossimità della zona d'innesco del neurone dove i segnali inibitori esercitano la loro massima efficacia. Tuttavia, in alcuni neuroni, come per esempio nei neuroni sensitivi dei gangli delle radici dorsali, il corpo cellulare è del tutto sprovvisto di contatti sinaptici. Quale potrebbe essere allora la funzione del corpo cellulare se si eccettua quella di essere sede di afferenze postsinaptiche?

Verso la metà del secolo diciannovesimo, August Waller emise un'ipotesi atta a rispondere a questo tipo di problema. Waller procedeva al taglio delle diverse radici e nervi che entrano ed escono dal midollo spinale e osservava quali erano le fibre che andavano incontro a degenerazione in seguito a questo tipo di intervento sperimentale. Dal tipo di degenerazioni osservate Waller arrivò alla conclusione che la struttura che mantiene in vita gli assoni che prendono origine dalle cellule dei gangli delle radici dorsali è il loro corpo cellulare. In una lettura tenuta nel 1861 alla Royal Institution of Great Britain, Waller ebbe a dire "La cellula nervosa rappresenta per la propria fibra nervosa ciò che una fonte rappresenta per il rivoletto che ne sgorga: *essa è la sede della sua energia nutritiva*". Tale nutrimento è in gran parte rappresentato dalle sue proteine.

Quasi tutte le macromolecole del neurone vengono sintetizzate nel corpo cellulare a partire dagli mRNA di origine nucleare. Siccome il corpo cellulare non è che una delle quattro zone funzionali costitutive del neurone e poiché gli assoni e le loro terminazioni si spingono spesso a grandi distanze dal corpo cellulare, i meccanismi di trasporto devono essere fattori particolarmente critici per il corretto funzionamento dei neuroni. In questo capitolo prenderemo in esame i processi di sintesi delle proteine neuronali e i diversi meccanismi che assicurano la loro corretta distribuzione ai singoli organuli membranosi e ai diversi compartimenti funzionali del neurone.

La maggior parte delle proteine vengono sintetizzate nel corpo cellulare

La maggior parte delle macromolecole vengono elaborate nel corpo cellulare e nella parte prossimale dell'albero dendritico. L'informazione relativa alla sintesi delle proteine è codificata a livello del DNA contenuto nel nucleo della cellula. Come abbiamo visto nel Capitolo 3, tutti i nuclei contengono la medesima informazione genetica e tale informazione viene trasmessa dalla cellula madre alla cellula figlia nel corso dei processi di divisione cellulare. Tuttavia, ogni singola cellula trascrive solo una parte definita di tutta questa informazione genetica dando origine

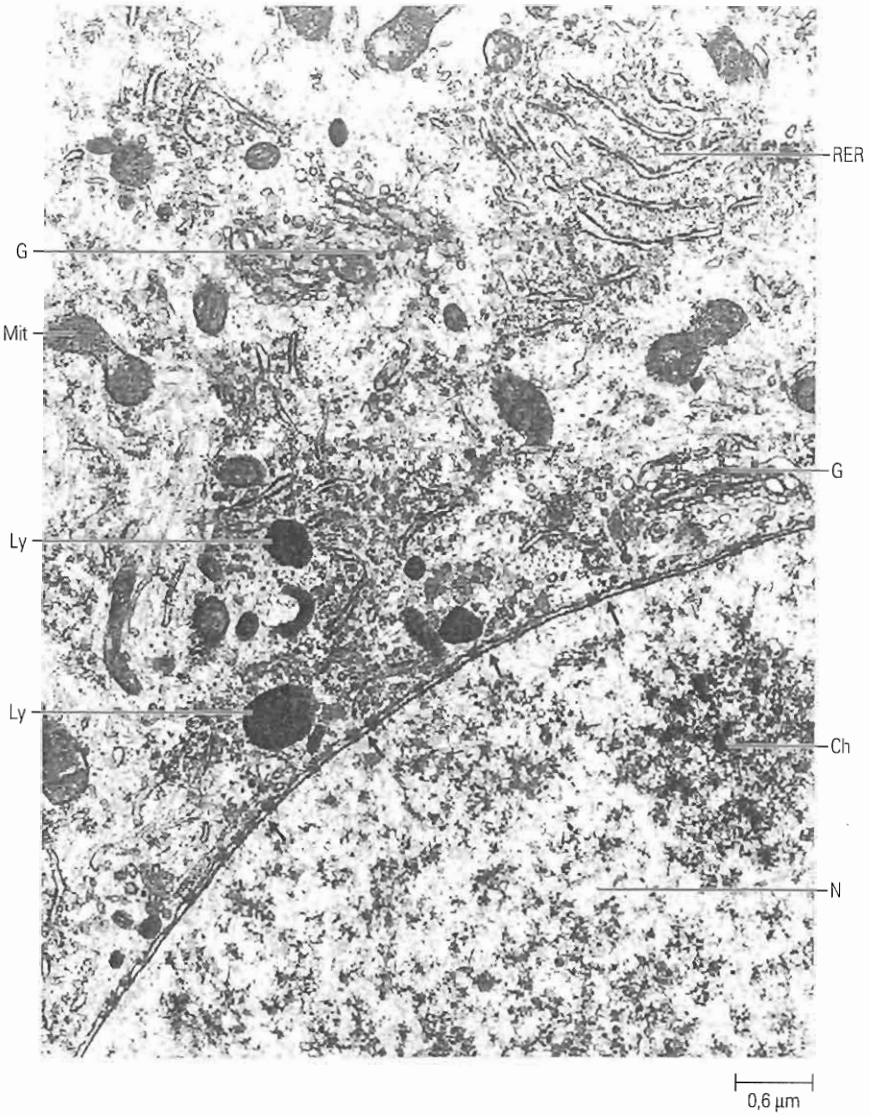


Figura 5.1 La microfotografia mostra alcuni dei componenti di un motoneurone spinale che prendono parte alla sintesi delle macromolecole cellulari. Il nucleo (N) contiene masse di cromatina (Ch) ed è circondato da una membrana nucleare a due strati che contiene parecchi pori (frecce). Gli mRNA lasciano il nucleo attraverso i pori e si attaccano a ribosomi che possono restare liberi nel citoplasma o attaccarsi alla membrana del reticolo endoplasmatico ruvido (RER). Le proteine regolatrici sintetizzate nel citoplasma entrano nel nucleo attraverso i pori. Si possono osservare diversi componenti dell'apparato del Golgi (G). Nel citoplasma sono anche presenti lisosomi (Ly) e mitocondri (Mit). (Da Peters e collaboratori, 1991.)

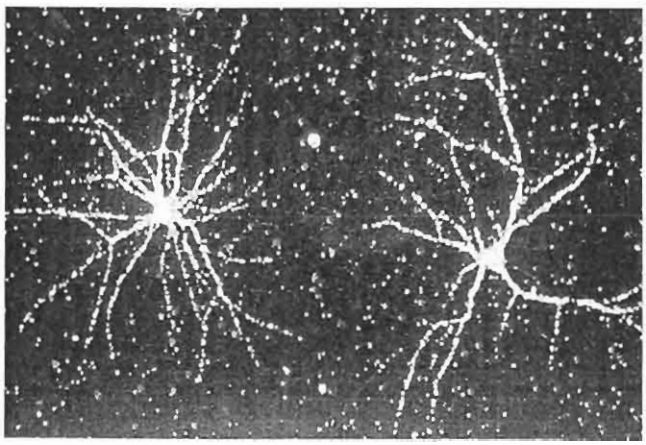
ai relativi mRNA e, in ultima analisi, alle relative proteine. La natura del corredo proteico espresso da ciascuna cellula viene determinata da particolari proteine leganti del DNA (o fattori di trascrizione). Tali fattori vengono sintetizzati nel citosol e passano poi nel nucleo attraversando i pori della membrana nucleare (Figura 5.1).

Il sistema nervoso esprime una quantità dell'informazione genetica codificata nel DNA assai maggiore di quella espressa da qualsiasi altro organo. Si ritiene che possano venir espresse circa 200.000 diverse sequenze di mRNA, vale a dire una quantità da 10 a 20 volte maggiore di quella che proviene dal rene o dal fegato. In buona parte, questa varietà di espressione è giustificata dal fatto che il sistema nervoso possiede una gamma di tipi cellulari molto maggiore di quella presente negli altri organi corporei che, in generale, sono, da questo punto di vista, molto più omogenei. Molti neurobiologi ritengono, tuttavia, che anche ciascuna delle 10^{11} cellule da cui è composto il sistema nervoso sia in grado di esprimere una quantità di informazione genetica assai maggiore di quella che può venir espressa da una singola cellula renale o da un epatocita.

Nei neuroni adulti le mitosi sono cessate e i cromosomi non vanno perciò incontro a duplicazione e funzionano soltanto per quanto attiene l'espressione genica. Nei neuroni, inoltre, la trascrizione dei geni è un processo continuo e molto attivo; la struttura dei cromosomi non è quindi compatta ma relativamente deconvoluta. Per tale ragione il contenuto nucleare, osservato al microscopio elettronico, assume un aspetto relativamente amorfo. I nucleoli, dove viene trascritto l'RNA ribosomale, sono ben evidenti, come è assai comune osservare nelle cellule in cui la sintesi proteica procede a ritmo sostenuto. Le molecole precursori dell'RNA vengono trascritte e rimaneggiate nel nucleo fino a dare origine all'mRNA maturo. I ribosomi di nuova sintesi e gli mRNA lasciano poi il nucleo attraverso i pori della membrana.

Sebbene la maggior parte dell'informazione genetica necessaria per la sintesi delle proteine sia codificata nel nucleo della cellula, una piccola parte è anche presente nel DNA circolare presente all'interno dei mitocondri. Il genoma mitocondriale dell'Uomo codifica informazioni relative agli RNA di trasferimento (tRNA) e all'RNA ribosomale (rRNA), diverse da quelle codificate nel resto della cellula; esso codifica anche l'informazione che riguarda alcune proteine mitocondriali. La restante parte delle proteine del mitocondrio viene codificata dai geni dei cromosomi nucleari, sintetizzata su ribosomi citoplasmatici e trasportata infine all'interno del mitocondrio.

 ISBN 88-408-1256-3



A

B

0,17 µm

Figura 5.2 I ribosomi sono presenti nel corpo cellulare e in tutto l'albero dendritico ma sono assenti negli assoni.
A. Questa autoradiografia di neuroni di ippocampo mantenuti in colture a bassa densità mostra la distribuzione dell'RNA ribosomale (rRNA) messo in evidenza mediante *ibridazione in situ*. La microfotografia è stata presa a bassa illuminazione di campo e la luce viene riflessa dai granuli d'argento che appaiono come macchie luminose. I granuli d'argento sono particolarmente concentrati sui corpi cellulari e sui dendriti, mentre non v'è marcatura apprezzabile sugli assoni che si intersecano fra i dendriti.
B. Nei dendriti i poliribosomi sono localizzati selettivamente sotto i siti postsinaptici. In generale, nei neuroni forniti di spine dendritiche si osservano gruppi di poliribosomi in prossimità delle giunzioni fra le spine e i tronchi dendritici principali (freccia). Questa microfotografia al microscopio elettronico mette in evidenza una sinapsi del giro dentato dell'ippocampo localizzata su una spina fungiforme. (S = testa della spina; T = terminazione presinaptica; Den = tronco principale del dendrite che contiene un mitocondrio allungato). Si noti l'assenza di poliribosomi nelle altre parti del tronco dendritico. × 60.000. (Per concessione di O. Steward, Università della Virginia.)

La sintesi proteica ha luogo esclusivamente nel corpo cellulare e nei dendriti. Le proteine dell'assone vengono tradotte principalmente nel corpo cellulare e nella parte prossimale dei dendriti. Un certo grado di traduzione delle proteine ha, tuttavia, luogo nei dendriti ed è resa possibile da meccanismi di trasporto attivo di ribosomi e di mRNA nei dendriti stessi, e particolarmente nelle spine dendritiche (Figura 5.2).

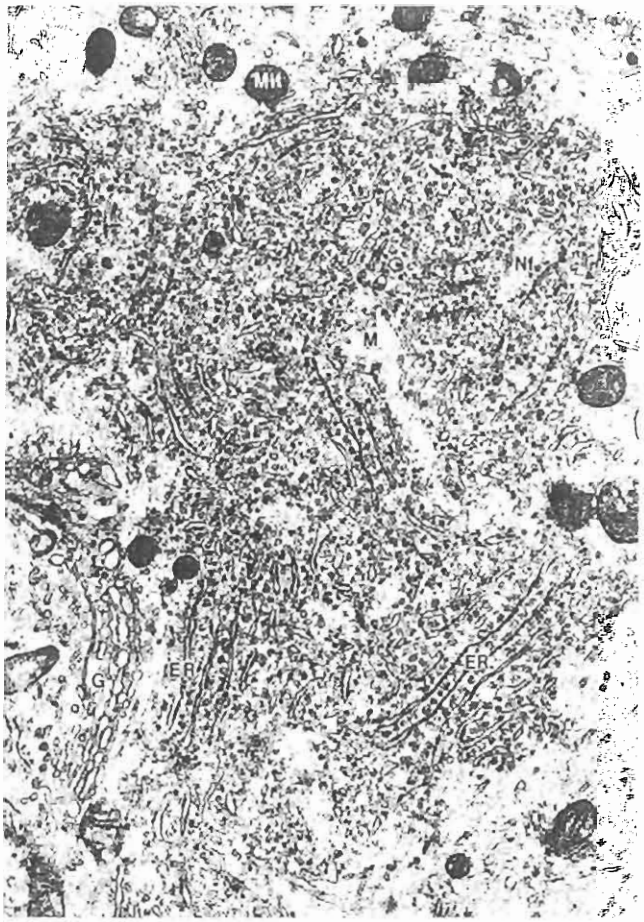
La sintesi di tutte le proteine prende inizio nel citosol, dove le molecole dell'mRNA si associano a ribosomi liberi, generalmente collegati dalle molecole dell'mRNA stesso, in piccoli gruppi detti *polisomi* (v. Figure 5.3, 5.4 e 5.5). La destinazione finale delle proteine sintetizzate è codificata dalla loro sequenza aminoacidica. La maggior parte delle proteine sintetizzate resta nel citosol. Le proteine del citosol comprendono due dei principali gruppi di proteine del neurone: gli elementi fibrillari che costituiscono il citoscheletro (Capitolo 4) e numerosi enzimi che catalizzano le reazioni metaboliche della cellula.

La traduzione dell'mRNA in proteine prende inizio all'estremità 5′ dell'mRNA che codifica l'N-terminale della proteina e procede quindi, codone dopo codone, finchè la molecola non è completa. Gli aminoacidi presenti all'N-terminale o anche alcuni altri presenti all'interno delle sequenze della molecola, possono rivestire funzioni particolari. Così, per esempio, talune sequenze possono fungere da segnale e, a seconda del tipo di sequenza, predispongono la proteina a venir trasportata all'interno dei mitocondri o dei perossisomi. Certe particolari sequenze della molecola, come, per esempio, i segnali di localizzazione nucleare, indirizzano la proteina a varcare i pori della membrana del nucleo e a localizzarsi quindi nel nucleoplasma. Altre sequenze fanno sì che la proteina vada incontro a modificazioni chimiche post-traduzionali che possono indirizzare la proteina così modificata verso la membrana plasmatica. Esempi di questo tipo di modificazioni sono rappresentati dalla palmitoilazione e dall'isoprenilazione che ancorano le proteine al foglietto interno del plasmalemma. Un'altra modificazione post-traduzionale, l'ubiquitinilazione, indirizza la proteina verso la sua degradazione. (Di queste modificazioni si parlerà fra poco, in questo stesso capitolo.)

I polisomi portatori di catene polipeptidiche nascenti e destinate a divenire proteine secretorie o proteine della membrana cellulare esterna e dell'apparato vacuolare si attaccano al reticolo endoplasmatico attraverso una sequenza segnale presente all'N-terminale. Tale associazione conferisce al reticolo endoplasmatico, visto al microscopio elettronico, quell'aspetto irregolare che ha permesso di definirlo come reticolo endoplasmatico *ruvido*[1].

1. L'RNA ribosomale del reticolo endoplasmatico ruvido prende intensamente i coloranti istologici basici (blu di toluidina, cresil violetto e blu di metilene) Visto al microscopio luce, tale materiale prende il nome di *zolle di Nissl*, dal nome dell'istologo che descrisse per primo le variazioni dell'intensità e della distribuzione della colorazione che si osservano nei neuroni dopo il taglio dell'assone. Queste modificazioni sono la spia delle modificazioni della sintesi proteica che hanno luogo nei neuroni lesi o in via di rigenerazione e verranno descritte nel Capitolo 55.

Motoneurone del midollo spinale



Cellula di un ganglio delle radici dorsali (neurone sensitivo)

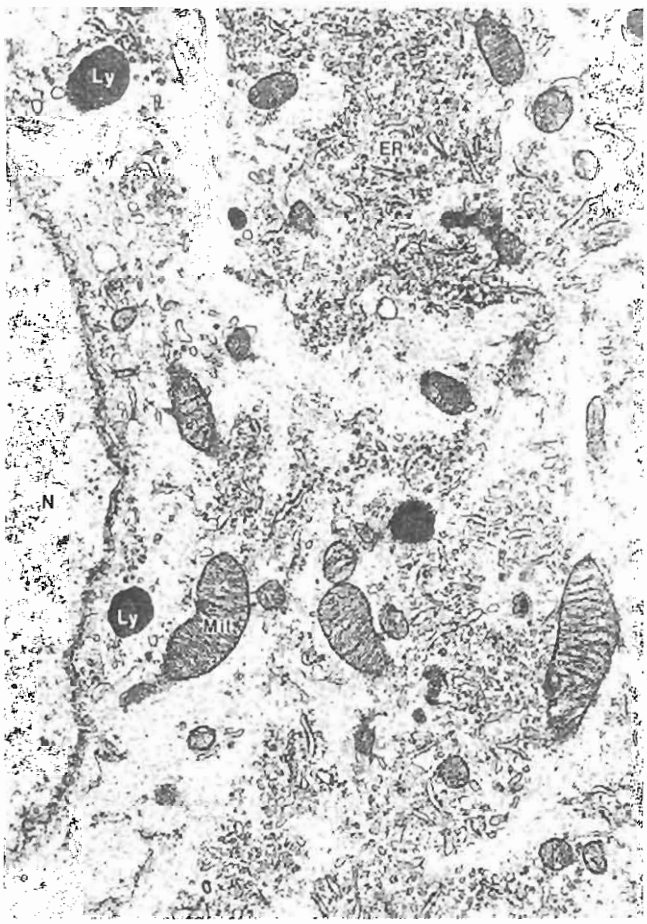


Figura 5.3 In queste microfotografie, prese al microscopio elettronico, sono messi in evidenza gli organuli del corpo cellulare da cui dipende la sintesi e il rimaneggiamento delle proteine. L'RNA messaggero attraversa la membrana a due strati che circonda il nucleo (N) ed entra nel citoplasma dove viene tradotto in proteine. I polisomi liberi sono aggregazioni lineari di ribosomi, attaccati a un solo mRNA, e sintetizzano le proteine del citoplasma e le proteine destinate a far parte dei mitocondri (Mit) e dei perossisomi. Le proteine del reticolo endoplasmatico si formano dopo che i polisomi si sono attaccati alla membrana del reticolo endoplasmatico stesso (ER). Sia il motoneurone (a sinistra) che il neurone sensitivo (a destra) posseggono organuli simili. Nella zona del motoneurone illustrata in figura si possono osservare alcune membrane dell'apparato del Golgi (G), nel quale le proteine di membrana e quelle secretorie vengono ulteriormente elaborate. Alcune proteine di nuova sintesi lasciano l'apparato del Golgi racchiuse in vescicole che si muovono lungo l'assone, per trasporto assonale rapido, verso le sinapsi; altre proteine di membrana vengono incorporate nei lisosomi (Ly) e in altri organuli membranosi. L'apparato vacuolare comprende la membrana del nucleo, il reticolo endoplasmatico, il complesso del Golgi, il sistema lisosomale e diversi tipi di vescicole di trasporto. Componenti del citoscheletro del neurone vanno a costituire i microtubuli (M) e i neurofilamenti (Nf). (Da Peters e collaboratori, 1991.)

Queste proteine vengono traslocate attraverso la membrana del reticolo endoplasmatico mentre è ancora in corso la loro sintesi. Tutte le altre proteine vengono sintetizzate su ribosomi liberi.

La funzione di una proteina non è dovuta soltanto alla sua sequenza aminoacidica ma anche alla sua struttura secondaria e terziaria, vale a dire alla particolare disposizione spaziale che assumono le sue catene polipeptidiche. L'informazione relativa alla sua disposizione spaziale è codificata nella sequenza aminoacidica stessa ma non è detto che il processo che mette capo a tale disposizione sia sempre un evento spontaneo. Per molte proteine la disposizione sterica delle catene è un processo catalizzato da interazioni con gli *chaperoni*, che sono altre proteine che si legano a regioni esposte e non strutturate dei polipeptidi di nuova sintesi. (Due chaperoni comuni sono le proteine dello shock termico, hsp70 e hsp60). Il legame con gli chaperoni impedisce il ripiegamento delle catene finché non si rendono disponibili particolari domini proteici che rendono possibile la disposizione sterica più opportuna. Al termine di questo processo gli chaperoni si staccano dal polipeptide con un meccanismo che richiede energia.

Le proteine possono venir modificate durante o dopo la loro sintesi

Le proteine possono andare incontro a parecchi tipi di modificazioni sotto l'azione di enzimi del citosol che agiscono sia nel corso della loro sintesi (modificazioni cotraduzionali) che in seguito (modificazioni post-tradu-

 ISBN 88-408-1256-3

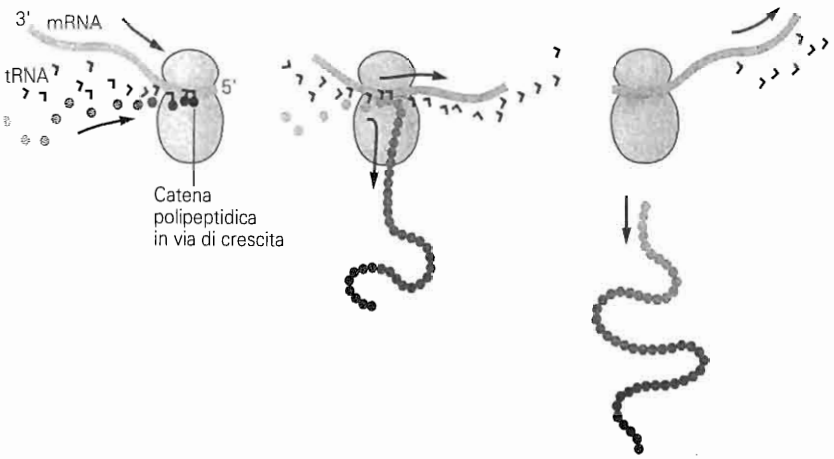
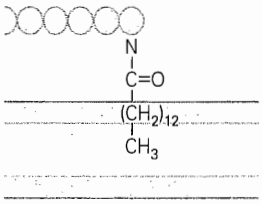
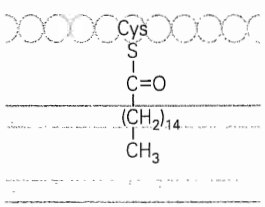


Figura 5.4 La sintesi proteica sui ribosomi. La traduzione prende inizio all'estremità 5' dell'RNA messaggero. I legami peptidici si formano fra la catena polipeptidica in via di formazione e un aminoacil-tRNA. Il tRNA allinea i residui aminoacidici (cerchietti color porpora) lungo il ribosoma e funge da adattatore legando il proprio codone all'mRNA. La catena polipeptidica nascente, sulla quale l'ultimo residuo (aminoacilico) resta legato all'mRNA tramite il proprio tRNA, si scava un solco lungo il ribosoma. Quando si forma un legame, il tRNA dell'ultimo residuo della catena viene allontanato e l'mRNA si muove verso la sua estremità 5' (verso destra, nella figura).

zionali). Una modificazione co-traduzionale molto diffusa è la N-acilazione che consiste nel trasferimento di un gruppo acilico all'N-terminale della catena polipeptidica in via di sintesi. Circa l'80% delle proteine cellulari sono acilate. Un esempio funzionalmente molto importante di acilazione avviene mediante l'inserimento di un miristile (residuo dell'acido grasso saturo a 14 atomi di carbonio), in quanto la proteina così modificata può associarsi ad una membrana mediante la catena lipidica:



Nelle proteine N-miristilate il primo aminoacido, che è la metionina, viene rimosso e l'aminoacido successivo diviene il nuovo N-terminale della catena in via di crescita. Mentre la catena sta allungandosi, al nuovo N-terminale viene trasferito enzimaticamente il gruppo acilico. Le proteine N-miristilate, nelle quali il nuovo residuo aminoacidico dell'N-terminale è costituito da un residuo di glicina, comprendono: la piccola GTP-asi Arf; la subunità α di alcune proteine G trimeriche (le GTP-asi G_i e G_o); la subunità catalitica della protein-chinasi AMPc-dipendente; e la calcineurina che è una delle principali proteinfosfatasi calcio-dipendenti (v. Capitolo 13). Anche altri acidi grassi e, in particolare l'acido palmitico (insaturo a 16 atomi di carbonio) possono venir coniugati ai gruppi sulfidrilici della cisteina presenti all'interno della catena proteica:



Anche la tioacilazione àncora le proteine al foglietto citosolico delle membrane. Questo tipo di modificazione avviene, per esempio: nell'enzima GAD che sintetizza il GABA; nelle proteine t-SNARE e SNAP-25 che facilitano la fusione delle vescicole con le membrane plasmatiche; nella proteina GAP-43 associata ai processi di crescita, della quale sono particolarmente ricchi gli assoni in via di crescita (coni di accrescimento), che si lega sia alla calmodulina che all'actina; e in alcune subunità α delle proteine G trimeriche. Processi di acilazione si osservano anche nei domini citosolici delle proteine intrinseche di membrana.

Un'altra modificazione post-traduzionale importante per l'ancoraggio delle proteine al lato citosolico delle membrane è l'isoprenilazione. L'isoprenilazione si verifica subito dopo il completamento della sintesi proteica e comporta una serie di passaggi enzimatici che producono la tioacilazione del gruppo sulfidrilico di una cisteina del C-terminale proteico da parte di uno o due residui idrofobici di poli-isoprenili a lunga catena (farnesile, a 15 atomi di carbonio, o geranil-geranile, a 20 atomi di carbonio). Una farnesilazione ha luogo sulla Ras GTP-asi mentre una geranil-geranilazione ha luogo sulle GTP-asi Rab che hanno una funzione importante nelle reazioni connesse ai processi di trasporto delle vescicole. Queste proteine fanno la spola fra il citosol e le membrane. Quando si presentano solubili nel citosol, esse si associano ad altre proteine che mascherano il gruppo di geranil-geranile in una sacca idrofobica.

Alcune modificazioni post-traduzionali sono prontamente reversibili e vengono pertanto impiegate per regolare transitoriamente la funzione di una proteina. La più importante di queste modificazioni è la fosforilazione del gruppo idrossilico della serina, della treonina o della tirosina da parte delle protein-chinasi. La defosforilazione è catalizzata dalle protein-fosfatasi. (Queste reazioni saranno trattate nel Capitolo 13). Come accade per tutte le modificazioni post-traduzionali, i siti che devono essere fosforilati vengono identificati da una particolare sequenza di aminoacidi disposti attorno al residuo che deve venir modificato. La fosforilazione può far variare le proprietà di una proteina (p. es., può variare la sua attività enzimatica o possono cambiare le sue capacità di interazione) ed è con ogni probabilità uno dei meccanismi più diffusi per

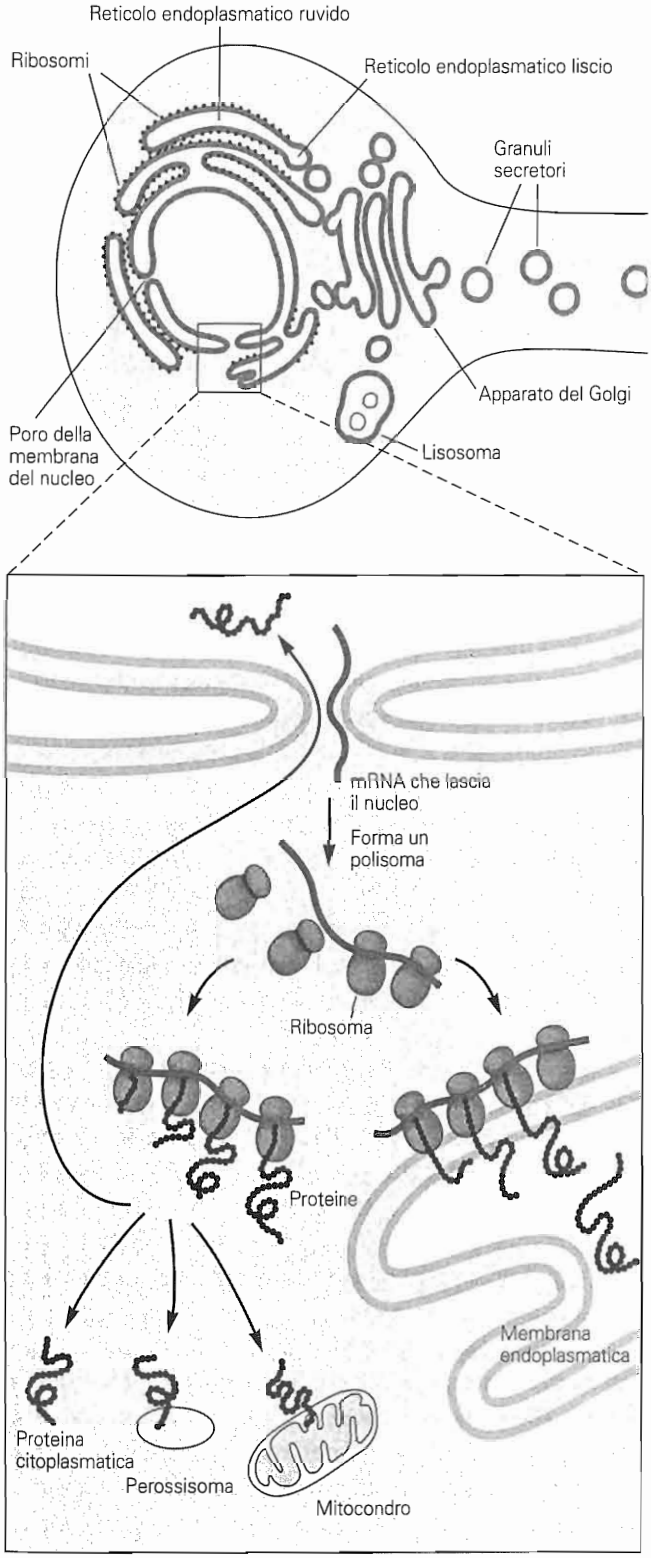
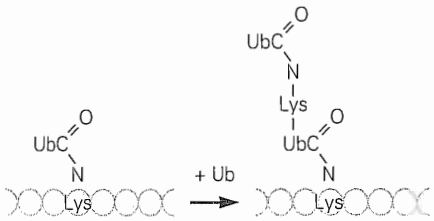


Figura 5.5 I polisomi liberi e legati alle membrane traducono mRNA che codificano proteine destinate a localizzarsi in zone molto diverse del neurone. Gli RNA messaggeri trascritti dal DNA genomico nel nucleo del neurone escono dai pori della membrana (vedi lo schema ingrandito nella figura, in alto) e si attaccano ai ribosomi formando polisomi.

modificare un processo fisiologico in maniera reversibile. Per esempio, reazioni di fosforilazione-defosforilazione proteica sono alla base della cinetica dei canali ionici, dell'attività dei fattori di trascrizione, della polimerizzazione-depolimerizzazione del citoscheletro e dell'attività di molti enzimi.

Un'altra importante modificazione post-traduzionale è costituita dall'aggiunta di ubiquitina, che è una proteina di 76 aminoacidi molto ben conservata attraverso l'evoluzione naturale, all'ε-aminogruppo di residui di lisina presenti all'interno delle molecole proteiche:



La coniugazione con ubiquitina richiede energia fornita dall'ATP. All'ε-aminogruppo dei residui di lisina presenti nel monomero di ubiquitina già inserito possono successivamente venir legati ulteriori monomeri di ubiquitina. L'aggiunta ad una proteina di queste catene di multi-ubiquitina indirizza la proteina stessa verso la sua degradazione da parte di un proteosoma, che è un complesso di grandi dimensioni caratterizzato dalla presenza di numerose subunità di proteasi diverse. Questa via ATP-ubiquitina-proteosoma è presente in ogni parte del neurone (dendriti, corpo cellulare, assone e terminazioni nervose) e rappresenta un meccanismo selettivo e controllato di degradazione delle proteine del citosol. Fino ad oggi si pensava che il processo di proteolisi dovesse riguardare in primo luogo proteine grezze, denaturate o invecchiate. Prove recenti dimostrano al contrario che la proteolisi mediata dall'ubiquitina riveste notevole importanza in numerosi processi neuronali, compresi quelli relativi alla sinaptogenesi e all'immagazzinamento a lungo termine di tracce di memoria.

Alcune proteine sintetizzate nel citosol vengono poi assunte attivamente dal nucleo, dai mitocondri e dai perossisomi

Le proteine del nucleo e dei perossisomi, analogamente alle proteine mitocondriali codificate nel nucleo cellulare, si formano su polisomi liberi del citosol e raggiungono la loro sede definitiva soltanto dopo il completamento della loro sintesi. Il trasporto nel nucleo si effettua attraverso i pori della membrana nucleare e non comporta quindi il loro trasporto attraverso una membrana. Sebbene il citosol e il nucleoplasma siano teoricamente in continuità, i pori nucleari impediscono una libera circolazione di sostanze fra i due compartimenti.

I pori nucleari permettono soltanto il passaggio di sostanze di dimensioni inferiori ai 10 nm. La maggior parte delle proteine che partecipano ai processi di trascrizione del DNA (come la DNA polimerasi) e di elaborazione dell'RNA (polimerasi ed enzimi di rimaneggiamento) hanno massa molecolare assai maggiore e non possono pertanto spostarsi passivamente attraverso i pori. L'assunzione di queste proteine da parte del nucleo dipende

 ISBN 88-408-1256-3

perciò dalla presenza nelle sequenze aminoacidiche di segnali relativi alla loro localizzazione nucleare. Per le proteine che devono ritornare nel citosol saranno anche necessari segnali che permettano la loro fuoriuscita dal nucleo. I movimenti delle proteine attraverso i pori nucleari richiedono anche energia fornita dall'ATP.

Le proteine che vengono sintetizzate nel citosol e che debbono venir dislocate nei mitocondri e nei perossisomi devono attraversare un doppio strato fosfolipidico. Pertanto, a differenza dalle proteine del nucleo, che vengono trasferite dopo aver assunto la conformazione sterica definitiva, questi polipeptidi vengono trasportati negli organuli di destinazione immediatamente dopo la loro sintesi e acquisiscono la loro struttura finale solo dopo il loro trasporto. Il segnale relativo all'ingresso di queste proteine nei mitocondri è rappresentato da una sequenza aminoacidica N-terminale della lunghezza di 20-80 residui, che forma un'elica amfipatica, vale a dire una struttura elicoidale che su una faccia possiede una serie di residui basici caricati positivamente (idrofilici) e sulla faccia opposta residui non polari (idrofobici).

L'ingresso delle proteine ha luogo a livello di siti particolari dove i foglietti interno ed esterno delle membrane mitocondriali entrano in contatto, permettendo in tal modo l'ingresso diretto delle proteine nella matrice mitocondriale. I movimenti delle catene polipeptidiche attraverso il doppio strato delle membrane del mitocondrio richiedono la presenza di chaperoni particolari sia nel citosol che all'interno del mitocondrio stesso. L'interazione con questi chaperoni determina idrolisi di ATP e una parte dell'energia che viene liberata nel corso di tali reazioni viene utilizzata per il corretto ripiegamento delle catene polipeptidiche all'interno del mitocondrio.

Le proteine secretorie, dell'apparato vacuolare e della membrana plasmatica vengono sintetizzate e rimaneggiate nel reticolo endoplasmatico

La maggior parte delle proteine destinate ad entrare a far parte delle membrane o a divenire proteine del lume dell'apparato vacuolare, così come le proteine secretorie e le proteine del plasmalemma, attraversano le membrane del reticolo endoplasmatico mentre è ancora in corso la loro sintesi (trasferimento co-traduzionale). Come abbiamo già detto, il loro mRNA viene tradotto su polisomi attaccati alla superficie di questo organulo (v. Figura 5.5). Questi polisomi sono formati dalla stessa popolazione di ribosomi che producono le altre proteine della cellula.

La presenza di una *sequenza segnale* sul polipeptide in via di formazione determina l'attacco dei ribosomi al reticolo endoplasmatico ruvido non appena questa parte del polipeptide in via di sintesi comincia a protrudere dal ribosoma. L'attacco è mediato da un complesso macromolecolare detto *particella del segnale di riconoscimento*. Il peptide in corso di crescita attraversa il doppio strato lipidico mediante un processo energia-dipendente e si raccoglie nel lume del reticolo endoplasmatico dove, in generale, la sequenza segnale viene rimossa per idrolisi proteolitica. Il polipeptide continua a crescere al C-terminale. Se la proteina non contiene sequenze idrofobiche, il trasferimento co-transduzionale continua finché anche il C-terminale stesso non attraversa la membrana e il polipeptide di nuova sintesi non diviene una proteina libera nel lume del reticolo (Figura 5.6A).

Per altre proteine, il trasferimento co-traduzionale continua finché non viene raggiunto un segmento interno alla catena del polipeptide nascente che porta il segnale di *arresto del trasferimento*. Le sequenze di arresto del trasferimento comprendono all'incirca 20 residui aminoacidici e contengono una serie di aminoacidi idrofobici o privi di carica, seguita da numerosi residui basici; tali sequenze possono presentarsi in ogni posizione della catena polipeptidica. Ne deriva una proteina integrale di membrana con il C-terminale sul versante citoplasmatico e l'N-terminale sul lato luminale del reticolo endoplasmatico (Figura 5.6B). Se all'interno di una stessa catena polipeptidica si osserva una serie alternata di segnali di inserzione e di arresto, il prodotto è rappresentato da una proteina integrale di membrana che possiede diversi tratti di catena che attraversano la membrana da parte a parte in quanto il polipeptide ha attraversato più volte la membrana nel corso del suo processo di sintesi. Sono esempi di questi tipi di proteine intrinseche delle membrane diversi recettori dei neurotrasmettitori e dei canali ionici (v. Capitolo 6).

Analogamente al trasporto nei mitocondri, anche il trasferimento di polipeptidi nel reticolo endoplasmatico richiede energia da parte dell'ATP. Il trasferimento è in parte guidato dall'aggiunta progressiva di aminoacidi al polipeptide in via di crescita. Esso viene anche assistito da chaperoni presenti nel lume, quali il BiP, che è un omologo dell'hsp70, che trascina il polipeptide nel lume del reticolo endoplasmatico.

Alcune delle proteine sintetizzate nel reticolo endoplasmatico restano in questa struttura come proteine residenti. Altre proteine vengono invece indirizzate verso altri compartimenti dell'apparato vacuolare, verso il plasmalemma o gli spazi extracellulari mediante processi di secrezione. Nel lume del reticolo endoplasmatico le proteine vengono notevolmente modificate. Una modificazione importante consta nella formazione di legami intramolecolari disulfidici (cistina-S-S-cistina), che sono legami che non avvengono nell'ambiente riducente del citosol. La presenza di questi legami disulfidici è fondamentale per la struttura terziaria di queste proteine.

Un'altra modificazione importante è la glicosilazione, che viene effettuata sull'aminogruppo di residui di asparagina ((N-glicosilazione) e che mette capo all'aggiunta in blocco dell'intera catena di un polisaccaride complesso. Questa catena complessa viene quindi ridotta e modificata nel lume del reticolo endoplasmatico da una serie di reazioni controllate da chaperoni come la calnessina e

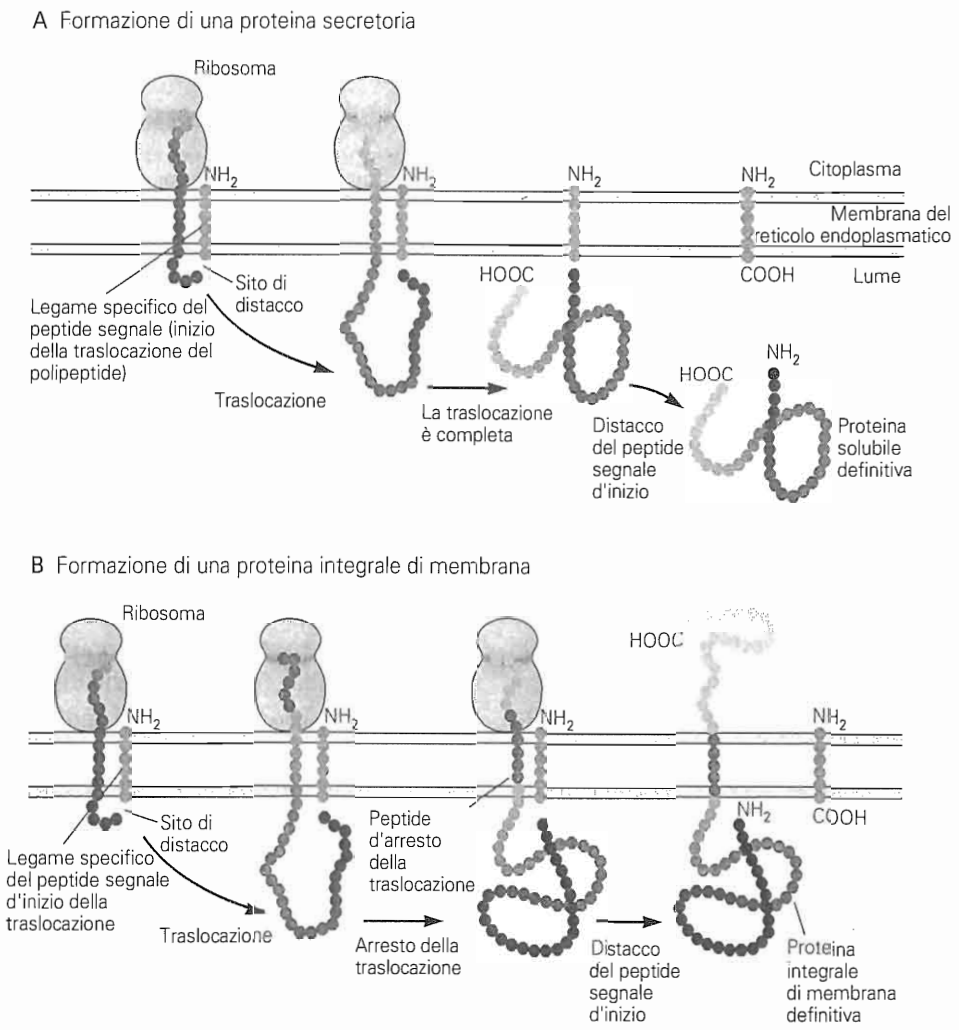


Figura 5.6 La configurazione sterica delle proteine sintetizzate nei polisomi del reticolo endoplasmatico viene perfezionata nel corso dei processi di traslocazione delle catene proteiche attraverso le membrane del reticolo stesso. Le catene di tutte queste proteine prendono inizio, all'N-terminale, con una sequenza segnale suddivisa funzionalmente in tre porzioni distinte. La prima porzione è formata da un breve segmento idrofilo, che è importante in quanto dà inizio all'inserzione, ma che non ha che un ruolo trascurabile per ciò che riguarda l'attacco del polisoma alla struttura recettiva del segnale o alla sua liberazione dalla proteina di ancoraggio che sta sulla membrana del reticolo endoplasmatico. Questo segmento di catena non viene traslocato attraverso la membrana. La seconda porzione consiste in un tratto di 8-16 residui aminoacidici idrofobi ed è essenziale per la traslocazione della proteina attraverso la membrana. Il meccanismo di traslocazione è ancora solo parzialmente conosciuto, ma probabilmente richiede che almeno una parte del segmento idrofobico assuma la struttura di un'α-elica e che un'altra parte sia sotto forma di catena lineare, in quanto un tratto comprendente otto residui aminoacidici sembra sufficentemente lungo per attraversare completamente i 3 nm che costituiscono lo spessore della membrana, se la sua struttura è lineare, mentre appare troppo corto se ha una configurazione di α-elica. Il terzo segmento consiste di un numero limitato di aminoacidi localizzati al C-terminale della sequenza segnale. Questa porzione di catena prende, in generale, inizio con un residuo di glicina o di prolina (che sono residui che interrompono le α-eliche) e sappiamo che riveste importanza nel distacco della sequenza segnale effettuato da parte del *segnale peptidasico* localizzato sul lato luminale del reticolo endoplasmatico. (Modificata, da Alberts e collaboratori, 1994.)

A. Se tutta la catena polipeptidica viene traslocata attraverso la membrana del reticolo endoplasmatico, ciò che ne risulta è una proteina secretoria. Si noti che l'N-terminale è libero in quanto la sequenza segnale viene staccata mentre il C-terminale è libero perché tutta la catena polipeptidica viene traslocata.

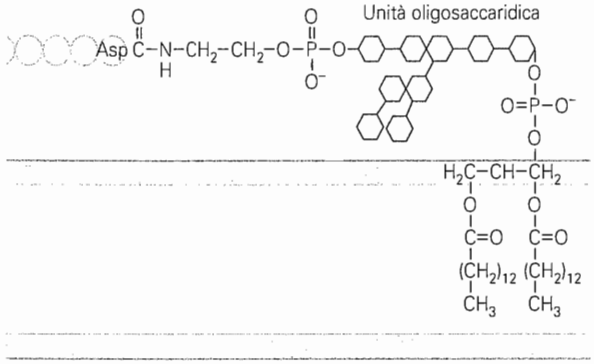
B. Se la traslocazione della catena polipeptidica è incompleta, il risultato sarà una proteina integrale della membrana. La traslocazione risulta incompleta per via della presenza di una sequenza d'arresto. Come nell'esempio illustrato in A, la sequenza segnale presente all'N-terminale viene staccata nel corso della sintesi della catena polipeptidica stessa. L'estremità del C-terminale della proteina definitiva resta nel citosol.

la calreticolina. Poiché i residui polisacaridici sono dotati di elevata specificità chimica, queste modificazioni hanno, in generale, implicazioni importanti sulle funzioni cellulari. Per esempio, le interazioni fra una cellula e l'altra che hanno luogo nel corso dello sviluppo si basano sul riconoscimento molecolare delle diverse glicoproteine presenti sulla superficie delle cellule che interagiscono. Inoltre, poiché la stessa proteina può essere legata a catene oligosaccaridiche alquanto diverse, la glicosilazione può diversificare la funzione delle singole proteine. Perciò i processi di glicosilazione finiscono con l'arricchire la gamma delle configurazioni che una proteina può assumere.

Alcune proteine del reticolo endoplasmatico ancorate alle membrane possono venir altresì coniugate a un glicolipide (glicosilfosfatidil inositolo o GPI) determinando la

 ISBN 88-408-1256-3

formazione di strutture che posseggono una coda lipidica legata al foglietto interno della membrana vacuolare:



Queste modificazioni si verificano subito dopo la sintesi e il trasporto delle proteine attraverso la membrana del reticolo endoplasmatico. Le proteine così modificate portano al C-terminale una sequenza di riconoscimento che comprende 20-30 residui aminoacidici. Nel lume del reticolo endoplasmatico queste sequenze vengono idrolizzate mettendo in evidenza un nuovo C-terminale. Questo gruppo carbossilico libero forma un legame peptidico con una fosforiletanolamina che, a sua volta, si lega al foglietto interno della membrana attraverso il residuo di un diacilglicerolo appartenente ad un inositolfosfolipide complesso. Questo tipo di ancoraggio di membrana è caratteristico di diverse proteine del foglietto esterno del plasmalemma come, per esempio, una forma di acetilcolinesterasi e la molecola di adesione delle cellule nervose (NCAM). Tali proteine sono in contatto con lo spazio extracellulare in quanto, come è stato detto nel Capitolo 4, il foglietto interno del reticolo endoplasmatico è funzionalmente continuo con quello esterno del plasmalemma.

Le proteine secretorie vanno incontro ad ulteriori rimaneggiamenti nell'apparato del Golgi e vengono poi trasportate in altre regioni del neurone

Le proteine che escono dal reticolo endoplasmatico sono convogliate verso l'apparato del Golgi in vescicole di trasporto che si distaccano dalla membrana del reticolo stesso. Nel complesso del Golgi queste proteine vengono modificate e quindi trasportate verso altre regioni intracellulari o secrete. Visto al microscopio elettronico, l'apparato del Golgi si presenta come una sequenza di cisterne appiattite, allineate e disposte in lunghi festoni (v. Figure 5.1 e 5.3), mentre osservato al microscopio luce, dopo visualizzazione mediante traccianti citochimici, appare costituito da strutture filamentose (v. Figura 4.3).

I meccanismi deputati al trasporto delle vescicole e tutti i passaggi dei processi che portano alla secrezione di sostanze o alla loro assunzione per endocitosi sono stati molto ben conservati in tutta l'evoluzione naturale che va dagli organismi unicellulari più semplici (lieviti) per arrivare alle cellule più complesse (neuroni). La genesi di vescicole di trasporto, a partire dai costituenti delle membrane, è favorita dalla formazione di rivestimenti proteici che, a livello della superficie della membrana prospiciente il citosol, si aggregano in strati che danno infine origine alle vescicole definitive. Si ritiene che il rivestimento proteico delle vescicole eserciti una duplice funzione. In primo luogo favorisce la loro estroflessione dalle membrane sotto forma di un abbozzo di vescicola. Secondariamente esso appare in grado di selezionare la composizione delle proteine che devono venir incorporate nelle vescicole. Esistono diversi tipi di rivestimenti. Il rivestimento di clatrina favorisce la deiscenza delle vescicole dal complesso del Golgi e dal plasmalemma. Due altri tipi di rivestimento, noti come COPI e COPII, accompagnano le vescicole durante il loro trasporto fra il reticolo endoplasmatico e il complesso del Golgi. Dopo la formazione definitiva di vescicole libere i rivestimenti proteici vanno rapidamente perduti. L'accumulo e la fusione delle vescicole con la membrana alla quale sono destinate viene mediata da una serie gerarchica di interazioni molecolari, la più importante delle quali sembra consistere nel reciproco riconoscimento di piccole molecole proteiche, fornite di brevi catene membranose di ancoraggio, presenti sulle superfici citosoliche delle due membrane che entrano in contatto. L'attività di queste piccole molecole proteiche, dette vSNARE (SNARE vescicolari) e tSNARE (SNARE delle membrane bersaglio), verrà trattata nel Capitolo 14 in relazione alla funzione delle vescicole nella liberazione dei neurotrasmettitori a livello delle sinapsi.

Le vescicole che derivano dal reticolo endoplasmatico arrivano alla faccia *cis* del complesso del Golgi, si fondono con le membrane delle cisterne e liberano infine il loro contenuto proteico nel lume del complesso. Si ritiene che queste proteine viaggino da una cisterna all'altra passando dalla faccia *cis* a quella *trans* del complesso del Golgi mediante una serie di passaggi connessi con i processi di trasporto delle vescicole. Ogni singolo compartimento (cisterna o gruppo di cisterne) dell'apparato del Golgi è specializzato per reazioni enzimatiche di tipo diverso. Nel lume dell'apparato del Golgi propriamente detto o a livello delle stazioni di trasporto situate nella zona immediatamente adiacente la faccia *trans* del complesso, la così detta *rete trans del Golgi*, hanno luogo numerosi tipi di modificazioni proteiche. Queste modificazioni comprendono l'addizione di nuovi oligosaccaridi all'N terminale della molecola, l'O-glicosilazione (glicosilazione di gruppi ossidrilici degli aminoacidi), la fosforilazione e la solfatazione. Tali modificazioni tendono ad aumentare la natura idrofila della proteina (modifica assai utile per le proteine secretorie), ad aumentare la loro capacità di legare altre macromolecole ed a procrastinare nel tempo la loro degradazione. Inoltre, molte proteine delle membrane e le proteine secretorie vanno incontro ad idrolisi proteolitica nella rete trans del Golgi dando origine a proteine di minori dimensioni, biologicamente attive. In conclusione, le proteine, come in una specie di linea di montaggio,

vanno incontro a modificazioni graduali prima di lasciare il complesso del Golgi a livello della sua faccia *trans*.

Le proteine, solubili o legate alle membrane, che vanno oltre il complesso del Golgi si staccano, come si è detto, dalla sua rete trans sotto forma di vescicole diverse sia per composizione molecolare che per destinazione intracellulare. L'andirivieni di queste vescicole che hanno oltrepassato l'apparato del Golgi è responsabile dei processi di secrezione e dell'approvvigionamento di macromolecole di nuova sintesi destinate alla membrana plasmatica, agli endosomi e ad altri organuli membranosi (v. Figura 4.1B).

Una classe di queste vescicole trasporta proteine del plasmalemma di nuova sintesi e proteine che vengono continuamente secrete (secrezione costitutiva). Queste vescicole si fondono con il plasmalemma in modo irregolare. Si ritiene che nei neuroni vi siano almeno due tipi diversi di queste vescicole, dei quali uno destinato ai dendriti e l'altro all'assone. Un'altra classe di vescicole, che si staccano dal complesso trans del Golgi ricoperte di un rivestimento di clatrina, apporta enzimi lisosomali agli endosomi tardivi.

Un'altra classe di vescicole trasporta proteine secretorie che vengono liberate in seguito a stimoli extracellulari (secrezione regolata). Uno di questi tipi di vescicole contiene prodotti di secrezione, in primo luogo neuroormoni di natura peptidica, ad elevata concentrazione. Queste vescicole, dette *vescicole grandi a centro denso*, a causa dell'aspetto denso che assume la loro parte centrale nelle immagini di microscopia elettronica, sono simili come funzione e come biogenesi ai granuli contenenti polipeptidi che si osservano nelle cellule endocrine. Le vescicole grandi a centro denso sono destinate principalmente agli assoni ma possono venir osservate in tutte le zone del neurone. Esse si accumulano nella zona corticale del citoplasma e sono particolarmente numerose nelle terminazioni assonali, nelle quali vanno incontro a processi di esocitosi regolati dalla concentrazione dei Ca^{2+}. Lo stimolo ottimale per la loro secrezione è rappresentato da una scarica di potenziali d'azione.

Un problema importante, che conosciamo ancora in modo incompleto, è il modo con cui le proteine che danno origine alle vescicole sinaptiche piccole a centro chiaro, responsabili della liberazione dei neurotrasmettitori, raggiungano le terminazioni assonali. Vi sono alcune prove che fanno pensare che le vescicole sinaptiche non si formino nella rete trans del Golgi ma proprio nelle terminazioni assoniche e che le proteine delle vescicole sinaptiche vengano trasportate verso gli endosomi e verso il plasmalemma delle terminazioni assoniche in membrane precursori. Nelle terminazioni, questi precursori si fonderebbero con vescicole sinaptiche preesistenti quando queste si riuniscono in endosomi nel corso dei processi di riutilizzazione delle vescicole stesse. Tali processi verranno descritti nel Capitolo 14. La liberazione dei neurotrasmettitori a basso peso molecolare custoditi all'interno delle vescicole sinaptiche ha luogo mediante processi di esocitosi regolati dall'ingresso di Ca^{2+} nelle cellule (v. Capitoli 14 e 15).

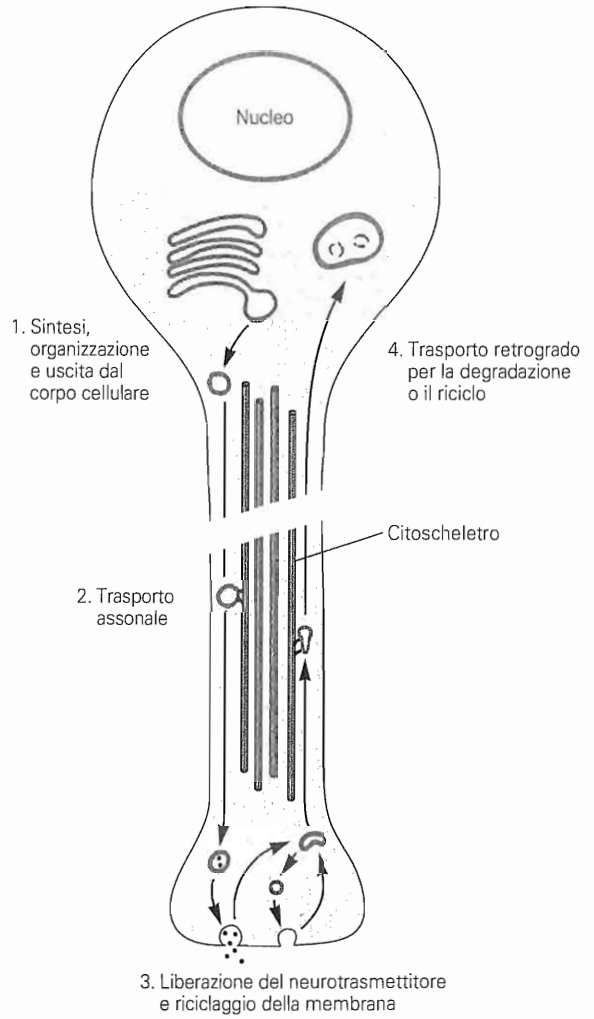


Figura 5.7 Le membrane degli organuli interessati nei processi di trasmissione sinaptica ritornano verso il corpo cellulare per venir riciclati o catabolizzati. 1. Le proteine e i lipidi degli organuli secretori vengono sintetizzati nel reticolo endoplasmatico e trasportati quindi nell'apparato del Golgi, dove si formano le vescicole grandi a centro denso (che contengono i granuli dei polipeptidi secretori) e le membrane precursori delle vescicole sinaptiche. 2. Le vescicole grandi a centro denso e le vescicole di trasporto che contengono le proteine di membrana delle vescicole sinaptiche lasciano il complesso del Golgi e viaggiano lungo l'assone con il trasporto assonale rapido. 3. Nelle terminazioni nervose le vescicole sinaptiche assumono la loro composizione definitiva e si caricano di neurotrasmettitori non peptidici. Sia le vescicole grandi a centro denso che le vescicole sinaptiche liberano il loro contenuto per esocitosi. 4. Dopo l'esocitosi, le membrane delle vescicole grandi a centro denso vengono ritrasportate nel corpo cellulare per venir riusate o catabolizzate. Le membrane delle vescicole sinaptiche vanno incontro a diversi cicli di esocitosi-endocitosi (v. Capitolo 14) e ritornano infine anch'esse verso il corpo cellulare per venir degradate definitivamente.

Sia i componenti delle membrane superficiali che sostanze di origine extracellulare possono venir assunte dalla cellula per endocitosi

Poiché i neuroni adulti hanno terminato il proprio ciclo di crescita, il trasporto di vescicole verso il plasmalemma deve essere controbilanciato da un trasporto in senso contrario dal plasmalemma verso gli organuli interni. Questo trasporto endocitico, che è essenziale per mantenere costante la struttura superficiale della membrana

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 5.1

I metodi neuroanatomici di localizzazione delle strutture nervose si basano sul trasporto assonale

L'impiego di una ricca varietà di sostanze traccianti per lo studio delle proiezioni anatomiche delle vie nervose ha rivoluzionato la neuroanatomia negli ultimi 20 anni. Prima della scoperta di queste metodiche, le proiezioni anatomiche dei neuroni venivano studiate tagliando gli assoni, lasciandoli degenerare e poi andando alla ricerca dei corpi cellulari o degli assoni alterati. Questi studi si basavano su colorazioni istochimiche difficili e spesso inattendibili.

Sappiamo oggi che le sostanze traccianti vengono distribuite in tutte le parti del neurone dai meccanismi del trasporto assonale. Di conseguenza, i neuroanatomici riescono oggi a localizzare gli assoni e le terminazioni di singoli neuroni mediante microiniezioni di coloranti, facendo esprimere dalla cellula proteine fluorescenti o andando a ricercare, con metodi autoradiografici, la localizzazione delle proteine marcate che si formano in seguito a somministrazione di aminoacidi o di zuccheri radioattivi (fucoso, aminozuccheri, precursori di glicoproteine) o quella di particolari neurotrasmettitori marcati. Analogamente, è possibile localizzare i corpi cellulari da cui derivano determinate terminazioni nervose mediante l'impiego di particolari sostanze, proteine o coloranti, che vengono assunte per endocitosi dalle terminazioni nervose e trasportate quindi, in via retrograda, ai corpi cellulari stessi. La sostanza più ampiamente usata per questo tipo di ricerche è la perossidasi di Rafano che viene rapidamente trasportata in via retrograda e i cui prodotti di reazione possono essere messi agevolmente in evidenza con metodi istochimici (Figura 5.8).

I neuroanatomici impiegano altresì il trasporto assonale per identificare la disposizione delle reti neurali marcando sostanze in grado di passare da un neurone all'altro.

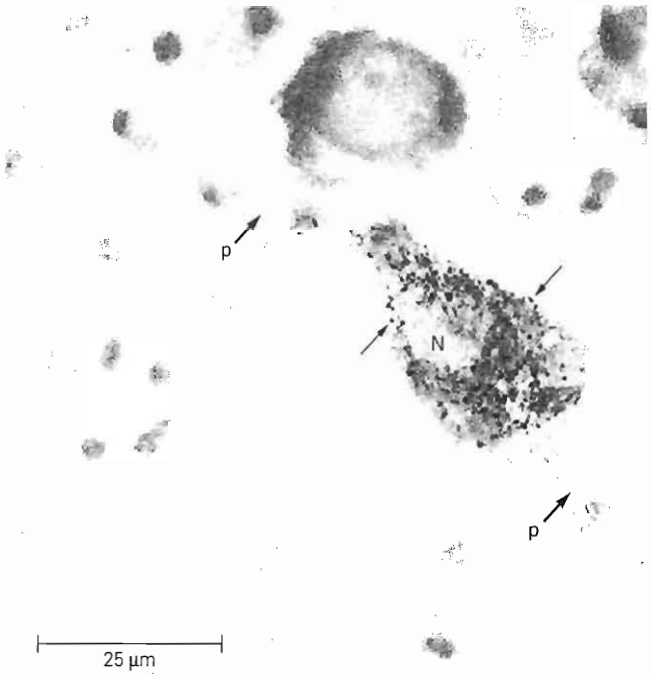


Figura 5.8 Impiego della perossidasi di Rafano per identificare l'origine delle fibre afferenti al lobulo parietale inferiore della corteccia cerebrale di una scimmia Rhesus. Due giorni dopo l'iniezione di perossidasi di Rafano (HRP) in corteccia, è possibile osservare il corpo cellulare di un neurone del nucleo magnocellulare del proencefalo basale marcato con il tracciante. Nella corteccia la HRP è stata assunta dalle terminazioni nervose e trasportata in direzione retrograda fino al corpo cellulare. Le frecce sottili indicano la presenza di prodotti di reazione della HRP nei corpi cellulari; le frecce spesse indicano i processi (p) nei quali si può osservare la presenza di piccole quantità di prodotti di reazione. N = nucleo del neurone. (Da Divac e collaboratori, 1977.)

plasmatica, possiede anche altre funzioni. Esso può infatti modificare l'attività di molte importanti molecole regolatrici presenti sulla superficie cellulare (per esempio, quella dei recettori e delle molecole di adesione). Esso indirizza inoltre le sostanze nutritive nonché altre molecole, come i ligandi dei recettori soggetti a ricambio o le proteine di membrana usurate dall'età, verso i compartimenti catabolici della cellula. Esso è utile, infine, per il riciclaggio delle vescicole sinaptiche nelle terminazioni nervose (Capitolo 14).

Una parte apprezzabile di questi trasporti endocitici viene effettuata da parte di vescicole rivestite di clatrina. I processi di endocitosi che comportano l'intervento della clatrina sono molto selettivi in quanto i componenti del rivestimento clatrinico intrattengono interazioni specifiche con proteine che devono essere assunte nella cellula dagli spazi extracellulari. Per questa ragione ci si riferisce, in generale, a questi processi di internalizzazione, mediati tramite clatrina, come ad *endocitosi mediata da recettori*. Alla fine, le vescicole ricoperte di clatrina si liberano del rivestimento superficiale e si fondono con vacuoli lisosomali, detti endosomi precoci, nei quali le proteine che devono essere riciclate a livello della membrana superficiale vengono separate da quelle destinate ad altri organuli intracellulari. Tratti di membrana plasmatica possono anche venir internalizzati mediante vacuoli privi di rivestimento e di maggiori dimensioni, che si fondono anch'essi con endosomi precoci (*endocitosi di massa*). Gli endosomi precoci si trovano anche sparsi lungo i dendriti. I materiali che sono andati incontro ad endocitosi e quelli che devono essere degradati sono quindi incorporati negli endosomi tardivi. Questi organuli, vengono convogliati mediante trasporto assonale retrogrado (vedi di seguito) e concentrati nei segmenti prossimali dei dendriti e nel corpo cellulare dove si fondono con i lisosomi.

Negli assoni, i processi di endocitosi hanno luogo soprattutto a livello delle terminazioni nervose, per lo più in relazione al riciclaggio delle vescicole sinaptiche. L'endocitosi delle vescicole sinaptiche è mediata dal rivestimento di clatrina e dalla dinamina. Sebbene nelle ter-

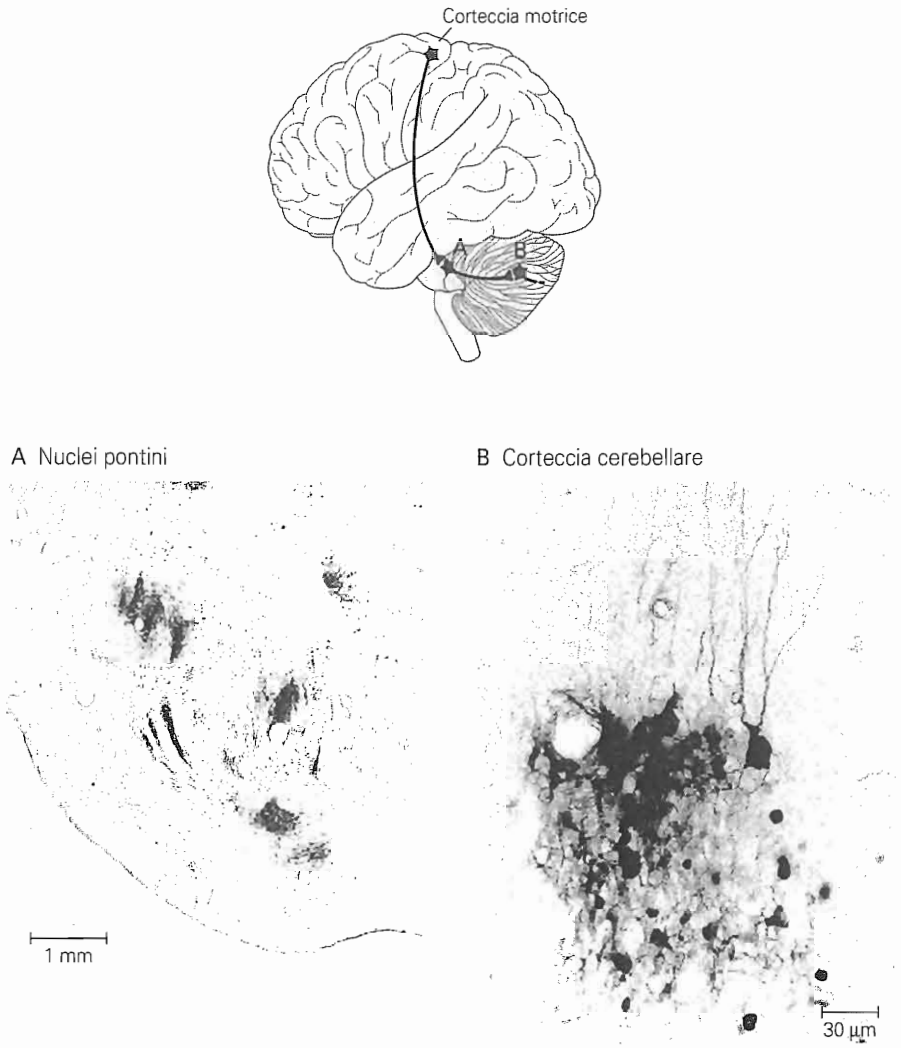


Figura 5.9 Impiego del virus dell'herpes simplex per identificare le vie nervose corticali nella Scimmia. A seconda dei ceppi, il virus si sposta in via anterograda o retrograda mediante trasporto assonale. In entrambi i casi, il virus finirà per penetrare in un neurone con il quale la cellula infetta entra in contatto. In questa microfotografia è stato impiegato un ceppo che si muove in direzione anterograda (HSV-1 [H129]) per identificare le proiezioni delle cellule della corteccia motrice primaria della Scimmia al cervelletto. Le scimmie erano state iniettate nell'area di rappresentazione del braccio della corteccia motrice primaria (Capitoli 17 e 38). Dopo quattro giorni il cervello veniva sezionato e sottoposto ad immunoreazione per gli antigeni virali. Il virus viene trasportato dalla corteccia motrice primaria ai neuroni di second'ordine dei nuclei pontini (A) e quindi a quelli di terz'ordine della corteccia cerebellare (B). Nella rappresentazione schematica del cervello, in alto nella figura, viene indicata la mappa delle connessioni messe in evidenza da questo esperimento. (Per concessione di P.L. Strick.)

minazioni nervose siano presenti endosomi veri, non sembra tuttavia che essi esercitino una funzione importante nel riciclaggio delle vescicole sinaptiche; le vescicole sinaptiche riciclate sembrano piuttosto prendere origine direttamente da vescicole ricoperte da clatrina che hanno perduto tale rivestimento.

Le proteine ed alcuni organuli intracellulari vengono trasportati lungo i processi assonali

Dal punto di vista formale, i processi di secrezione che hanno luogo nei neuroni sono simili a quelli delle altre cellule dell'organismo, ma il sito principale dove avviene la secrezione, vale a dire le terminazioni assonali, sta a una distanza considerevole dal corpo cellulare e dai dendriti dove avviene la sintesi delle proteine secretorie. Per esempio, nell'Uomo, per un motoneurone spinale che innerva un muscolo della gamba, la distanza che intercorre fra la terminazione nervosa e il corpo cellulare può essere 10.000 volte maggiore del proprio diametro. Tale distanza implica dunque la necessità che le membrane di nuova sintesi e i prodotti di secrezione debbano essere trasportati attivamente dall'apparato del Golgi fino all'estremità dell'assone (Figura 5.7).

Nel 1948 Paul Weiss osservò che, legando il nervo sciatico, l'assoplasma delle fibre nervose tendeva ad accumularsi, col tempo, a monte della legatura. Weiss concluse che l'assoplasma si muove a velocità lenta e costante, a partire dal corpo cellulare verso le terminazioni, con un processo cui diede il nome di *flusso assoplasmatico*. Oggi sappiamo che il flusso descritto da Weiss consta di diverse componenti cinetiche, sia lente che rapide.

Gli organuli membranosi si spostano verso le terminazioni nervose (in direzione anterograda) e ritornano indietro verso il corpo cellulare (in direzione retrograda) mediante un meccanismo di trasporto, detto *trasporto assonale rapido*, che negli animali a sangue caldo, può assumere velocità anche maggiori di 400 mm al giorno. Le proteine del citosol e quelle del citoscheletro si spostano

 ISBN 88-408-1256-3

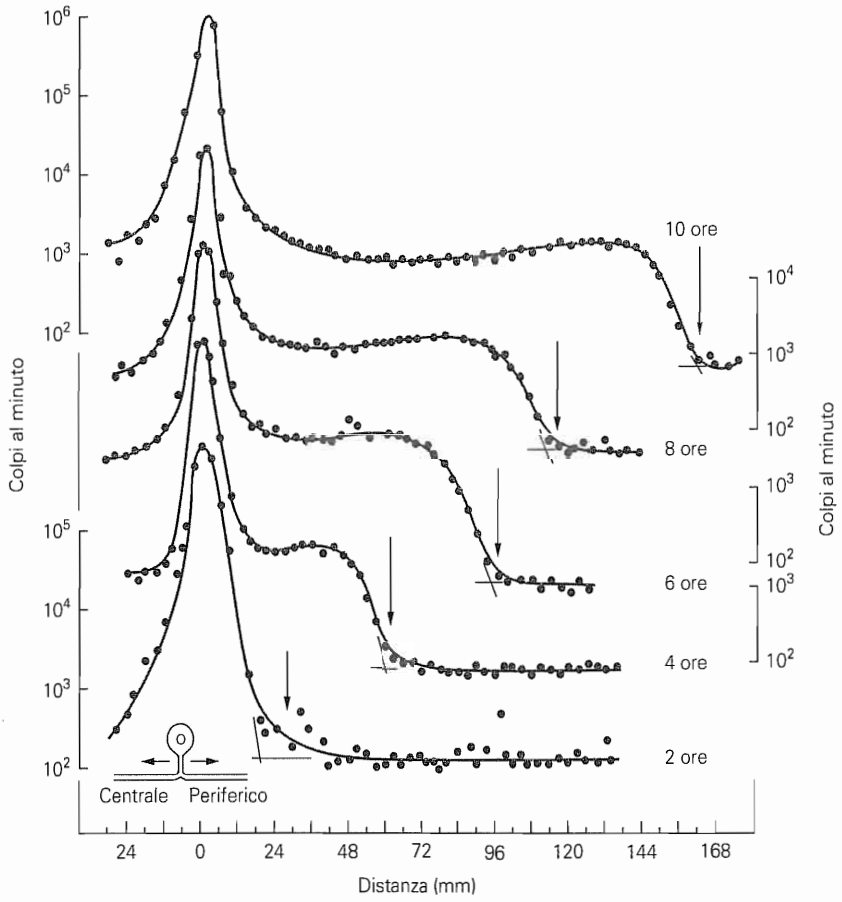


Figura 5.10 I primi esperimenti sul trasporto assonale erano basati sull'impiego di traccianti proteici radioattivi. Nell'esperimento illustrato in figura, la distribuzione delle proteine radioattive lungo il decorso del nervo sciatico del Gatto veniva misurata a tempi successivi dopo l'iniezione di [^{3}H]-leucina nei gangli delle radici dorsali della regione lombare del midollo spinale. Per poter mostrare in una sola figura le curve che rappresentano la velocità del trasporto (dopo 2, 4, 6, 8, e 10 ore dall'iniezione), in ordinata sono state riportate diverse scale (espresse in unità logaritmiche). Buona parte delle proteine radioattive resta nei corpi cellulari. Col tempo, le proteine migrano lungo gli assoni del nervo sciatico ed il fronte di avanzamento delle proteine marcate (frecce) si allontana progressivamente dal corpo cellulare. È possibile calcolare la velocità del trasporto dalle distanze percorse ai diversi tempi successivi. Da esperimenti di questo tipo, Sidney Ochs calcolò che la velocità del trasporto assonale, alla temperatura corporea, si mantiene costante a 410 mm al giorno. (Modificata, da Ochs, 1972.)

soltanto in direzione anterograda, con una forma di trasporto assai più lenta, il *trasporto assonale lento*. Sebbene questi meccanismi di trasporto siano molto evidenti negli assoni, essi non sono che modificazioni dei meccanismi che facilitano lo spostamento intracellulare degli organuli in tutte le cellule a carattere secretorio. Questi meccanismi di trasporto sono tuttavia così specializzati nelle fibre nervose che sono stati assunti come modello sperimentale di studio delle modalità con cui gli organuli si spostano nelle cellule non nervose. I neuroanatomici hanno anche impiegato con successo questi meccanismi per marcare singoli neuroni (Scheda 5.1).

Il trasporto assonale rapido convoglia organuli membranosi

Negli assoni, i grandi organuli membranosi vengono trasportati sia verso il corpo cellulare che in direzione opposta mediante trasporto assonale rapido. Tali organuli comprendono le vescicole della via secretoria costitutiva, le membrane che costituiscono i precursori delle vescicole sinaptiche, le vescicole grandi a centro denso, i mitocondri e gli elementi del reticolo endoplasmatico liscio. Le prime analisi microscopiche dirette del movimento di particelle di grandi dimensioni in assoni in coltura risalgono al 1920. I più recenti progressi delle tecniche video-microscopiche hanno dato un grande impulso alla visualizzazione di questi processi. L'osservazione microscopica diretta e continua, fatta accoppiando l'impiego di telecamere alla microscopia luce, ha messo in evidenza che le particelle vengono trasportate attivamente procedendo a scatti (con progressione saltatoria) lungo piste lineari disposte lungo l'asse maggiore dell'assone. È stato dimostrato con chiarezza che tali piste sono costituite da microtubuli.

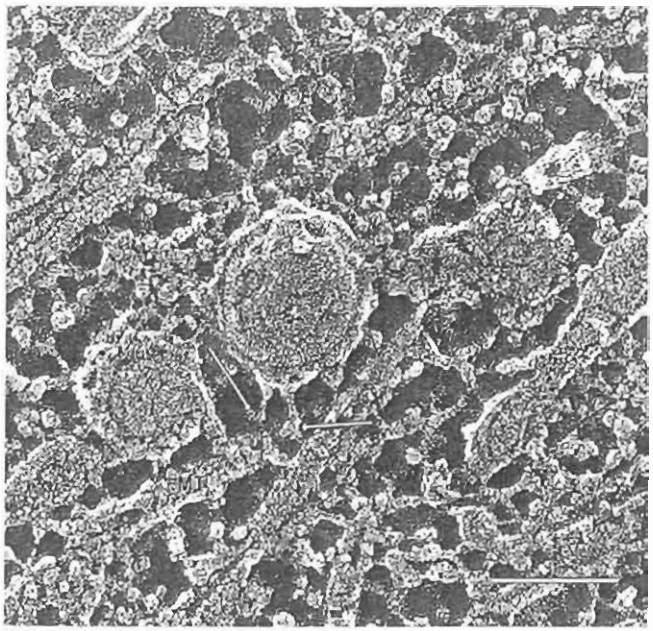
I primi esperimenti sul trasporto assonale miravano ad individuare il percorso delle proteine sintetizzate nei corpi cellulari dei gangli delle radici dorsali, marcandole mediante iniezione di aminoacidi radioattivi nei gangli stessi. La distribuzione delle proteine marcate veniva determinata mediante misure di radioattività fatte, lungo il nervo, a tempi diversi dopo l'iniezione, mentre la velo-

cità del trasporto veniva valutata misurando la radioattività presente in segmenti consecutivi di fibra, di lunghezza uniforme, campionati lungo il decorso del nervo (Figura 5.10).

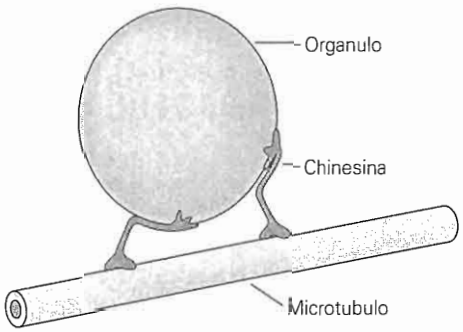
Le ricerche eseguite con questa tecnica hanno dimostrato che il trasporto anterogrado dipende in maniera critica dall'energia prodotta dall'ATP, non viene influenzato dagli inibitori della sintesi proteica (una volta che la radioattività sia già stata incorporata) ed è, in pratica, indipendente dal corpo cellulare, poiché ha luogo anche in fibre nervose separate dai corpi cellulari stessi. In effetti il trasporto ha luogo anche in preparazioni di fibre nervose nelle quali i componenti dell'assoplasma venivano ricostituiti artificialmente. Le ricerche condotte su componenti assonali isolati (studi di motilità *in vitro*) hanno messo in chiaro i meccanismi con cui le membrane e gli altri costituenti cellulari si muovono lungo i processi nervosi.

Nell'assone, il trasporto anterogrado dipende dai microtubuli che provvedono a costituire una corsia sostanzialmente statica sulla quale i singoli organuli si muovono impiegando forze motrici molecolari. Il procedere a scatti del movimento degli organuli è dovuto alla loro ritmica dissociazione da questa corsia o a collisioni con altre strutture. L'ipotesi che i microtubuli siano coinvolti in questa forma di trasporto è nata dall'osservazione che la colchicina e la vinblastina, che sono alcaloidi in grado di alterare la struttura dei microtubuli e di bloccare le mitosi (che a loro volta dipendono, come è noto, dai microtubuli), alterano anche il trasporto rapido. Già 30 anni fa i microscopisti elettronici avevano osservato la presenza di ponti crociati fra i microtubuli e le particelle vescicolari e avevano ritenuto che tali strutture potessero avere un ruolo importante nel movimento di queste particelle; esistono oggi le prove che alcuni di questi ponti rappresentano il motore molecolare.

Le molecole motrici che determinano il movimento anterogrado (verso l'estremità positiva dei microtubuli) appartengono a una grande famiglia di ATP-asi, fra le quali vanno menzionate la *chinesina* e un gruppo di proteine a questa correlate, chiamate KIF, ciascuna delle quali trasporta tipi diversi di particelle membranose. La chinesina è un eterotetramero composto da due catene pesanti e da due catene leggere. Ciascuna delle catene pesanti contiene una testa globulare (il dominio che contiene l'ATP-asi) che si attacca ai microtubuli e funziona come un motore composto da un tratto di catena convoluto, di forma elicoidale, responsabile della dimerizzazione con l'altra catena pesante, e da un C-terminale espanso, a forma di ventaglio, che interagisce con le catene leggere e rappresenta il dominio che entra in contatto con l'organulo che deve venir trasportato (Figura 5.11). La forma assunta da queste strutture ha suggerito l'ipotesi che la chinesina sia in grado di spostare gli organuli come se "camminasse" lungo i microtubuli. Tuttavia, una recente scoperta di motori KIF sotto forma di monomeri (con un "piede" solo) ha messo in forse l'attendibilità di questo modello.



A



B

Figura 5.11 La chinesina è il motore molecolare del trasporto assonale anterogrado.
A. In questa microfotografia di un preparato di midollo spinale di Ratto, fatta al microscopio elettronico con la tecnica della criofrattura istantanea completa, si possono osservare molte strutture a forma di bastoncelli che stabiliscono dei ponti fra gli organuli (che appaiono come grandi strutture rotondeggianti) e i microtubuli (MT). Molti di questi ponti crociati, a forma di bastoncelli, hanno delle espansioni globulari alle estremità che sembrano entrare in contatto con i microtubuli (frecce). Calibrazione = 100 nm.
B. Modello che illustra il modo con cui si suppone che la chinesina faccia muovere gli organuli lungo i microtubuli. La chinesina possiede un paio di teste globulari che si legano ai microtubuli e una coda, a forma di ventaglio, che si lega agli organuli che devono venir trasportati. Al centro della molecola della chinesina vi è un giunto mobile. La somiglianza della struttura della chinesina con quella della miosina del muscolo ha fatto pensare che la chinesina trasporti gli organuli "camminando" lungo piste costituite dai microtubuli. (Modificata, da Hirokawa e collaboratori, 1989.)

Il trasporto rapido procede anche in direzione retrograda, dalle terminazioni nervose verso il corpo cellulare. Gli organuli che vengono trasportati in questa direzione sono soprattutto endosomi formatisi a livello delle terminazioni nervose in seguito a processi di endocitosi (corpi multivescicolari e altri endosomi), mitocondri ed elementi del reticolo endoplasmatico. Una parte considerevole del materiale che entra nelle terminazioni nervose per endocitosi viene indirizzato verso il corpo cellulare (per esempio le membrane delle vescicole grandi a centro

 ISBN 88-408-1256-3

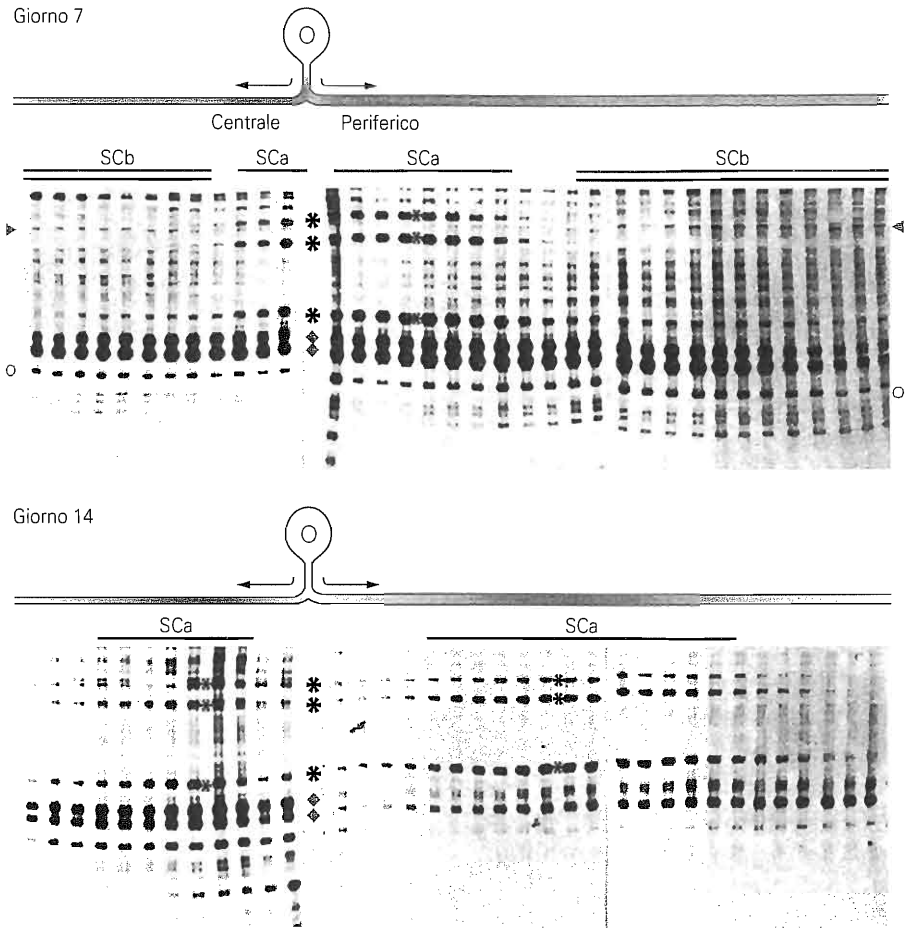


Figura 5.12 Le due componenti del trasporto lento nell'assone di una cellula di ganglio delle radici dorsali (GRD). Le autoradiografie mettono in evidenza il procedere nell'assone di differenti proteine analizzate 7 e 14 giorni dopo l'iniezione di [^{35}S]-metionina nelle cellule del GRD L5 di ratti adulti. Le diverse linee rappresentate in questa autoradiografia rappresentano la separazione elettroforetica, su gel di poliacrilamide, osservata in due segmenti consecutivi di 2 mm, della branca centrale e periferica, di assoni di cellule iniettate. Le frazioni proteiche principali che costituiscono la frazione più lenta (SCa) del trasporto assonale sono le proteine dei neurofilamenti (asterischi grandi), di peso molecolare 200.000, 145.000, e 68.000, e le subunità della tubulina dei microtubuli (rombi), α-tubulina (peso molecolare 53.000) e β-tubulina (peso molecolare 57.000). È possibile valutare di quanto si è spostata in una settimana la frazione SCa, osservando la distanza dei picchi di radioattività relativi ai neurofilamenti (asterischi piccoli), ai due tempi successivi. La composizione della frazione più rapida (SCb) è più complessa. Nella figura sono indicate tre frazioni proteiche identificate. Esse sono: la clatrina (punte di freccia), l'actina (circoli chiari) e la tubulina (rombi). (Per concessione di M. Oblinger.)

denso che nel corpo cellulare vengono ripristinate per venire usate di nuovo). Sebbene la maggior parte di questi materiali venga degradata all'interno dei lisosomi, il trasporto retrogrado serve anche per inviare messaggi al corpo cellulare. Per esempio, si ritiene che i recettori attivati dei fattori di crescita raggiungano il loro sito d'azione, nel nucleo, risalendo l'assone in via retrograda. Anche certe tossine (come la tossina tetanica) ed altri agenti patogeni (i virus dell'herpes simplex, della rabbia e della poliomielite) vengono trasportati verso il corpo cellulare, lungo l'assone.

La velocità del trasporto retrogrado rapido varia all'incirca dalla metà ai due terzi di quella del trasporto anterogrado rapido. Analogamente a quanto abbiamo visto per il trasporto anterogrado, gli organuli si muovono lungo i microtubuli. L'elemento motore del trasporto retrogrado rapido è costituito da una ATP-asi associata ai microtubuli, detta MAP-1C. In questo caso, la molecola che costituisce il motore assonale è simile alla dineina presente nelle ciglia e nei flagelli ed è composta da un complesso proteico multimerico fornito di due teste globulari inserite su due tratti di catena connessi a una struttura basale. Le teste globulari si attaccano ai microtubuli e fungono da motore muovendosi verso l'estremità negativa del polimero. Analogamente alla chinesina, si pensa che il resto del complesso proteico prenda contatto con l'organulo che deve venir trasportato.

Il trasporto assonale lento convoglia le proteine del citosol e gli elementi del citoscheletro

Mentre gli organuli subcellulari si muovono lungo l'assone per trasporto rapido, le proteine del citosol e gli elementi della matrice del citoscheletro vengono trasportati mediante trasporto assonale lento. Il trasporto assonale lento avviene soltanto in direzione anterograda (a partire dal corpo cellulare) e comprende almeno due componen-

ti cinetiche che si muovono a velocità diverse lungo l'assone e trasportano tipi diversi di proteine.

La componente più lenta viaggia a una velocità di 0,2-2,5 mm al giorno e trasporta le proteine che compongono gli elementi fibrillari del citoscheletro: le subunità dei neurofilamenti e le subunità di α- e β-tubulina dei microtubuli (Figura 5.12). Queste proteine fibrose costituiscono circa il 75% di tutte le proteine che si muovono con la componente più lenta. I microtubuli si muovono in forma polimerizzata con un meccanismo che comporta lo scorrimento di un microtubulo sull'altro. Gruppi di microtubuli di dimensioni relativamente modeste vengono trasportati dal corpo cellulare lungo l'assone per mezzo di interazioni con i microtubuli preesistenti. Si ritiene che singole subunità dei neurofilamenti o loro piccoli polimeri possano muoversi passivamente insieme ai microtubuli in quanto questi due tipi di strutture sono reciprocamente legate da ponti proteici crociati.

La componente più rapida di questo tipo di trasporto assonale ha una velocità all'incirca doppia di quella della componente più lenta. Questa componente trasporta una varietà di proteine quali la clatrina, l'actina, le proteine leganti dell'actina nonché numerosi altri enzimi e proteine del citosol.

Una visione d'insieme

La maggior parte delle proteine del neurone viene sintetizzata nel corpo cellulare. La corretta funzione di queste proteine non dipende soltanto dalla loro sequenza aminoacidica primaria ma anche dalla loro particolare configurazione sterica. Il ripiegamento delle catene proteiche nel corso della loro sintesi o dopo il completamento di questa è favorito dalla presenza di chaperoni e, spesso, la struttura definitiva che esse assumono è dovuta a una serie di modificazioni post-traduzionali, reversibili o permanenti, che possono influenzare sia la distribuzione che la funzione della proteina stessa.

Le proteine del citosol e del citoscheletro si formano su ribosomi liberi e vengono poi trasportate in tutte le parti della cellula per diffusione o per trasporto assonale. Le proteine dei mitocondri e dei perossisomi, come pure quelle del nucleo e alcune delle proteine dell'apparato vacuolare, si formano nel citosol e, dopo traduzione, vengono indirizzate, da parte di segnali presenti nelle stesse sequenze aminoacidiche, verso la loro sede definitiva. La maggior parte delle proteine secretorie, le proteine della membrana plasmatica e quelle dell'apparato vacuolare si formano sui ribosomi del reticolo endoplasmatico ruvido e vengono traslocate attraverso le membrane di quest'ultimo durante la sintesi. Dal reticolo endoplasmatico, queste proteine vengono poi convogliate verso altri compartimenti dell'apparato vacuolare o verso la superficie cellulare sotto forma di vescicole (via secretoria).

Vescicole provenienti dal plasmalemma trasportano le proteine verso compartimenti dove vengono degradate o riportate verso l'apparato secretorio dove possono venir riusate (via endocitica). Il trasporto delle vescicole fra i diversi sistemi di membrane intracellulari ha caratteri particolarmente specifici e determina una dislocazione mirata e selettiva dei componenti delle membrane. Poiché i neuroni adulti crescono assai poco, il trasporto di vescicole verso qualsiasi tipo di membrana deve venir controbilanciato da un equivalente trasporto in senso opposto, verso il compartimento lisosomale, dove hanno luogo i processi di degradazione proteica. Di conseguenza, i materiali della cellula possono passare da un compartimento all'altro ma la composizione di ciascun organulo resta costante.

Una serie di motori molecolari convogliano i diversi organuli all'interno del citosol e fanno sì che la loro distribuzione nelle diverse parti del neurone non sia uniforme. Così, per esempio, il trasporto assonale anterogrado e retrogrado, lungo piste tracciate dal citoscheletro, e in primo luogo dai microtubuli, fa sì che le vescicole sinaptiche e le vescicole a centro denso siano particolarmente concentrate a livello delle terminazioni assonali.

James H. Schwartz
Pietro De Camilli

LETTURE SCELTE

Grafstein B. 1995. Axonal transport: function and mechanisms. In: SG Waxman, JD Kocsis, PK Stys (eds). *The Axon: Structure, Function and Pathophysiology*, pp. 185–199. New York: Oxford Univ. Press.

Hartl FU. 1996. Molecular chaperones in cellular protein folding. Nature 381:571–579.

Holtzman E. 1989. *Lysosomes*. New York: Plenum.

Kelly RB. 1993. Storage and release of neurotransmitters. Cell/Neuron 72/10:43–53.

Kreis T, Vale R (eds). 1993. *Guidebook to the Cytoskeletal and Motor Proteins*. Oxford: Oxford Univ. Press.

Lodish H, Baltimore D, Berke A, Zipursky SL, Matsudaira P, Darnell T. 1995. *Molecular Cell Biology*, 3rd ed. New York: Scientific American Books.

Nigg EA. 1997. Nucleocytoplasmic transport: signals, mechanisms and regulation. Nature 386:779–787.

Peters A, Palay SL, Webster, H deF. 1991. *The Fine Structure of the Nervous System: Neurons and Their Supporting Cells*, 3rd ed. New York: Oxford Univ. Press.

Rothman JE, Wieland FT. 1996. Protein sorting by transport vesicles. Science 272:227–234.

Schatz G, Dobberstein B. 1996. Common principles of protein translocation across membranes. Science 271: 1519–1526.

Schekman R, Orci L. 1996. Coat proteins and vesicle budding. Science 271:1526–1533.

Stryer L. 1995. *Biochemistry*, 4th ed. New York: WH Freeman.

Varshazsky A. 1997. The ubiquitin system. Trends Biochem Sci 22:283–287.

 ISBN 88-408-1256-3

BIBLIOGRAFIA

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. 1994. *Molecular Biology of the Cell*, 3rd ed. New York: Garland.

Benson DL, Cohen PA. 1996. Activity-dependent segregation of excitatory and inhibitory synaptic terminals in cultured hippocampal neurons. J Neurosci 16:6424–6432.

Brady ST. 1991. Molecular motors in the nervous system. Neuron 7:521–533.

Chain DG, Casadio A, Schacher S, Hedge AN, Valbrun M, Yamamoto N, Goldberg AL, Bartsch D, Kandel ER, Schwartz JH. 1999. Mechanisms for generating the autonomous cAMP-dependent protein kinase required for long-term facilitation in *Aplysia*. Neuron 22:147–156.

Cleveland DW, Hoffman PN. 1991. Slow axonal transport models come full circle: evidence that microtubule-sliding mediates axon elongation and tubulin transport. Cell 67:453–456.

Divac I, LaVail JH, Rakic P, Winston KR. 1977. Heterogeneous afferents to the inferior parietal lobule of the rhesus monkey revealed by the retrograde transport method. Brain Res 123:197–207.

Dokas LA. 1983. Analysis of brain and pituitary RNA metabolism: a review of recent methodologies. Brain Res Rev 5:177–218.

Görlich D, Mattaj IW. 1996. Nucleocytoplasmic transport. Science 271:1513–1518.

Hershko A, Ciechanover A. 1998. The ubiquitin system. Annu Revs Biochem 67:425–479.

Hirokawa N. 1997. The mechanisms of fast and slow transport in neurons: identification and characterization of the new Kinesin superfamily motors. Curr Op Neurobiol 7:605–614.

Hirokawa N, Pfister KK, Yorifuji H, Wagner MC, Brady ST, Bloom GS. 1989. Submolecular domains of bovine brain kinesin identified by electron microscopy and monoclonal antibody decoration. Cell 56:867–878.

Hoffman PN, Lasek RJ. 1975. The slow component of axonal transport: identification of major structural polypeptides of the axon and their generality among mammalian neurons. J Cell Biol 66:351–366.

Kreis T, Vale R (eds). 1993. *Guidebook to the Extracellular Matrix and Adhesion Proteins*. Oxford: Oxford Univ. Press.

McIlhinney RAJ. 1990. The fats of life: the importance and function of protein acylation. Trends Biochem 15:387–391.

McNew JA, Goodman JM. 1996. The targeting and assembly of peroxisomal proteins: some old rules do not apply. Trends Biochem Sci 21:54–58.

Neupert W. 1997. Protein import into mitochondria. Annu Rev Biochem 66:863–917.

Oblinger MM, Lasek RJ. 1985. Selective regulation of two axonal cytoskeletal networks in dorsal root ganglion cells. In: P O'Lague (ed). *UCLA Symposium on Molecular and Cellular Biology*. Vol. 24, *Neurobiology: Molecular Biological Approaches to Understanding Neuronal Function and Development*, pp. 135–143. New York: Liss.

Ochs S. 1972. Fast transport of materials in mammalian nerve fibers. Science 176:252–260.

Ochs S. 1975. Waller's concept of the trophic dependence of the nerve fiber on the cell body in the light of early neuron theory. Clio Med 10:253–265.

Okada Y, Yamazaki H, Sekine-Aizawa Y, Hirokawa N. 1995. The neuron-specific kinesin superfamily protein KIFIA is a unique monomeric motor for anterograde axonal transport of synaptic vesicle precursors. Cell 81:769–780.

Schnapp BJ, Reese TS. 1982. Cytoplasmic structure in rapid-frozen axons. J Cell Biol 94:667–679.

Takei K, Mundigl O, Daniell L, De Camilli P. 1996. The synaptic vesicle cycle: a single vesicle budding step involving clathrin and dynamin. J Cell Biol 133:1237–1250.

Vale RD, Fletterick RJ. 1997. Design plan of kinesin motors. Annu Rev Cell Dev Biol 13:745–777.

Vallee RB, Bloom GS. 1991. Mechanisms of fast and slow axonal transport. Annu Rev Neurosci 14:59–92.

Weiss P, Hiscoe HB. 1948. Experiments on the mechanism of nerve growth. J Exp Zool 107:315–395.

Zemanick MC, Strick PL, Dix RD. 1991. Direction of transneuronal transport of herpes simplex virus 1 in the primate motor system is strain-dependent. Proc Natl Acad Sci USA 88:8048–8051.

6 I canali ionici

- **I canali ionici sono strutture che rivestono grande importanza nella genesi dei messaggi nervosi**
- **I canali ionici sono proteine che attraversano la membrana della cellula da parte a parte**
- **Oggi è possibile studiare i canali ionici con metodi funzionali**
- **I canali ionici di tutte le cellule hanno parecchie caratteristiche in comune**
  - I flussi ionici che attraversano i canali sono passivi
  - L'apertura e la chiusura dei canali comporta una serie di modificazioni della loro conformazione
- **La struttura dei canali ionici può venir desunta da ricerche di tipo biofisico, biochimico e di biologia molecolare**
  - I geni che codificano i canali ionici possono venir raggruppati in famiglie
  - La struttura di un canale selettivo per il potassio è stata chiarita da analisi cristallografiche ai raggi X
- **Una visione d'insieme**

La genesi dei messaggi nervosi dipende da rapide variazioni della differenza di potenziale elettrico esistente ai capi delle membrane neuronali. Singole cellule sensoriali sono in grado di far variare significativamente il potenziale di membrana in risposta a stimoli di lieve entità: i recettori dell'occhio possono rispondere all'incidenza di singoli fotoni di luce, i neuroni olfattivi sono in grado di rivelare la presenza anche di una sola molecola di sostanza odorante e le cellule ciliate dell'orecchio interno rispondono a stimoli meccanici di dimensioni atomiche. La propagazione dei segnali nel sistema nervoso dipende dalla capacità delle cellule nervose di rispondere a questi piccoli stimoli determinando rapide variazioni della differenza di potenziale elettrico presente ai capi delle membrane neuronali.

Nel corso di un potenziale d'azione, il potenziale di membrana può andare incontro a rapide variazioni che possono raggiungere 500 volt al secondo. Variazioni di quest'ordine di grandezza sono rese possibili dalla presenza di canali ionici, che costituiscono una classe di proteine integrali delle membrane, presenti in tutte le cellule dell'organismo. I canali ionici delle cellule nervose posseggono proprietà particolarmente adatte per una rapida analisi delle informazioni. Essi sono altresì eterogenei fra loro e ciò permette a canali diversi, localizzati in parti diverse del sistema nervoso, di svolgere compiti di segnalazione specifici e peculiari.

Proprio per tale distribuzione selettiva di elementi funzionali finemente modulati, le alterazioni dei canali ionici determinano la comparsa di una grande varietà di disturbi neurologici (v. Capitolo 16). I disturbi dovuti ad un'alterata funzione dei canali ionici non interessano soltanto il sistema nervoso. Per esempio, anche la fibrosi cistica e certi tipi di aritmie cardiache sono dovute ad alterazioni funzionali dei canali ionici. I canali ionici, inoltre, sono spesso il sito di attacco di farmaci, veleni o tossine. Pertanto, i canali ionici rivestono un'importanza cruciale sia per la fisiologia che per la fisiopatologia del sistema nervoso.

I canali ionici sono strutture che rivestono grande importanza nella genesi dei messaggi nervosi

I canali ionici posseggono tre proprietà importanti: (1) lasciano passare gli ioni, (2) riconoscono e selezionano le diverse specie ioniche e (3) si aprono e si chiudono in risposta a segnali specifici che possono essere di natura elettrica, meccanica o chimica. I canali ionici del nervo e del muscolo conducono gli ioni a velocità elevatissime assicurando in tal modo flussi molto ampi di corrente: fino a 100 milioni di ioni al secondo possono attraversare un singolo canale. Sono questi flussi di corrente che determinano le rapide variazioni del potenziale di membrana necessarie per trasmettere un potenziale d'azione,

ISBN 88-408-1256-3

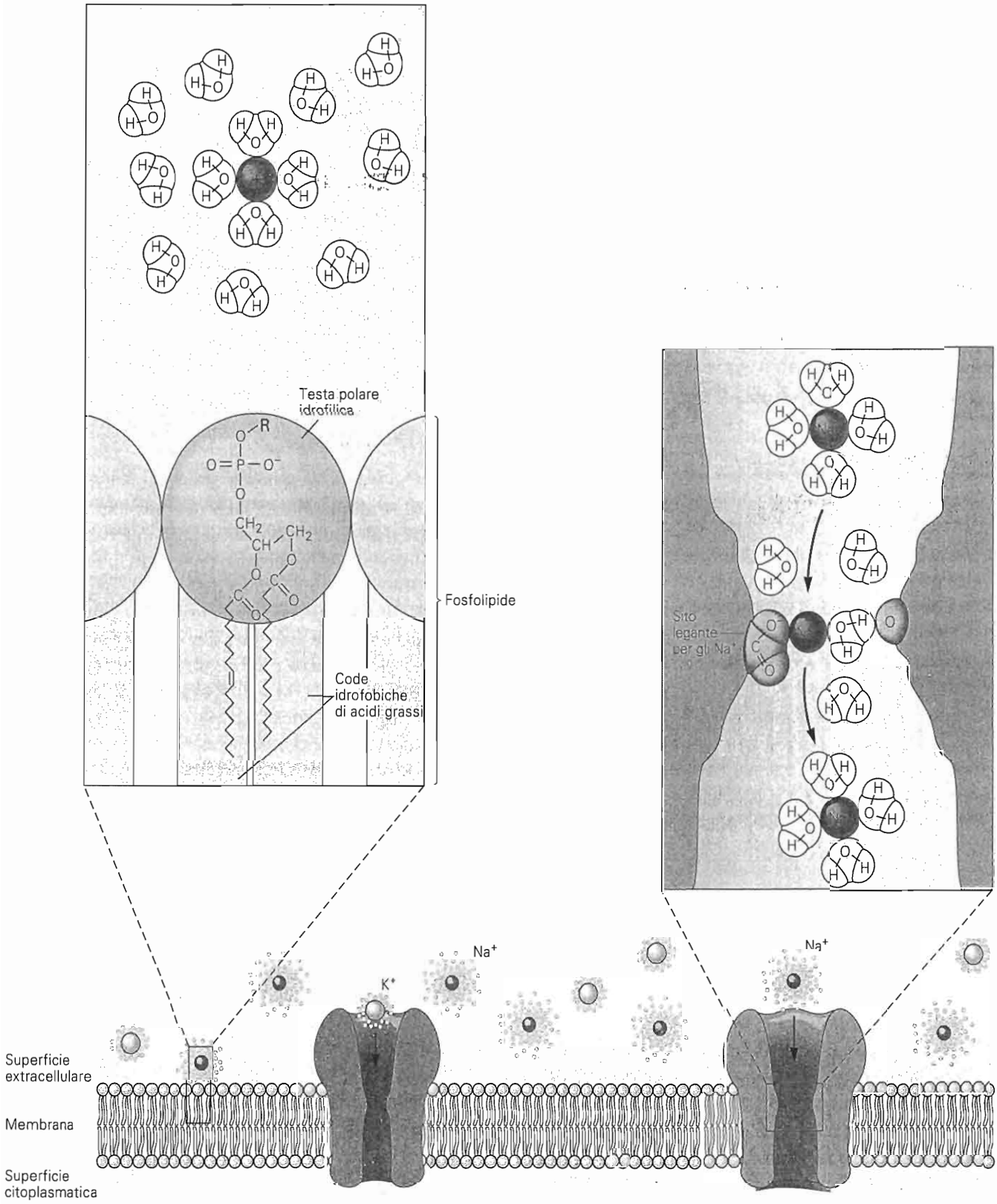


Figura 6.1 Le proprietà di permeabilità delle membrane verso gli ioni dipendono dalle interazioni degli ioni con l'acqua, dal doppio strato lipidico della membrana e dalla presenza di canali ionici. I canali ionici sono proteine integrali delle membrane che attraversano interamente il doppio strato lipidico costituendo una via attraverso la quale gli ioni possono attraversare le membrane. I fosfolipidi formano un doppio strato lipidico impermeabile che costituisce la matrice di tutte le membrane cellulari. I fosfolipidi posseggono una testa idrofilica e una coda idrofobica. Le code idrofobiche si uniscono fra loro escludendo il passaggio di acqua e di ioni, mentre le teste idrofiliche costituiscono lo strato che è in contatto con l'ambiente acquoso del liquido extracellulare e del citoplasma. Ingrandimento di sinistra: Gli ioni in soluzione sono circondati da una nuvola di molecole d'acqua (acqua di idratazione) che sono attratte dalla carica elettrica netta degli ioni stessi. Questa nuvola di molecole accompagna gli ioni nei loro processi di diffusione in soluzione aumentandone le dimensioni effettive. Dal punto di vista energetico, per uno ione, l'abbandonare l'ambiente polare rappresentato dalle molecole d'acqua per entrare in quello non polare costituito dal doppio strato lipidico delle membrane costituisce un evento sfavorevole e perciò improbabile. Nella figura, uno ione caricato positivamente attrae gli atomi di ossigeno elettronegativi delle molecole d'acqua che lo circondano. Il riquadro mostra anche la struttura di un fosfolipide. Esso è composto da uno scheletro di ▶

come verrà illustrato nel Capitolo 9. Flussi ionici così elevati, 10^8 ioni al secondo, possono essere paragonati soltanto all'attività degli enzimi più veloci, come la catalasi e l'anidrasi carbonica, le cui velocità di reazione sono limitate soltanto dalla velocità di diffusione del substrato. (La velocità di reazione della maggior parte degli altri enzimi è considerevolmente minore e varia fra 10 e 1.000 per secondo).

I canali ionici, malgrado siano in grado di condurre ioni a grandissima velocità sono, contro ogni aspettativa, particolarmente selettivi. Ogni tipo di canale consente il passaggio a una sola o a poche specie ioniche. Per esempio, a riposo, il potenziale di membrana delle cellule nervose è determinato, in gran parte, da canali ionici permeabili selettivamente ai K^+. In generale, questi canali sono un centinaio di volte più permeabili ai K^+ che agli Na^+. Tuttavia, nel corso del potenziale d'azione vengono attivati dei canali che sono da 10 a 20 volte più permeabili agli Na^+ che non ai K^+. Perciò, una delle caratteristiche basilari che conferisce grande versatilità ai messaggi nervosi è l'attivazione di classi diverse di canali ionici, ciascuna delle quali è selettiva per uno ione specifico.

Infine, molti canali hanno anche un accesso regolato; vale a dire che essi si aprono e si chiudono in risposta a stimoli diversi. I canali *voltaggio-dipendenti* sono regolati da variazioni del potenziale elettrico, i canali *dipendenti da ligandi* sono regolati da neurotrasmettitori di natura chimica e quelli *dipendenti da forze meccaniche* lo sono dalla pressione o dallo stiramento. In generale, ogni singolo canale è particolarmente sensibile a un solo tipo di stimolo. Oltre ai canali soggetti a regolazione, vi sono anche canali non regolati che sono generalmente sempre aperti nelle cellule a riposo. Questi *canali passivi* rivestono una particolare importanza nella genesi del potenziale di riposo.

In questo capitolo prenderemo in esame quattro problemi: perché le cellule nervose devono possedere canali ionici? Come fanno i canali ionici a restare selettivi pur lasciando passare gli ioni a velocità così elevate? In che modo varia l'accesso dei canali? In che modo talune condizioni intrinseche o estrinseche riescono a modificare le proprietà dei canali? Confronteremo, inoltre, la struttura molecolare dei diversi canali e tratteremo il problema della loro evoluzione naturale. Nei capitoli successivi prenderemo in esame le modalità con cui i canali passivi danno origine al potenziale di riposo (Capitolo 7), come i canali voltaggio-dipendenti determinano l'insorgenza del potenziale d'azione (Capitolo 9) e i meccanismi mediante i quali i canali dipendenti dai ligandi generano i potenziali sinaptici (Capitoli 11, 12 e 13).

I canali ionici sono proteine che attraversano la membrana della cellula da parte a parte

Per capire la ragione per cui i canali ionici sono una necessità per le cellule dobbiamo anzitutto conoscere la struttura della membrana plasmatica e il comportamento chimico-fisico degli ioni in soluzione. La membrana plasmatica di tutte le cellule, ivi comprese quelle nervose, ha uno spessore di 6-8 nm ed è costituita da un mosaico di lipidi e di proteine. La matrice superficiale della membrana è costituita da un doppio strato di fosfolipidi. In questo strato lipidico continuo sono immerse numerose proteine integrali di membrana, alcune delle quali sono canali ionici.

I lipidi delle membrane hanno caratteri idrofobici, cioè non sono miscibili con l'acqua. Gli ioni che stanno all'interno e all'esterno delle cellule, al contrario, sono idrofili ed attraggono con forza le molecole d'acqua (Figura 6.1). L'attrazione fra ioni ed acqua è dovuta al fatto che le molecole d'acqua sono dei *dipoli*: sebbene la carica netta della molecola dell'acqua sia zero, le cariche, all'interno della molecola sono tuttavia separate. L'atomo di ossigeno della molecola d'acqua tende ad attrarre elettroni e porta perciò una piccola carica negativa netta, mentre gli atomi di idrogeno, al contrario, tendono a perdere elettroni ed acquistano quindi una piccola carica positiva netta. Per via di questa distribuzione non omogenea delle cariche, i cationi (ioni caricati positivamente) subiscono una forte attrazione elettrostatica da parte dell'atomo di ossigeno dell'acqua, mentre gli anioni (che hanno carica negativa) sono attratti da quelli di idrogeno. Per le stesse ragioni gli ioni attraggono le molecole d'acqua ed attorno ad essi si forma perciò una nuvola di molecole di acqua di idratazione legate elettrostaticamente (Figura 6.1).

Perché uno ione possa uscire dalla fase acquosa ed entrare fra le catene carboniose prive di carica, che formano il doppio strato lipidico delle membrane, è necessario che gli sia fornita una grande quantità di energia

glicerolo nel quale due dei suoi gruppi –OH sono legati con legami esterei a molecole di acidi grassi mentre il terzo è legato all'acido fosforico. Il fosfato è a sua volta legato a diversi piccoli gruppi polari costituiti da radicali alcolici (R).
In basso: Modello che illustra come i canali ionici sono in grado di selezionare ioni K^+ o Na^+.
Canale potassico (*a sinistra*): Sebbene lo ione Na^+ sia di per sé più piccolo di un K^+, in soluzione il suo diametro effettivo è maggiore in quanto la forza del suo campo locale è più intensa ed attrae perciò una nuvola più grande di molecole d'acqua. Un canale è in grado pertanto di scegliere un K^+ rispetto a un Na^+ escludendo dal canale gli ioni che, allo stato idrato, hanno un diametro maggiore di quello del poro del canale stesso.
Canale sodico (*a destra*): Lungo il loro percorso, i canali sodici posseggono un filtro di selettività con un sito che lega debolmente gli ioni Na^+. Secondo l'ipotesi proposta da Bertil Hille e collaboratori, un Na^+, muovendosi attraverso il filtro, si lega transitoriamente ad un sito attivo (ingrandimento, a destra). A livello di questo sito legante la carica positiva dello ione viene stabilizzata dalla carica negativa di un residuo aminoacidico situato su una delle pareti del canale e da una molecola d'acqua attratta da un secondo residuo aminoacidico presente sulla parete opposta del canale. Si ritiene che un K^+ non possa venir stabilizzato in maniera efficace dalla carica negativa per via del suo diametro maggiore e che venga perciò escluso dal filtro stesso. (Modificata, da Hille, 1984.)

 ISBN 88-408-1256-3

per vincere le forze di attrazione che si stabiliscono fra gli ioni e le molecole d'acqua circostanti. Perciò è estremamente improbabile che uno ione possa spostarsi dalla soluzione acquosa per entrare nel doppio strato lipidico di una membrana e lo strato stesso si dimostra perciò del tutto impermeabile agli ioni. Gli ioni possono perciò attraversare la membrana soltanto attraverso pori o aperture specializzate della membrana, come i canali ionici, all'interno dei quali, come vedremo, il bilancio energetico è orientato in modo da favorire il flusso degli ioni stessi.

I canali ionici non sono semplicemente dei fori praticati nello spessore della matrice lipidica della membrana ma sono costituiti da proteine. Sebbene soltanto in questi ultimi 15 anni si sia conosciuta con certezza la loro natura molecolare, l'ipotesi dell'esistenza dei canali ionici risale alla fine del diciannovesimo secolo. I fisiologi, infatti, sapevano fin d'allora che le cellule sono permeabili a parecchie molecole solubili di piccole dimensioni, e in particolare ad alcuni ioni, a dispetto della barriera costituita dalle membrane che le circondano. Per spiegare i flussi di acqua attraverso le membrane biologiche (*osmosi*), Ernst Brucke emise l'ipotesi che le membrane contenessero dei canali o pori, che permettono i flussi d'acqua attraverso le membrane stesse, escludendo invece il passaggio di soluti di dimensioni maggiori. In seguito, William Bayliss avanzò l'idea che anche dei semplici canali pieni di acqua avrebbero potuto permettere il passaggio degli ioni attraverso le membrane in quanto, in questo caso, non sarebbe stato necessario che gli ioni venissero privati della loro acqua di idratazione.

L'ipotesi che gli ioni si spostino attraverso canali pone tuttavia un problema: come è possibile che un canale acquoso abbia una permeabilità elevatissima pur rimanendo altamente selettivo? Per esempio, come fa un canale a lasciar passare i K^+ mentre esclude gli Na^+? La selettività non può basarsi soltanto sul diametro degli ioni in quanto i K^+, allo stato cristallino, hanno un raggio di circa 0,133 nm, maggiore cioè di quello degli Na^+ (che allo stato cristallino hanno un raggio di 0,095 nm). Come abbiamo visto, tuttavia, gli ioni in soluzione si circondano di acqua di idratazione. Perciò, la facilità con cui uno ione si muove in soluzione (la sua mobilità o costante di diffusione) non è funzione soltanto delle sue dimensioni ioniche, ma è determinata anche dalle dimensioni che esso assume quando è circondato dal suo involucro acquoso. Tanto più piccolo è uno ione, tanto maggiormente localizzata è la sua carica e tanto più forte sarà il campo elettrico che lo circonda; di conseguenza, uno ione piccolo come l'Na^+ possiede un campo elettrico efficace, più forte di quello di uno ione di dimensioni maggiori come il K^+. Perciò, gli ioni più piccoli esercitano un'attrazione più forte sulle molecole d'acqua. Così, quando ioni piccoli come gli Na^+ si muovono in soluzione, la più forte attrazione che essi esercitano sulle molecole d'acqua fa sì che l'involucro d'acqua che li circonda sia maggiore e ciò tende a farli rallentare rispetto ai K^+. Perciò l'Na^+ si comporta come se avesse maggiori dimensioni rispetto al K^+ per via del suo maggiore involucro d'acqua. In realtà, esiste una relazione ben precisa fra le dimensioni di uno ione e la sua mobilità in soluzione: quanto più piccolo è lo ione, tanto minore è la sua mobilità. È possibile perciò creare un modello di canale selettivo per i K^+ piuttosto che per gli Na^+, semplicemente tenendo conto delle interazioni delle due specie ioniche con l'acqua presente in un canale (Figura 6.1).

Mentre quest'ipotesi è in grado di fornire una spiegazione del modo con cui un canale possa essere selettivo per i K^+ ed escluda gli Na^+, ci mette davanti al problema opposto e cioè di come, al contrario, un canale possa essere selettivo per gli Na^+ escludendo i K^+. Questo problema indusse molti fisiologi ad abbandonare, negli anni intorno al 1930-40, la teoria dei canali ed a perseguire l'ipotesi che gli ioni, per attraversare le membrane, debbano prima legarsi ad una proteina trasportatrice specifica e che sia quest'ultima che opera il trasporto ionico attraverso la membrana stessa. In questo modello di proteina vettrice, la selettività si basa sul legame chimico che si stabilisce fra lo ione e la proteina vettrice stessa e non sulla mobilità dello ione in soluzione.

In realtà anche se oggi sappiamo che, effettivamente, gli ioni possono attraversare le membrane associati a sostanze vettrici, o proteine di trasporto, delle quali la pompa Na^+-K^+ costituisce uno degli esempi meglio conosciuti (Capitolo 7), molte osservazioni sperimentali sulla conduttanza degli ioni attraverso le membrane cellulari non sono in buon accordo con il modello delle molecole vettrici. Una delle prove più convincenti è la velocità di trasporto degli ioni attraverso le membrane. Questo problema fu preso in esame per la prima volta all'inizio degli anni 1970 misurando la corrente ionica di transmembrana che si genera in seguito al legame dell'acetilcolina (ACh) al suo recettore, nella membrana plasmatica del muscolo scheletrico, a livello della sinapsi fra nervo e muscolo. Misurando il rumore della corrente di membrana (e cioè le piccole fluttuazioni statistiche del valor medio della corrente ionica determinata dall'acetilcolina), Bernard Katz e Ricardo Miledi arrivarono a stabilire che la corrente generata da ogni singolo recettore ACh rappresenta il flusso di 10 milioni di ioni al secondo. La pompa Na^+- K^+, al contrario, è molto più lenta e può trasportare al massimo 100 ioni al secondo. Se il recettore ACh fungesse da molecola vettrice, dovrebbe essere in grado di spostare uno ione, da una parte all'altra della membrana, in 0,1 μs (un decimilionesimo di secondo), e cioè ad una velocità del tutto improbabile. Tale differenza di velocità, dell'ordine di 100.000 volte, suggerisce in maniera convincente che il recettore ACh (come gli altri recettori dipendenti da ligandi) deve far passare gli ioni attraverso un canale. In seguito altre misure di corrente, fatte su vie d'accesso voltaggio-dipendenti, selettive per i K^+, gli Na^+, e i Ca^{2+}, hanno messo in evidenza la presenza di notevoli correnti unitarie, dimostrando in tal modo che anche queste vie sono costituite da canali.

Rimane tuttavia irrisolto il problema iniziale e cioè di che cosa renda questi canali altamente selettivi. Per spie-

gare questa selettività, Bertil Hille estese la teoria dei poro-canali ipotizzando che nei canali esista una strettoia in grado di fungere da filtro molecolare. A livello di questo filtro di selettività, gli ioni cederebbero la maggior parte della loro acqua di idratazione e formerebbero invece deboli legami chimici (interazioni elettrostatiche) con residui di aminoacidi polari (dotati di cariche) presenti lungo le pareti del canale (Figura 6.1). Poiché la perdita dell'acqua di idratazione rappresenta una condizione sfavorevole dal punto di vista energetico per lo ione, esso riuscirà a passare attraverso il canale soltanto se l'energia acquistata mediante l'interazione con il filtro di selettività riuscirà a compensare quella perduta con l'acqua di idratazione. In generale, gli ioni permeabili restano legati al filtro di selettività per un breve tempuscolo (meno di 1 μs), trascorso il quale, le forze elettrostatiche e di diffusione li sospingono attraverso il canale. Nei canali che hanno un diametro abbastanza grande per far entrare parecchie molecole d'acqua non è necessario che gli ioni perdano tutte le molecole d'acqua che formano il loro involucro di idratazione.

In che modo si stabilisce il riconoscimento chimico e la selettività? All'inizio degli anni 1960 George Eisemann sviluppò una teoria per spiegare le proprietà degli elettrodi di vetro selettivi per i singoli ioni (che sono elettrodi simili a quelli per la misura del pH ma sono selettivi per i singoli cationi metallici alcalini). Secondo questa teoria, un sito legante che eserciti un forte campo negativo, come, per esempio, un sito formato dalle cariche negative dei gruppi carbossilici di residui di glutammato o di aspartato, si lega selettivamente agli Na^+ piuttosto che ai K^+. Tale selettività è dovuta al fatto che l'interazione elettrostatica che si esercita fra due gruppi caricati è regolata dalla legge di Coulomb e varia perciò in funzione inversa alla distanza che intercorre fra i due gruppi.

Poiché gli Na^+ hanno un raggio minore dei K^+, possono avvicinarsi a un sito carico negativamente molto di più di quanto non possano fare i K^+ e dal loro legame deriverà pertanto una variazione di energia libera molto maggiore. Tale energia libera favorevole potrà supplire alla necessità che gli Na^+ debbano perdere parte della loro acqua di idratazione per poter passare attraverso lo stretto filtro di selettività del canale. Un sito legante dotato di bassa forza di campo, come, per esempio, un sito che porti un carbonile polare o l'atomo di ossigeno di un ossidrile, sceglierà invece un K^+ piuttosto che un Na^+. In un tale sito, infatti, il legame di un Na^+ non produrrà una variazione di energia libera sufficiente per compensare la perdita dell'acqua di idratazione che circonda lo ione e che esso trattiene con forza. Poiché i K^+, che hanno dimensioni maggiori, si legano assai più debolmente all'acqua, un sito legante con una bassa forza di campo sarà invece in grado di compensare la perdita delle molecole d'acqua legate a questo ione. È opinione oggi diffusa che la selettività dei canali ionici dipenda sia da interazioni chimiche specifiche che dalle dimensioni del filtro molecolare che è funzione del diametro del poro.

Oggi è possibile studiare i canali ionici con metodi funzionali

Per capire a fondo come funzionano i canali ionici sarebbe auspicabile conoscerne la struttura tridimensionale, che ha fornito informazioni così preziose nello studio degli enzimi e di altre proteine solubili. Solo molto di recente è stato possibile applicare le tecniche cristallografiche di analisi mediante raggi X ed altre metodiche di indagine della struttura molecolare alle proteine integrali delle membrane, come i canali ionici, perché la presenza di catene idrofobiche nei tratti intramembranari della loro molecola ne rende molto difficile la cristallizzazione. Tuttavia, la registrazione dell'attività elettrica dei singoli canali ha permesso di acquisire una messe notevole di conoscenze che hanno condotto ad interessanti interpretazioni sulla loro struttura.

Prima che si fosse riusciti a registrare le minutissime correnti unitarie che fluiscono lungo i singoli canali delle membrane biologiche, la loro funzione era stata studiata su membrane lipidiche artificiali. All'inizio degli anni 1960 Paul Mueller e Donald Rudin realizzarono un modello funzionale di doppio strato lipidico, ricoprendo, con una sottile goccia di fosfolipidi, un piccolo foro praticato su un supporto impermeabile posto a separazione di due soluzioni saline. Sebbene le membrane lipidiche presentino una resistenza altissima verso gli ioni, la conduttanza di queste membrane aumentava bruscamente quando si aggiungevano certi anticorpi peptidici alla soluzione salina. Particolarmente istruttivi furono i risultati delle ricerche effettuate mediante l'impiego di gramicidina A, che è un polipeptide ciclico di 15 aminoacidi. L'applicazione di basse concentrazioni di gramicidina A alla matrice lipidica determina piccole variazioni a gradino dei flussi di corrente che attraversano la membrana stessa. Questi brevi impulsi di corrente riflettono le successive aperture e chiusure, di tipo tutto-o-nulla, del canale ionico formato dal peptide nella membrana.

Il canale della gramicidina si comporta come una semplice resistenza elettrica in quanto la sua corrente unitaria varia linearmente con il potenziale di membrana (Figura 6.2). L'intensità della corrente di un singolo canale poteva quindi venir calcolata dalla legge di Ohm, $i = V/R$, dove i è la corrente che attraversa il canale, V è il voltaggio esistente ai capi del canale ed R la resistenza del canale nello stato aperto. La pendenza del rapporto fra i e V fornisce un valore di R, per un singolo canale aperto, di circa 8×10^{10} ohm (Figura 6.2B). Tuttavia, quando si tratta di canali ionici, è meglio parlare di conduttanza ($\gamma = 1/R$), che è il reciproco della resistenza, e che fornisce immediatamente una misura elettrica della permeabilità ionica. Perciò la legge di Ohm può venir espressa come $i = \gamma \times V$. La conduttanza unitaria di un canale di gramicidina A si aggira intorno ai 12×10^{-12} siemens o 12 picosiemens (pS), dove 1 siemens = 1/ohm.

Le conoscenze sulle proprietà elementari dei canali fornite da queste ricerche su sistemi artificiali furono in

 ISBN 88-408-1256-3

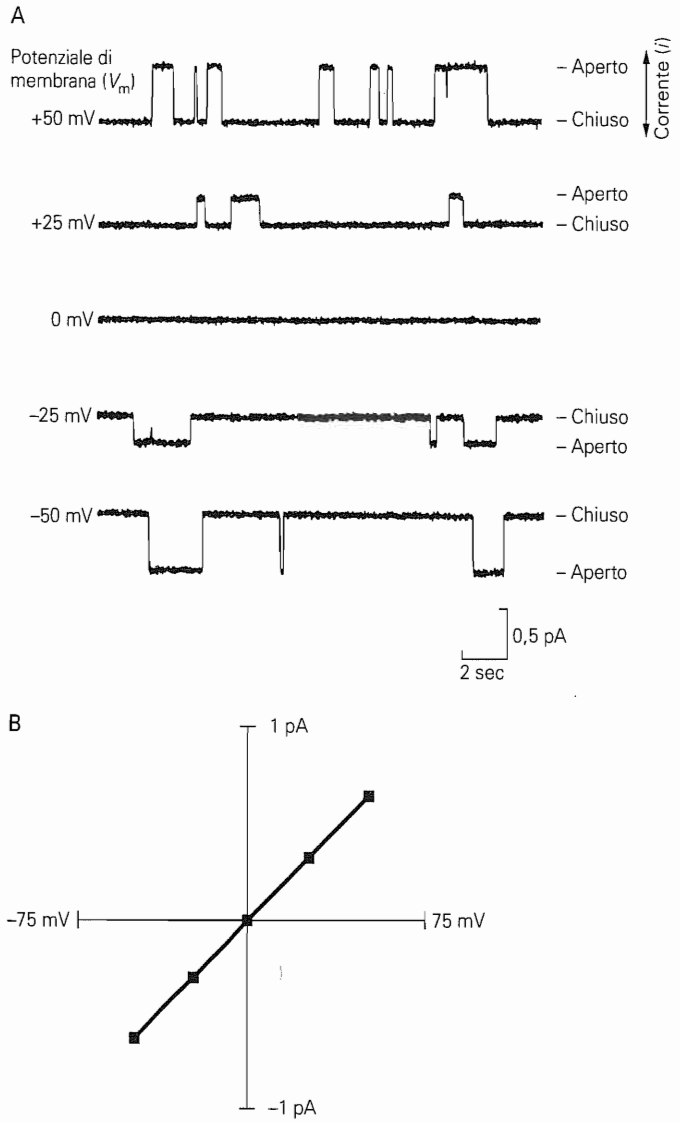


Figura 6.2 Caratteristiche della corrente di un singolo canale ionico. I dati illustrati in figura riguardano un canale formato aggiungendo molecole di gramicidina A ad una soluzione in contatto con un doppio strato lipidico artificiale.
A. I canali si aprono e si chiudono con un meccanismo di tutto-o-nulla, determinando il passaggio attraverso la membrana di brevi impulsi di corrente. Se si fa variare il potenziale elettrico (V_m) esistente ai capi della membrana, anche la corrente (i) che passa attraverso i canali varia proporzionalmente. V_m è misurato in millivolt (mV); i è misurata in picoampere (pA).
B. La rappresentazione grafica della corrente che passa per il canale, in funzione della differenza di potenziale presente ai capi della membrana, mette in evidenza la relazione lineare che lega la corrente stessa con il voltaggio; in altri termini, il canale si comporta come una semplice resistenza elettrica che segue la legge di Ohm ($i = V/R$ o $i = \gamma \times V$). (Per concessione di Olaf Anderson e Lyndon Providence.)
C. Modello ipotetico di struttura del canale della gramicidina A. Un canale funzionante si forma in seguito alla dimerizzazione di due peptidi di gramicidina uniti per le due estremità. (da Sawyer e collaboratori, 1989.)

seguito confermate sulle membrane biologiche con la tecnica del *patch-clamp* (Scheda 6.1). Se si porta in stretta apposizione con la membrana di una fibra muscolare di Rana un microelettrodo di vetro riempito di ACh, che è il neurotrasmettitore che attiva i canali dipendenti da ligandi della membrana del muscolo, nella zona di membrana sottostante la punta del microelettrodo è possibile registrare impulsi unitari di corrente, che rappresentano l'apertura e la chiusura di singoli canali ionici attivati dall'ACh (Figura 6.3B). Analogamente a quanto era stato già osservato per i canali della gramicidina A, anche questi canali attivati dall'ACh presentano una relazione corrente-voltaggio lineare e la conduttanza dei singoli canali si aggira intorno a 25 pS.

I canali ionici di tutte le cellule hanno parecchie caratteristiche in comune

La maggior parte delle cellule è in grado di trasmettere messaggi intercellulari locali ma soltanto le fibre nervose e le cellule del muscolo posseggono le specializzazioni necessarie per l'invio rapido di segnali a lunga distanza. Sebbene le cellule nervose e quelle muscolari siano dotate di un repertorio particolarmente ricco di canali ionici e la densità di questi ultimi sia particolarmente elevata nelle loro membrane, i loro canali non sono fondamentalmente diversi da quelli presenti in tutte le altre parti del corpo. In questo paragrafo cercheremo di descrivere le proprietà generali dei canali ionici presenti in una grande varietà di cellule.

I flussi ionici che attraversano i canali sono passivi

Il flusso di ioni che scorre nei canali è passivo e non richiede alcuna spesa di energia metabolica da parte dei canali stessi. Anche la direzione e l'equilibrio finale di questo flusso non dipendono dai canali ma dalle forze elettrostatiche e di diffusione presenti ai capi della membrana.

I canali ionici selezionano invece i tipi di ioni ai quali consentono il transito, lasciando passare anioni o cationi. Alcuni tipi di canali cationici lasciano passare, quasi senza distinzione, tutti i cationi che sono comunemente presenti nel liquido extracellulare: Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}. La maggior parte dei canali cationici, tuttavia, sono permea-

Scheda 6.1

Registrazione del flusso di corrente di singoli canali ionici: il patch-clamp

La tecnica del patch-clamp è stata messa a punto nel 1976 da Erwin Neher e Bert Sakmann per la registrazione delle correnti di singoli canali ionici e costituisce un perfezionamento di quella di blocco del voltaggio (v. Scheda 9.1). Si pone a stretto contatto con la membrana di una fibra muscolare scheletrica, previamente trattata con enzimi proteolitici, in modo da rimuovere il connettivo che vi aderisce, una micropipetta di vetro rifinita alla fiamma, la cui punta ha un diametro di circa 1 μm. La pipetta viene riempita di una soluzione salina simile a quella dei liquidi extracellulari. La corrente che passa attraverso i canali ionici che stanno nel tratto di membrana immediatamente sottostante al microelettrodo viene misurata da un apposito circuito elettronico connesso con l'elettrodo metallico immerso nella soluzione di elettroliti presente nella micropipetta.

Nel 1980 Neher osservò che la tenuta fra la pipetta e la membrana diviene molto più stretta se si esercita una leggera suzione nella pipetta stessa. Si ottiene in tal modo una aderenza tale che la resistenza fra l'interno e l'esterno della pipetta diviene elevatissima. Questa forte aderenza riduce notevolmente il rumore elettronico e rende applicabile questa tecnica all'intera famiglia dei canali ionici connessi con i processi di eccitabilità elettrica, ivi compresi quei canali che presentano una conduttanza molto ridotta. In seguito a questa scoperta, Neher, Sakmann e molti altri ricercatori hanno applicato questa tecnica a parecchi tipi di cellule, nervose e non, per lo studio di tutte e tre le grandi famiglie di canali ionici conosciute: i canali voltaggio-dipendenti, i canali dipendenti dai neurotrasmettitori e i canali attivati dagli stimoli meccanici.

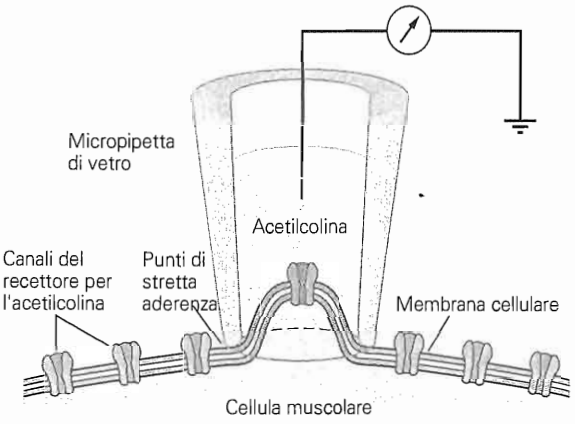


Figura 6.3A Dispositivo sperimentale del patch-clamp. Per registrare dai canali attivati da neurotrasmettitori del muscolo scheletrico si fa uso di una micropipetta contenente acetilcolina (ACh). (Modificata, da Alberts e collaboratori, 1989.)

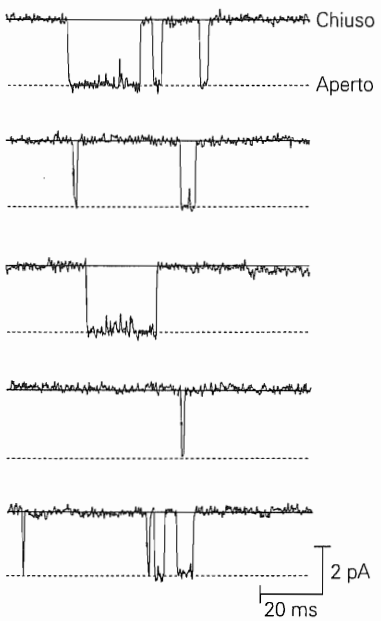


Figura 6.3B Registrazione della corrente che passa in un singolo canale ionico quando il canale passa dallo stato chiuso a quello aperto. (Per concessione di B. Sakmann.)

In maniera indipendente, Christopher Miller mise a punto un metodo per incorporare i canali delle membrane biologiche in sottili superfici planari costituite da un doppio strato molecolare di lipidi. Con questa tecnica le membrane biologiche vengono anzitutto omogeneizzate; viene quindi isolata, centrifugando l'omogenato, una frazione costituita esclusivamente da frammenti vescicolari di membrana. In condizioni ioniche opportune, queste vescicole si possono fondere con una membrana lipidica artificiale incorporando nella membrana planare i canali ionici contenuti nei frammenti vescicolari. Questa tecnica presenta due vantaggi sperimentali. In primo luogo, rende possibile lo studio dei canali ionici di zone della cellula che di per sé sarebbero inaccessibili alla tecnica del patch-clamp; in questo modo, per esempio, Miller ha potuto studiare le caratteristiche di un canale K^+ isolato da una membrana interna del muscolo scheletrico (il reticolo sarcoplasmatico). In secondo luogo, questa tecnica permette lo studio dell'influenza che la composizione lipidica delle membrane esercita sulla funzione dei canali ionici.

bili soprattutto ad una sola specie ionica, sia essa Na^+, K^+ o Ca^{2+}. Anche la maggior parte dei canali anionici sono altamente selettivi e conducono un solo ione di importanza fisiologica, lo ione cloruro (Cl^-).

Le proprietà cinetiche dei flussi ionici sono ben descritte dalla conduttanza dei canali che viene determinata misurando la corrente che passa attraverso il canale aperto (il flusso ionico) in risposta ad una determinata forza motrice elettrochimica. La forza motrice elettrochimica netta è determinata da due fattori: la differenza di potenziale elettrochimico esistente ai capi della membrana e il gradiente di concentrazione dello ione che attraversa la membrana. Se cambia l'uno o l'altro di questi fattori cambia anche la forza motrice netta (v. Capitolo 7).

 ISBN 88-408-1256-3

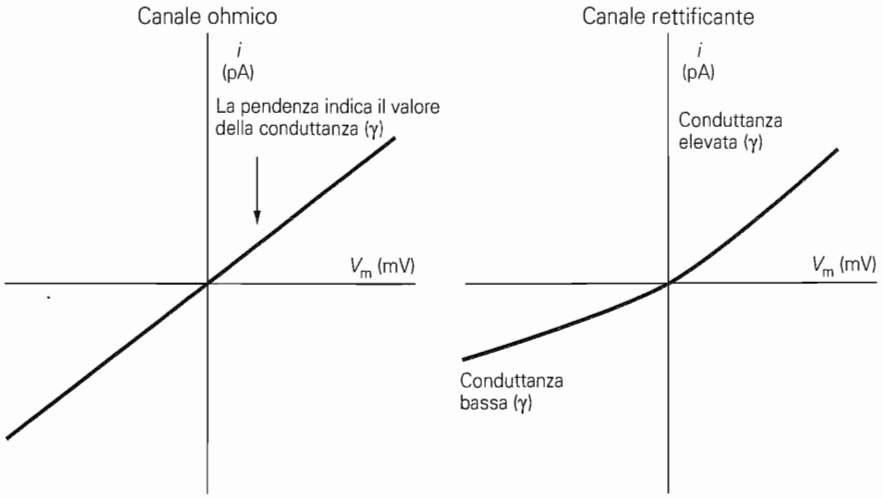


Figura 6.4 In molti canali ionici, la relazione fra il flusso di corrente che passa attraverso un canale aperto e il voltaggio applicato ai capi della membrana è lineare. Questi canali sono detti "ohmici" in quanto seguono la legge di Ohm, $i = V_m/R$ o $V_m \times \gamma$, dove γ è la conduttanza (grafico di sinistra). In altri canali, la relazione fra la corrente e il potenziale di membrana non è lineare (grafico di destra). Si suol dire che questi canali "rettificano", nel senso che tendono a condurre maggiormente gli ioni in una direzione (in figura, correnti positive) che nella direzione opposta.

Come abbiamo visto, in molti canali ionici il flusso della corrente varia linearmente con la forza motrice, in altre parole, il canale si comporta come una semplice resistenza. In altri canali il flusso della corrente è una funzione non lineare della forza motrice. Questi tipi di canali si comportano come dei rettificatori e conducono gli ioni assai più rapidamente in una direzione rispetto all'altra. Mentre la conduttanza ($\Delta i/\Delta V$) di un canale che si comporta come una resistenza pura resta sempre costante, vale a dire che è sempre la stessa indipendentemente dal voltaggio, la conduttanza di un canale che rettifica è variabile e deve venir determinata sperimentalmente saggiando il rapporto corrente/voltaggio su tutto l'ambito dei valori fisiologici del potenziale di membrana (Figura 6.4).

La velocità degli ioni (la corrente) attraverso un canale dipende dalla concentrazione degli ioni nella soluzione circostante. A basse concentrazioni, la corrente aumenta linearmente con la concentrazione. Per concentrazioni più alte, la corrente tende a raggiungere un punto al di là del quale non aumenta più con la concentrazione. A questo punto si suol dire che la corrente va in *saturazione*.

Questo effetto di saturazione è in buon accordo con l'ipotesi che il passaggio degli ioni attraverso i canali non segua strettamente le leggi della diffusione elettrochimica delle sostanze in soluzione libera ma che comporti anche il legame degli ioni a siti polari specifici presenti nel poro del canale. Un modello conforme alla elettrodiffusione semplice prevederebbe che la corrente ionica debba continuare a crescere parallelamente al crescere della concentrazione: tanto maggiore è il numero delle cariche presenti in soluzione e tanto maggiore dovrà essere il flusso della corrente.

Per una grande varietà di canali ionici, la relazione fra corrente e concentrazioni ioniche è descritta accuratamente da un'equazione che prevede un legame uno-a-uno fra ione e canale, coerentemente con l'ipotesi che durante il passaggio un solo ione si leghi al canale. La concentrazione ionica per la quale il flusso della corrente raggiunge la metà dell'intensità massima definisce la *costante di dissociazione* per il legame di un certo ione in un canale. Nei grafici che rappresentano l'andamento della corrente in funzione della concentrazione ionica, la costante di dissociazione è, per lo più, molto elevata, dell'ordine di circa 100 mM, il che sta ad indicare un legame piuttosto blando. (Per le interazioni fra enzima e substrato, la costante di dissociazione assume, in generale, valori dell'ordine di 1 μM). Tali deboli interazioni stanno a significare che i legami fra ione e canale si formano e si risolvono molto rapidamente. In effetti, uno ione resta mediamente legato nel canale per meno di 1 μs. La fugacità dei legami fra ione e canale è una condizione indispensabile perché si raggiunga l'elevatissima velocità di conduzione ionica necessaria per determinare una rapida variazione del potenziale di membrana durante la trasmissione dei messaggi nel sistema nervoso.

Alcuni canali ionici possono andare incontro a fenomeni di occlusione da parte di ioni liberi o di altre molecole presenti nel citoplasma o nei liquidi extracellulari. La pervietà del canale può venir bloccata da particelle che si legano a livello degli sbocchi del poro acquoso o in qualche sito all'interno del poro. Se il bloccante è una molecola ionizzata che si lega a un sito all'interno del poro, non appena entrerà in contatto con il canale verrà influenzato dal campo elettrico della membrana. Per esempio, se un bloccante caricato positivamente entra nel poro dall'esterno della membrana, rendendo l'interno della membrana più negativo (il che, secondo convenzione, corrisponderà ad un potenziale di membrana ancor più negativo; v. Capitolo 7), il bloccante verrà attivato ancor più all'interno del canale aumentando il blocco. In generale, le molecole bloccanti sono spesso tossine o farmaci di origine esogena, alcune, tuttavia, sono ioni comuni, che in condizioni fisiologiche sono presenti nelle cellule o nell'ambiente che le circonda, come Mg^{2+}, Ca^{2+} e Na^+ o certe poliamine come la spermina.

L'apertura e la chiusura dei canali comporta una serie di modificazioni della loro conformazione

Tutti i canali ionici studiati finora posseggono due o più configurazioni steriche relativamente stabili. Ciascuna di

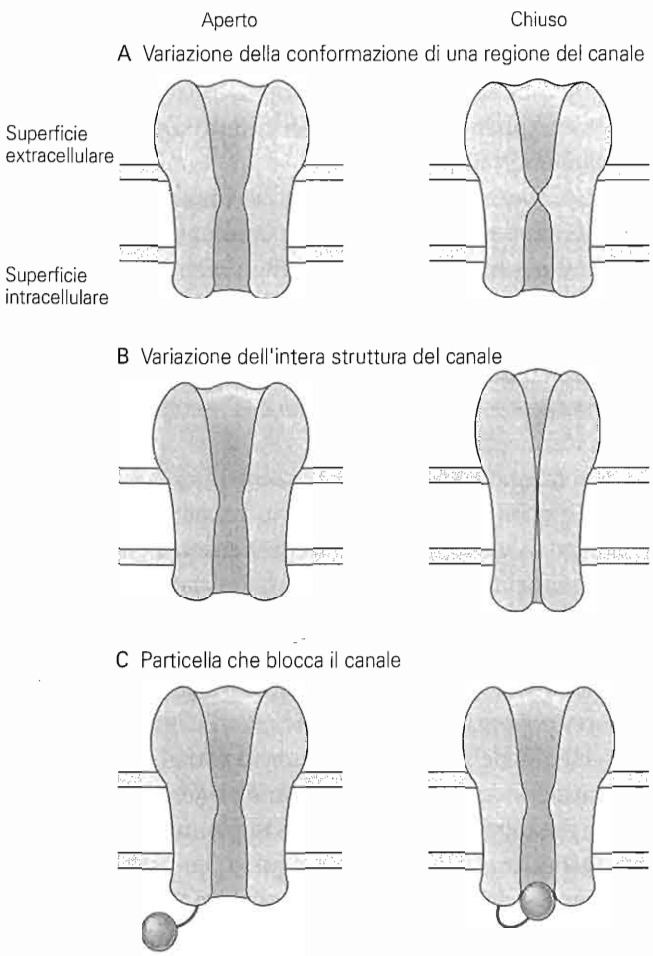


Figura 6.5 Tre modelli fisici diversi per l'apertura e la chiusura dei canali ionici.
A. In una zona specifica del canale ha luogo una modificazione di conformazione.
B. Una estesa modificazione di conformazione determina una variazione della struttura che interessa il canale in tutta la sua estensione.
C. Una particella bloccante oscilla fra una posizione in cui blocca l'ingresso del canale ed una in cui non lo blocca.

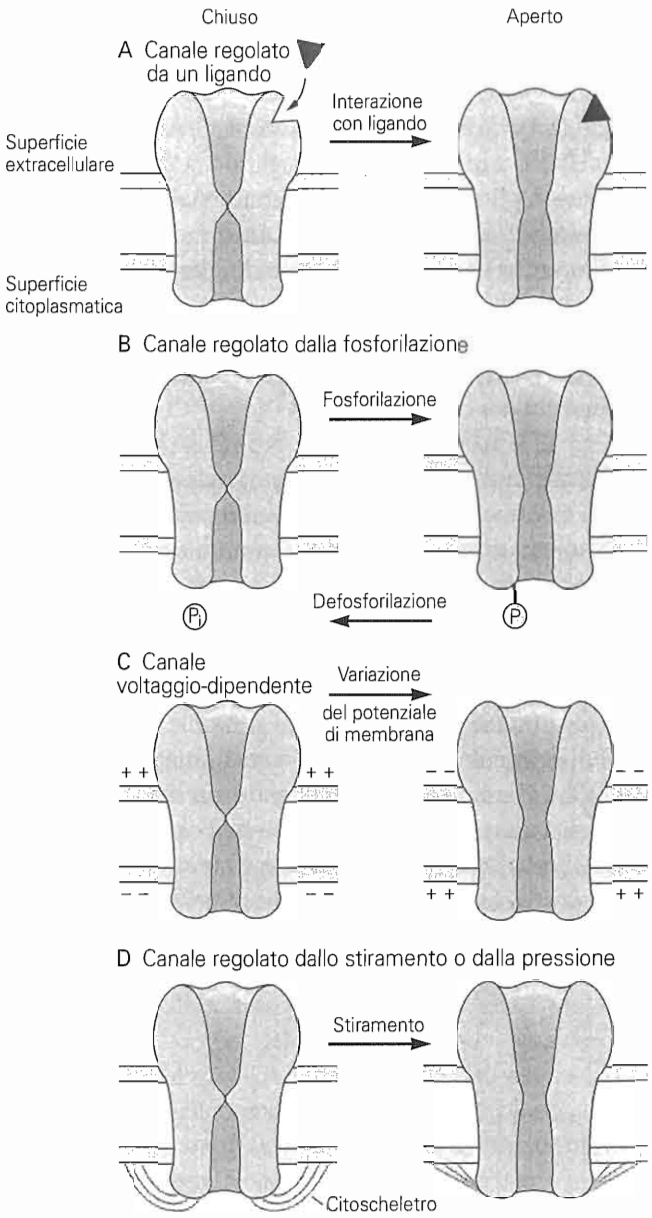


Figura 6.6 L'apertura e la chiusura dei canali può essere sotto il controllo di diversi stimoli.
A. I canali il cui accesso dipende da un ligando si aprono quando il ligando stesso si associa al proprio recettore. L'energia derivante dall'associazione del ligando con il recettore fa assumere al canale il suo stato aperto.
B. L'apertura e la chiusura di alcuni tipi di canali è regolata da processi di fosforilazione e defosforilazione di proteine. L'energia necessaria per l'apertura del canale deriva dal trasferimento di un gruppo fosforico ad alta energia, P_i.
C. Alcuni canali si aprono e chiudono in seguito a variazioni del potenziale di membrana. L'energia necessaria per le modificazioni delle condizioni di accesso al canale deriva dalle variazioni della differenza di potenziale elettrico esistente ai capi della membrana, che determinano una modificazione di conformazione agendo su un componente del canale che porta una carica netta.
D. Altri canali possono venir attivati dallo stiramento o da variazioni meccaniche di pressione. L'energia necessaria per modificare le condizioni di accesso al canale potrebbe derivare da forze meccaniche che modificano il canale tramite il citoscheletro.

esse rappresenta uno stato funzionale diverso. Per esempio, ogni canale ionico possiede almeno uno stato aperto e uno o due stati di chiusura. I canali nei quali si può avere questa transizione di stato vengono detti canali ad *accesso variabile*.

Non si sa molto circa i meccanismi che fanno variare le condizioni d'accesso ai canali, se non che essi sono dovuti a modificazioni transitorie della conformazione dei canali stessi. Sebbene l'immagine di una porta che si apre e si chiude possa sembrare indicativa di ciò che accade nei canali ad accesso variabile, è probabile che essa possa rappresentare fedelmente i meccanismi che riguardano solo alcuni canali (per esempio, l'inattivazione dei canali Na^+ e K^+ che prenderemo in esame nel Capitolo 9). Più in generale, le variazioni d'accesso di un canale comportano modificazioni diffuse di tutta la sua struttura. Per esempio, le microfotografie ad alta risoluzione fatte con il microscopio elettronico ed i recenti metodi di analisi delle immagini fanno pensare che l'apertura e la chiusura dei canali ionici delle giunzioni comunicanti (che studieremo nel Capitolo 10) comporti l'inclinazione e la rotazione contemporanea delle sei subunità che costituiscono il canale. Prove simili indicano che anche l'apertura dei canali regolati dall'ACh del muscolo scheletrico è deter-

 ISBN 88-408-1256-3

minata dall'inclinazione e dal ripiegamento coordinato delle α-eliche di ciascuna delle cinque subunità che formano il poro del canale. Si ritiene che i rimaneggiamenti molecolari che hanno luogo durante il passaggio dallo stato chiuso a quello aperto aumentino la velocità di conduzione degli ioni attraverso i canali non solo in quanto danno adito alla formazione di un lume più largo, ma anche perché spostano un gruppo di aminoacidi relativamente più polari verso la superficie della parete interna del poro acquoso. Nella Figura 6.5 sono rappresentati tre modelli fisici di carattere generale relativi ai meccanismi di apertura dei canali.

Poiché la funzione primaria dei canali ionici dei neuroni è quella di consentire l'invio di messaggi rapidi, nel corso dell'evoluzione si sono sviluppati tre principali meccanismi di regolazione atti a controllare il tempo durante il quale ogni canale resta attivo nello stato aperto (Figura 6.6). Alcuni canali ionici sono regolati da ligandi chimici. I ligandi possono legarsi direttamente al canale, o a livello di un sito extracellulare, come è il caso dei neurotrasmettitori, o ad un sito intracellulare, come nel caso di certi costituenti citoplasmatici, come i Ca^{2+} e i nucleotidi. Alternativamente, il ligando può attivare una cascata di messaggeri intracellulari che possono poi modificare il canale, in modo covalente, tramite la fosforilazione di particolari frazioni proteiche. Altri canali ionici sono invece sensibili alle variazioni del potenziale di membrana. Esistono infine alcuni neuroni che sono regolati dalla deformazione meccanica della membrana. Sotto l'influenza di questi fattori i canali ionici possono presentarsi alternativamente in tre stati funzionali diversi: chiuso ma attivabile (di riposo); aperto (attivo); chiuso e non attivabile (refrattario).

I rapidi cambiamenti di stato dei canali, necessari per l'invio istantaneo dei messaggi, possono venir influenzati da talune modificazioni di lungo termine dello stato metabolico della cellula. Per esempio, in alcuni canali K^+ voltaggio-dipendenti, l'apertura dei canali è sensibile alle concentrazioni intracellulari di ATP, mentre in altri canali, le proprietà di apertura variano a seconda dello stato redox della cellula.

Perché uno stimolo faccia passare un canale dallo stato chiuso a quello aperto, è necessario venga fornita energia. Per i canali voltaggio-dipendenti, l'energia viene fornita dal movimento di una zona polare del canale proteico, il così detto sensore del voltaggio, nel campo elettrico della membrana. Il sensore del voltaggio contiene una carica elettrica netta dovuta alla presenza di aminoacidi basici (caricati positivamente) o acidi (caricati negativamente). Il movimento delle cariche del sensore del voltaggio nel campo elettrico determina una variazione netta di energia libera che modifica l'equilibrio esistente fra stato aperto e chiuso del canale. Per i canali regolati dai neurotrasmettitori, invece, le modificazioni di accesso del canale sono dovute alle variazioni di energia chimica libera che hanno luogo quando il ligando si lega al sito recettivo del canale.

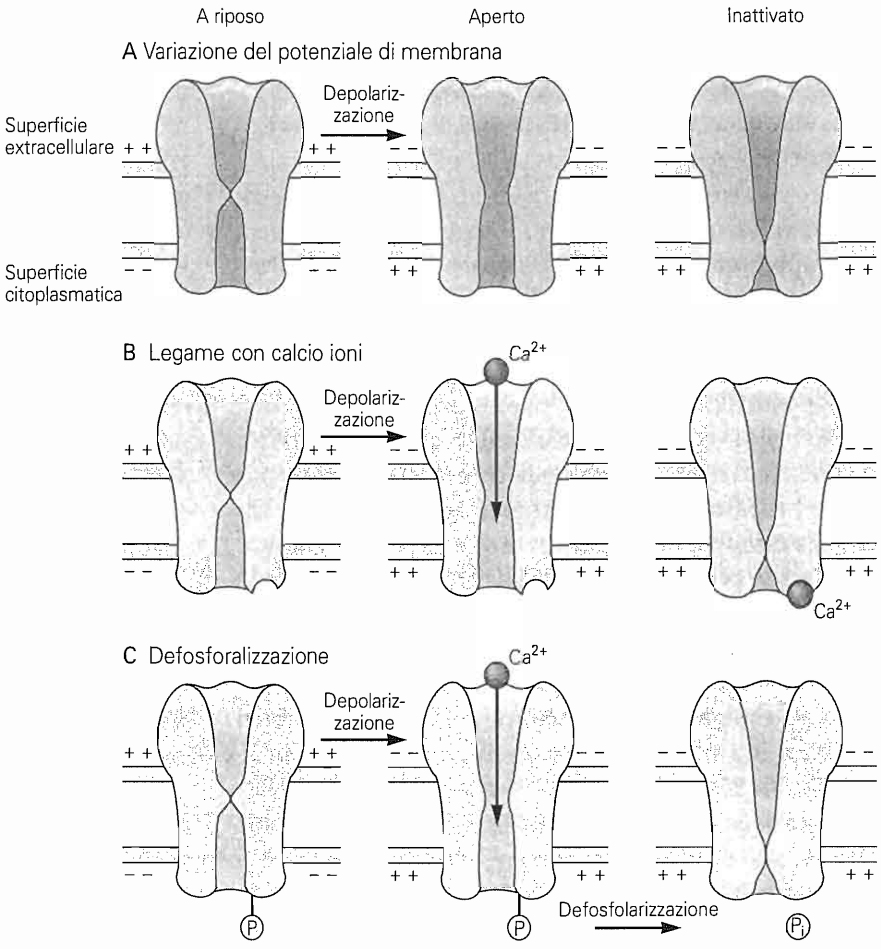


Figura 6.7 La figura illustra tre diversi meccanismi con cui i canali voltaggio-dipendenti possono entrare in uno stato nel quale sono chiusi e non attivabili (stato refrattario).
A. In seguito a una depolarizzazione della membrana, molti canali voltaggio-dipendenti entrano in uno stato di refrattarietà (inattivati) dopo essere passati dallo stato di riposo (chiusi) a uno stato transitorio di apertura. I canali possono uscire dallo stato di inattivazione e ritornare alle condizioni di riposo soltanto quando la differenza di potenziale della membrana ha riassunto il suo valore iniziale.
B. Quando i canali Ca^{2+} si aprono in seguito a una depolarizzazione, la concentrazione intracellulare dei Ca^{2+} aumenta. I Ca^{2+} presenti all'interno della cellula possono allora inattivare gli stessi canali legandosi a un particolare sito di riconoscimento.
C. Un aumento della concentrazione interna dei Ca^{2+} può determinare uno stato di inattivazione dei canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti attraverso la defosforilazione dei canali stessi.
A concentrazioni patologicamente elevate, i Ca^{2+} possono altresì determinare un'inattivazione irreversibile degli stessi canali per reclutamento di proteasi attivate dai Ca^{2+}.

Per i canali la cui attivazione è meccanica si ritiene che l'energia associata allo stiramento della membrana venga trasferita al canale tramite il citoscheletro o direttamente dalle variazioni di tensione del doppio strato lipidico.

La velocità con la quale avviene la transizione di un canale dallo stato aperto a quello chiuso dipende dal tipo dei segnali che regolano l'accesso al canale stesso. Per i canali voltaggio-dipendenti la velocità dipende strettamente dal potenziale di membrana. Sebbene le cinetiche di transizione dei canali possano variare da qualche microsecondo a un minuto, esse tendono, tuttavia, a durare, in media, pochi millisecondi. Perciò i canali, quando si aprono, tendono a rimanere aperti per alcuni millisecondi e, analogamente, quando si chiudono, rimangono chiusi per alcuni millisecondi prima di riaprirsi. Quando in un canale ha inizio una cinetica di transizione fra stato chiuso e aperto, essa si compie in maniera praticamente istantanea (meno di 10 μsec, che è attualmente il limite delle nostre capacità sperimentali di misura), dando origine ad una brusca variazione, a gradino, e con carattere di tutto-o-nulla, della corrente che passa attraverso il canale.

I processi che stanno alla base degli stati di refrattarietà dei canali dipendenti dai ligandi sono del tutto diversi da quelli che si verificano nei canali voltaggio-dipendenti. I canali dipendenti da ligandi possono entrare in stato di refrattarietà quando vengono esposti a lungo all'azione del ligando stesso. Questo processo viene detto di *desensitizzazione* e verrà trattato nel Capitolo 13. Attualmente il processo di desensitizzazione dei canali ionici non è ancora interamente chiarito. In alcuni casi esso sembra essere una proprietà intrinseca del canale legata all'interazione fra ligando e canale, mentre in altri è dovuto alla fosforilazione della molecola del canale da parte di una protein-chinasi.

Per ciò che riguarda i canali voltaggio-dipendenti, molti, ma non tutti, entrano in stato di refrattarietà dopo esser stati attivati. Questo processo viene detto stato di *inattivazione*. Si ritiene che l'inattivazione dei canali Na^+ e K^+ voltaggio-dipendenti sia dovuta ad un cambio di conformazione intrinseca che avverrebbe sotto il controllo di una subunità o di una zona del canale diversa da quella che determina la loro attivazione. (L'applicazione intracellulare di alcuni enzimi proteolitici elimina la proprietà di inattivazione dei canali Na^+ voltaggio-dipendenti senza alterarne l'attivazione. Per l'inattivazione di alcuni canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti, al contrario, sembra necessario l'ingresso di Ca^{2+} nei canali. In questi casi, l'aumento della concentrazione intracellulare di Ca^{2+} o inattiva direttamente il canale, in quanto i Ca^{2+} si legano ad un sito di controllo posto all'interno del canale, o lo inattiva indirettamente, agendo su un enzima intracellulare che defosforila la proteina del canale inattivandolo (Figura 6.7).

Anche fattori esogeni, come sostanze chimiche o tossine, possono influenzare i siti che controllano l'accesso dei canali ionici. La maggior parte di questi agenti tende a chiudere i canali; pochi altri tendono ad aprirli. Alcune sostanze si legano allo stesso sito al quale normalmente si associa il ligando che determina l'apertura del canale, impedendo in tal modo all'attivatore di esercitare il proprio effetto. Il legame con l'inibitore può essere debole e quindi reversibile, come avviene per il blocco del recettore nicotinico dell'ACh da parte del curaro, che è un veleno con cui gli indigeni del Sud America avvelenavano le frecce (v. Capitolo 11). Ovvero il legame può essere tenace ed irreversibile, come si verifica per il blocco dello stesso canale da parte del veleno di serpente α-bungarotossina. Altre sostanze esogene agiscono in maniera non

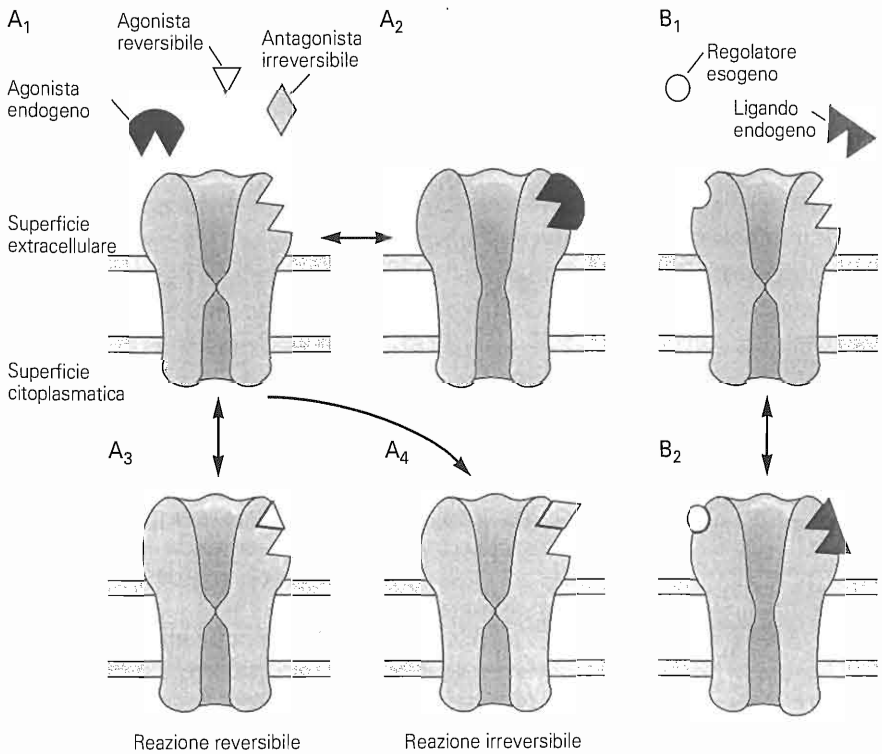


Figura 6.8 L'associazione con ligandi esogeni come i farmaci può orientare i canali verso l'assunzione prevalente di uno stato aperto o di uno stato chiuso con una serie di meccanismi diversi.
A. Nei canali che normalmente si aprono in seguito alla loro associazione con un ligando esogeno (A_1, A_2), un farmaco o una tossina possono bloccare il legame con l'attivatore mediante un processo reversibile (A_3) o irreversibile (A_4).
B. Alcuni regolatori esogeni possono favorire l'assunzione dello stato aperto di un canale legandosi a un sito regolatore diverso dal sito endogeno che apre normalmente il canale.

 ISBN 88-408-1256-3

competitiva, influenzando i normali meccanismi d'accesso senza interagire direttamente con un sito specifico per il ligando. Per esempio, il legame di un farmaco come il Valium a un sito regolatore del canale Cl^- GABA-dipendente prolunga l'apertura dei canali in risposta al GABA. Questo tipo di controllo indiretto può influenzare non solo l'accesso ai canali controllati dai ligandi, ma anche quello dei canali il cui accesso dipende dal voltaggio o dalla deformazione meccanica (Figura 6.8).

La struttura dei canali ionici può venir desunta da ricerche di tipo biofisico, biochimico e di biologia molecolare

A cosa somigliano i canali ionici? In che modo i canali attraversano la membrana? Come si modifica la conformazione di un canale quando passa dallo stato aperto a quello chiuso? In che parte del canale si legano i neurotrasmettitori o i farmaci?

L'applicazione delle metodiche della biochimica e della biologia molecolare ha permesso progressi sostanziali nella comprensione della struttura e del funzionamento dei canali. Tutti i canali ionici comprendono un componente glicoproteico di base, costituito da una proteina integrale di membrana di grandi dimensioni, coniugata in superficie con gruppi di carboidrati. Al centro della struttura sta un poro idrofilo che attraversa la membrana a tutto spessore. In molti canali la struttura che forma il poro è costituita da due o più subunità che possono essere uguali o diverse fra loro (Figura 6.9). Alcuni canali posseggono anche subunità ausiliarie che sono in grado di modificarne le proprietà funzionali. Tali subunità possono essere localizzate sulla superficie citoplasmatica del canale o nascoste nella compagine della membrana.

I geni delle principali classi di canali ionici sono stati clonati e sequenziati. La sequenza aminoacidica primaria dei canali, desunta dalla loro sequenza del DNA, ha permesso di ipotizzare modelli relativi alla struttura di diverse proteine appartenenti a canali ionici. Questi modelli si basano su programmi informatici che permettono di prevedere quale possa essere la struttura secondaria più probabile (per esempio α-elica o segmenti lineari β) dei tratti della catena proteica che corrispondono ai domini del canale che attraversano la membrana (Figura 6.10). Queste previsioni si basano, a loro volta, sulle attuali conoscenze relative a proteine la cui reale struttura ci è nota da analisi fatte mediante diffrazione di elettroni o di raggi X.

La prima proteina di membrana la cui struttura è stata interamente chiarita è la batteriorodopsina (fotopigmento che converte la luce solare in energia elettrochimica) presente sulla membrana plasmatica di *Halobacterium*. La batteriorodopsina contiene sequenze caratterizzate dalla presenza di aminoacidi caricati (idrofili) e zone costituite da sequenze di aminoacidi non caricati (idrofobici). Le regioni idrofobiche sono complessivamente sette. Ogni zona idrofobica ha una lunghezza di circa 15-20 residui aminoacidici e attraversa tutta la membrana sotto forma di α-elica. Queste sequenze immerse nella matrice della membrana sono a loro volta legate da sei tratti idrofili disposti ad ansa, tre dei quali citoplasmatici e tre extracellulari.

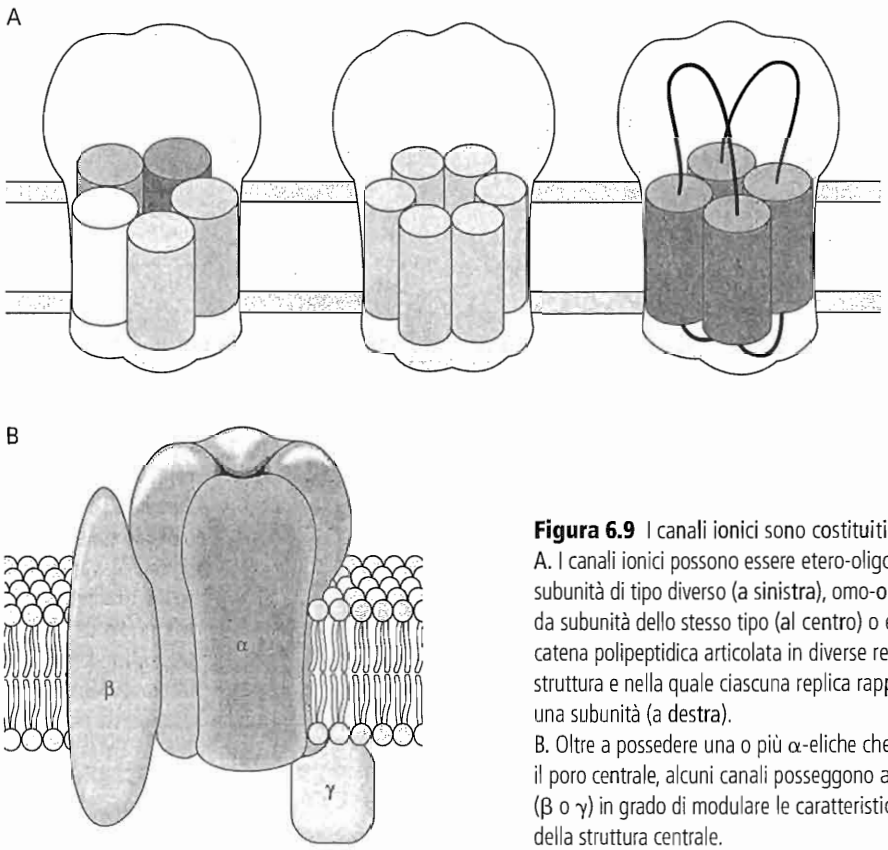


Figura 6.9 I canali ionici sono costituiti da parecchie subunità.
A. I canali ionici possono essere etero-oligomeri costituiti da subunità di tipo diverso (a sinistra), omo-oligomeri formati da subunità dello stesso tipo (al centro) o essere formati da un'unica catena polipeptidica articolata in diverse repliche aventi la stessa struttura e nella quale ciascuna replica rappresenta l'equivalente di una subunità (a destra).
B. Oltre a possedere una o più α-eliche che contribuiscono a formare il poro centrale, alcuni canali posseggono altre subunità ausiliarie (β o γ) in grado di modulare le caratteristiche d'accesso proprie della struttura centrale.

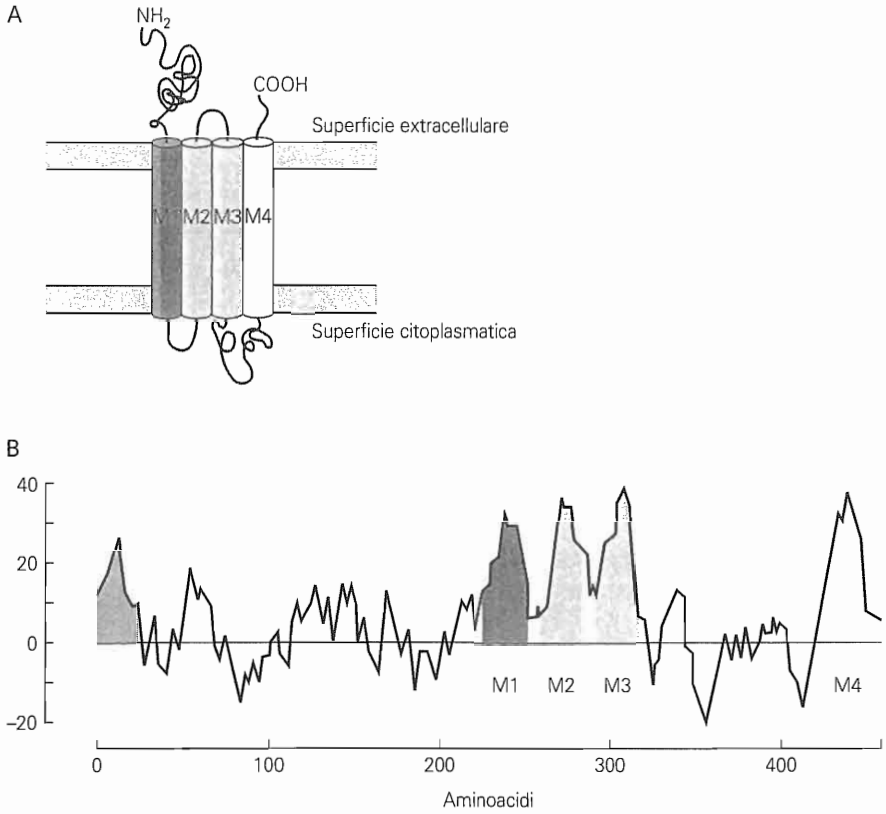


Figura 6.10 Struttura secondaria delle proteine integrali di membrana.
A. Struttura secondaria proposta per una delle subunità del canale-recettore nicotinico regolato dall'ACh. Ogni cilindro rappresenta una possibile α-elica che attraversa da parte a parte la membrana ed è costituita da circa 20 residui di aminoacidi idrofobici. I segmenti intramembranosi sono connessi da tratti citoplasmatici o extracellulari costituiti da residui idrofilici.
B. I tratti di canale ionico che attraversano la membrana vengono identificati mediante la rappresentazione grafica del loro grado di idrofobicità. Lungo tutta la figura è rappresentato il valor medio corrente di idrofobicità dell'intera sequenza aminoacidica della subunità α del recettore nicotinico per l'ACh. Ogni punto del grafico rappresenta l'indice medio di idrofobicità di un tratto di 19 aminoacidi ed è inserito nella posizione del residuo aminoacidico presente a metà della sequenza stessa. Il grafico si basa sulla sequenza aminoacidica desunta dalla sequenza dei nucleotidi presenti nel recettore per l'ACh clonato. Quattro delle regioni idrofobiche (M1-M4) corrispondono ai segmenti intramembranosi della catena.
La prima regione idrofobica è la sequenza segnale che serve a posizionare sulla superficie extracellulare della membrana il terminale idrofilico della proteina nel corso della sua sintesi. Nella proteina matura la sequenza segnale viene poi staccata. (Da Schofield e collaboratori, 1987.)

È possibile ottenere altri elementi utili per la conoscenza della struttura e della funzione dei canali confrontando la sequenza primaria degli aminoacidi in canali dello stesso tipo ma appartenenti a specie animali diverse. È assai probabile che le regioni di questi canali che presentano caratteri di notevole somiglianza fra loro (vale a dire le zone che si sono conservate quasi inalterate nel corso dell'evoluzione naturale) rivestano grande importanza per il mantenimento delle condizioni di efficienza strutturale e funzionale dei canali stessi. È del pari probabile che i tratti di catena di struttura omologa e ben conservata, presenti in canali diversi ma correlati, svolgano una stessa funzione biofisica in canali diversi. Per esempio, tutti i canali voltaggio-dipendenti contengono, all'interno della membrana, un dominio specifico, disposto ad α-elica, che, ogni tre residui aminoacidici, presenta un aminoacido caricato positivamente (lisina o arginina). Il fatto che questo tipo di struttura sia presente in tutti i canali voltaggio-dipendenti, mentre non compare nei canali il cui accesso è regolato da ligandi, è in favore dell'ipotesi che questa zona caricata di catena abbia una funzione importante nella regolazione, legata al voltaggio, dell'accesso ai canali (v. Capitolo 9).

L'attendibilità dei modelli strutturali teorici dei canali può venir verificata con diversi metodi. Anzitutto si possono preparare anticorpi specifici per sequenze polipeptidiche di sintesi che abbiano la stessa struttura dei diversi domini idrofili della catena proteica. Con metodi immunocitochimici si può quindi stabilire se questi anticorpi si legano alla superficie citoplasmatica o a quella extracellulare della membrana ed accertare in tal modo se un particolare tratto del canale è extracellulare o intracellulare.

Anche le conseguenze funzionali della modificazione delle sequenze aminoacidiche primarie dei canali possono venir studiate con una gamma di tecniche diverse. Un metodo di studio particolarmente versatile consiste nell'impiego dell'ingegneria genetica per costruire canali così detti chimerici, vale a dire canali i cui diversi segmenti sono stati ottenuti da geni appartenenti a specie diverse. Questa tecnica si basa sul fatto che i canali hanno proprietà alquanto diverse a seconda della specie alla

 ISBN 88-408-1256-3

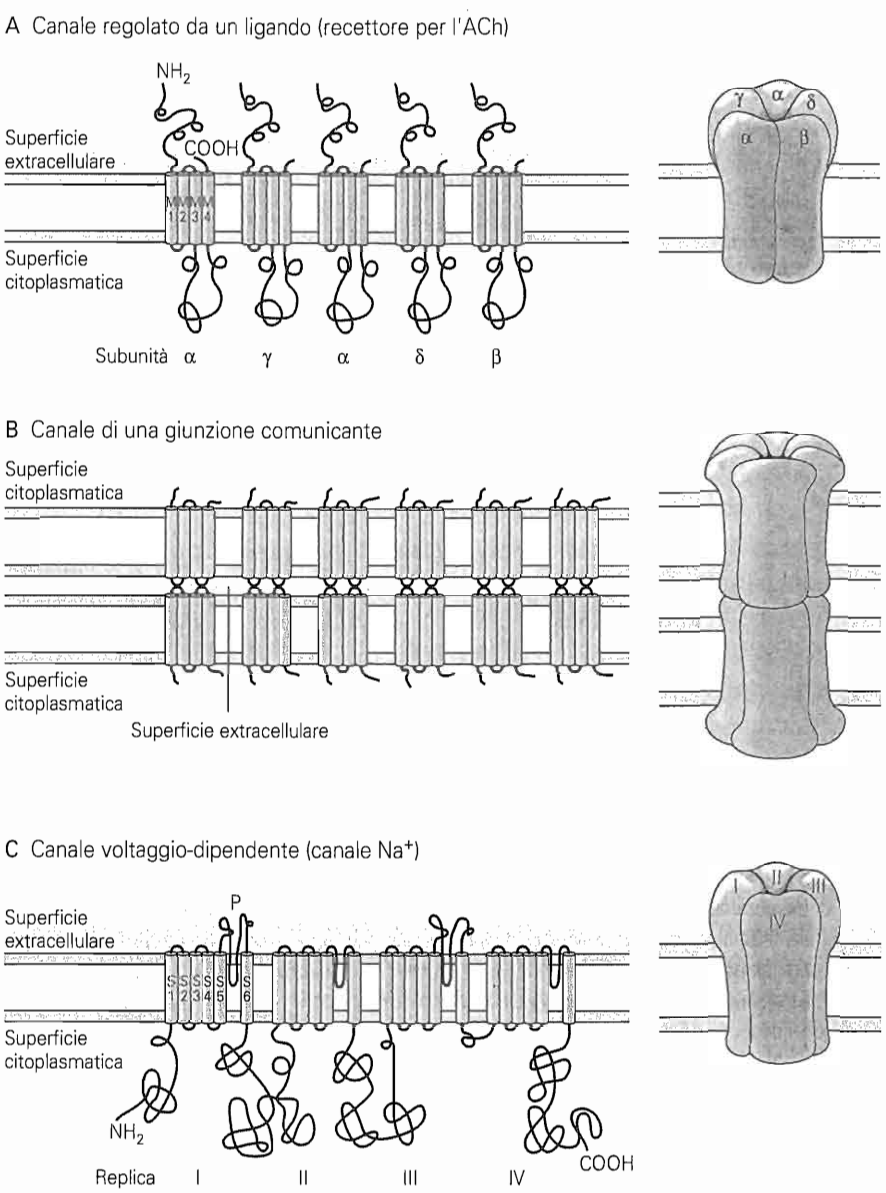


Figura 6.11 Tre famiglie di canali ionici. A. Alcuni canali regolati da ligandi, compreso il recettore-canale nicotinico per l'acetilcolina (ACh) sono costituiti da cinque subunità ciascuna delle quali comprende quattro domini intramembranosi (M1-M4). Ogni cilindro rappresenta un'α-elica integrale di membrana. Nella figura, a destra, è rappresentato un modello tridimensionale del canale. B. Il canale delle giunzioni comunicanti è caratteristico delle sinapsi elettriche ed è formato da una coppia di emicanali localizzati nella membrana rispettivamente pre- e postsinaptica, che si uniscono nello spazio interposto tra le due cellule. Ogni emicanale è composto da sei subunità ciascuna delle quali è caratterizzata da quattro domini intramembranosi. Sulla destra è rappresentato un modello tridimensionale dei due emicanali in apposizione. C. Il canale Na^+ voltaggio-dipendente è formato da un'unica catena polipeptidica (α) che contiene quattro domini omologhi (sequenze ripetute I-IV), ciascuno dei quali comprende sei α-eliche (da S1 a S6) che attraversano la membrana da parte a parte e una regione P che si pensa vada a costituire la parete del poro. La figura sulla destra illustra una struttura ipotetica del canale.

quale appartengono. Per esempio, nei bovini il canale il cui accesso è regolato dal recettore ACh ha una conduttanza unitaria leggermente maggiore di quella che lo stesso canale ha nei pesci elettrici. Paragonando le proprietà di un canale chimerico con quelle dei due canali originari è possibile stabilire quali sono le funzioni esercitate dalle diverse zone del canale. Questa tecnica è stata impiegata per identificare il tratto intrinseco alla membrana del canale ACh-dipendente che va a formare la parete del poro (v. Capitolo 11).

È anche possibile saggiare quale sia la funzione del residuo di un particolare aminoacido o quella dei residui di una sequenza aminoacidica mediante la cosiddetta mutagenesi mirata, che è una tecnica di ingegneria genetica nella quale residui di aminoacidi specifici vengono sostituiti o omessi. Siamo infine oggi in grado di approfittare delle mutazioni spontanee che si verificano a carico dei geni di canali la cui disfunzione ingenera la comparsa di disturbi neurologici. Conosciamo infatti numerosi geni che codificano canali ionici dei nervi e dei muscoli e la cui mutazione spontanea determina la comparsa di alterazioni fenotipiche funzionali. È stato anche possibile attribuire molti di questi effetti a modificazioni che riguardano la sostituzione di singoli aminoacidi delle proteine del canale.

I geni che codificano i canali ionici possono venir raggruppati in famiglie

La maggior parte dei canali ionici presenti nelle cellule nervose e muscolari è codificata da un numero assai limitato di famiglie di geni (Figura 6.11). I diversi membri di ciascuna di queste famiglie codificano sequenze aminoacidiche e topologie di membrana molto simili. Si ritiene che ciascuna famiglia si sia evoluta da un unico gene ancestrale per duplicazione genica e divergenza.

I geni che codificano i canali ionici il cui accesso è regolato da ligandi e che vengono attivati dall'acetilcolina, dall'acido γ-aminobutirrico (GABA) e dalla glicina appartengono ad una stessa famiglia. Tutti questi canali sono composti da cinque subunità strettamente correla-

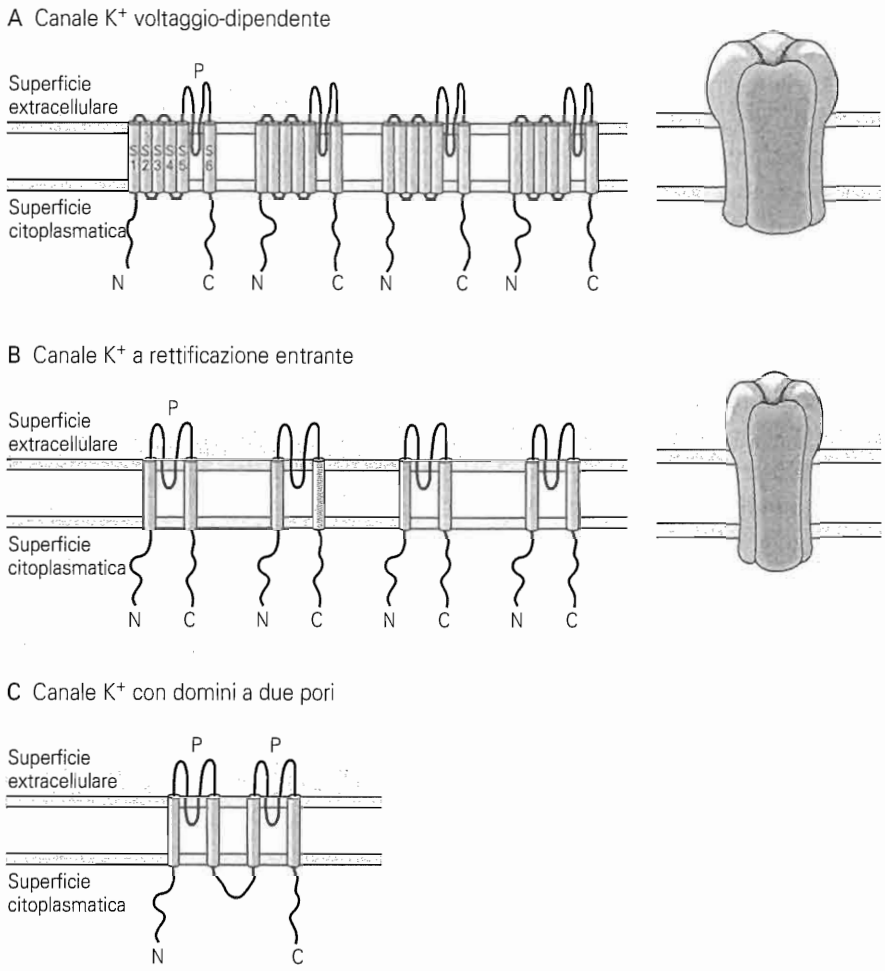


Figura 6.12 Tre famiglie strettamente correlate di canali selettivi per i K^+.
A. I canali K^+ voltaggio-dipendenti sono composti da quattro subunità polipeptidiche. Ogni subunità corrisponde a una delle repliche di un canale Na^+ o Ca^{2+} voltaggio-dipendenti e comprende sei segmenti di catena intramembranosa e un'ansa che penetra nella faccia extracellulare della membrana (la cosiddetta regione P).
B. I canali K^+ a rettificazione entrante sono composti da quattro subunità polipeptidiche. Ogni subunità possiede soltanto due tratti intramembranosi connessi da una regione P disposta ad ansa.
C. Una terza famiglia di canali K^+ è caratterizzata da subunità la cui caratteristica struttura corrisponde a due replicazioni della struttura del canale K^+ a rettificazione entrante e possiede due regioni P disposte in successione.
La composizione della subunità di questi canali non è ancora ben nota.

te. Ogni subunità è composta da quattro α-eliche transmembranarie (M1-M4). Oltre alla diversa specificità per i ligandi, i canali di questa famiglia differiscono fra loro anche per la diversa selettività verso gli ioni. I geni che codificano i canali attivati dal glutammato appartengono, con ogni probabilità a una famiglia diversa da quella dei canali attivati da tutti gli altri ligandi (v. Capitolo 12).

I geni che codificano le giunzioni comunicanti appartengono a una famiglia diversa. Ogni giunzione comunicante è composta da 12 subunità identiche, ciascuna delle quali è costituita da quattro domini che attraversano la membrana da parte a parte. Questi canali specializzati mettono in comunicazione il citoplasma di due diverse cellule a livello delle sinapsi elettriche (v. Capitolo 10).

I geni che codificano i canali ionici voltaggio-dipendenti sono responsabili della genesi del potenziale d'azione e appartengono tutti a una terza famiglia. Essi vengono attivati dalla depolarizzazione, sono selettivi per i Ca^{2+}, Na^+ e K^+ ed hanno tutti una struttura simile. Questi canali contengono quattro sequenze ripetute di una struttura di base costituita da sei domini intramembranosi (S1-S6). I segmenti S5 e S6 sono connessi da un'ansa, detta regione P, che si approfonda nella membrana a partire dalla superficie extracellulare e costituisce il filtro di selettività del canale. Tutte le subunità dei canali Na^+ e Ca^{2+} voltaggio-dipendenti contengono quattro di queste sequenze ripetute. I canali per il potassio sono costituiti da quattro subunità separate, ciascuna delle quali comprende una sola sequenza ripetuta della suddetta struttura.

La principale famiglia di geni che codifica i canali K^+ voltaggio-dipendenti ha relazioni assai meno evidenti con le due altre famiglie di canali selettivi per i K^+ che posseggono invece proprietà e strutture peculiari (Figura 6.12). La prima famiglia comprende un gene che codifica i canali K^+ a rettificazione, attivati dalla iperpolarizzazione. Ogni subunità di questo canale possiede due domini transmembranosi connessi da una regione P che ne costituisce il poro. Una seconda famiglia di canali selettivi per i K^+ è composta da subunità caratterizzate da due sequenze ripetute del segmento che va a costituire il poro del canale. Questi canali danno anche un contributo alla conduttanza di riposo della membrana verso i K^+.

La rapidità con cui si sviluppano i progressi della biologia molecolare sta portando alla identificazione di sempre nuove famiglie di geni dei canali ionici. Queste famiglie comprendono i canali Cl^-, che rivestono grande importanza nel determinismo del potenziale di riposo di certe cellule del sistema nervoso e del muscolo scheletrico, e una classe di canali dipendenti da ligandi che vengono attivati dall'ATP, che a livello di talune sinapsi può fungere anche da neurotrasmettitore. È realistico aspettarsi che, non appena saranno stati sequenziati i geni di

 ISBN 88-408-1256-3

questi nuovi canali ionici, sarà possibile mettere in luce l'esistenza di altre famiglie di canali.

Poiché la maggior parte dei canali è composta da più subunità e queste possono, a loro volta, associarsi in combinazioni diverse, determinando la formazione di nuovi canali dotati di proprietà funzionali differenti, il numero dei tipi di canali possibili è enorme. Sappiamo, per esempio, che nei neuroni è presente più di una dozzina di tipi di canali ionici e che ciascun tipo comprende parecchie forme strettamente correlate (isoforme) che differiscono fra loro per velocità di apertura e chiusura e per sensibilità nei confronti di diversi attivatori. Tale variabilità si può produrre per espressione differenziale di due o più geni strettamente correlati, o a seguito di rimaneggiamento alternativo dell'mRNA trascritto da uno stesso gene o durante la "stampa" dell'mRNA. Analogamente alle isoforme degli enzimi, le singole varianti di ciascun canale vengono espresse in modo differenziale nei diversi stadi dello sviluppo (Figura 6.13), nei diversi tipi cellulari presenti in tutto il sistema nervoso (Figura 6.14) e perfino in regioni diverse della stessa cellula. È presumibile che queste sottili differenze di struttura e funzione conferiscano ai canali la proprietà di svolgere funzioni altamente specifiche.

La complessità dei canali ionici presenti negli organismi multicellulari non è probabilmente pienamente riflessa neppure dalla recente sequenziazione di tutto il genoma di *Caenorhabditis elegans*. Questo genoma contiene cinque geni per i canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti, più di 60 geni per i canali selettivi per i K^+, 90 geni per i canali regolati da ligandi e sei geni per i canali selettivi per i Cl^-. *C. elegans* non possiede tuttavia canali Na^+ voltaggio-dipendenti.

La grande varietà dei canali presenti nei diversi tipi cellulari rende possibile la sintesi di farmaci capaci di attivare o di bloccare i canali in particolari aree del sistema nervoso. In teoria, queste sostanze potrebbero esercitare un'azione terapeutica massima con minimi effetti collaterali.

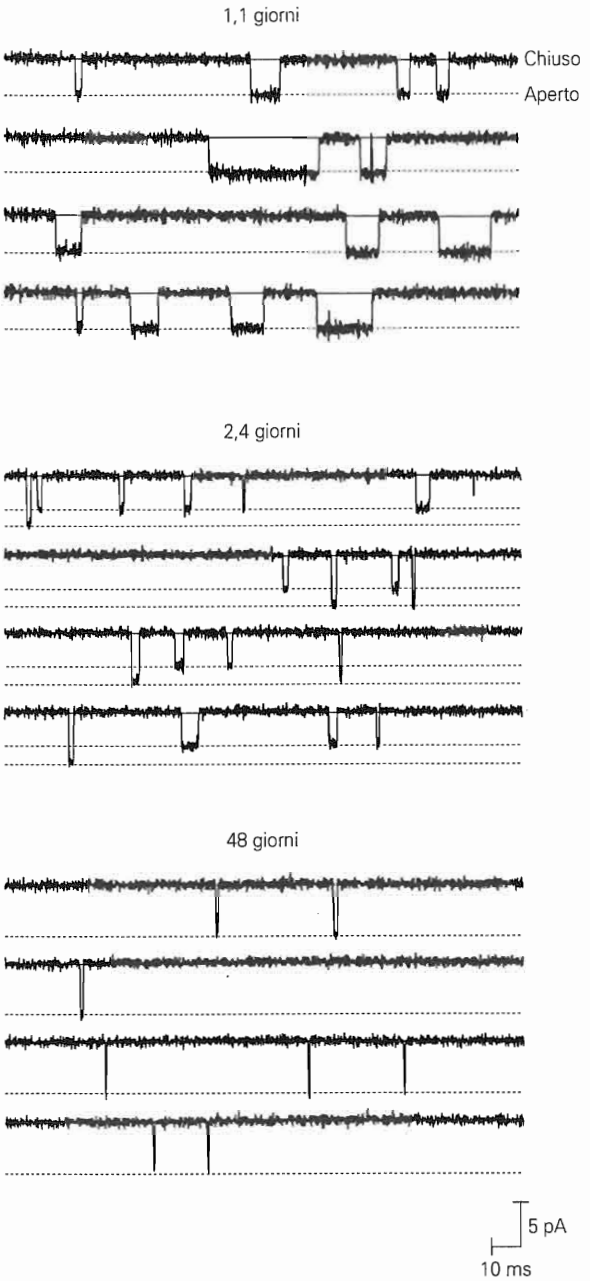


Figura 6.13 Le proprietà funzionali dei canali ionici possono variare nel corso dello sviluppo. I tracciati della figura dimostrano l'andamento delle conduttanze di singoli canali attivati dall'acetilcolina, e sono stati registrati dal muscolo scheletrico di Rana in tre stadi dello sviluppo: precoce (1,1 giorni), intermedio (2,4 giorni), e tardivo (48 giorni). Nel muscolo immaturo i singoli canali posseggono basse conduttanze e presentano tempi di apertura relativamente lunghi. Nel muscolo maturo la conduttanza dei canali è maggiore e il tempo medio di apertura è ridotto. Negli stadi intermedi dello sviluppo è presente una popolazione mista di canali e si possono osservare tempi di apertura sia lunghi che brevi e conduttanze elevate o ridotte. (Da Owens e Kullberg, 1989.)

La struttura di un canale selettivo per il potassio è stata chiarita da analisi cristallografiche ai raggi X

Impiegando analisi cristallografiche di alta risoluzione ai raggi X, Rod McKinnon e collaboratori sono recentemente riusciti a descrivere, per la prima volta, la struttura molecolare di un canale dotato di selettività ionica. Per superare le difficoltà inerenti la cristallizzazione di una proteina integrale di membrana, questi AA. rivolsero la loro attenzione a un tipo di canale batterico K^+ presente anche negli organismi superiori, mammiferi compresi. Questi canali presentano il vantaggio di essere di piccole dimensioni e di possedere una topologia di membrana particolarmente semplice (v. Figura 6.12). La struttura del canale venne poi semplificata ulteriormente troncando, con metodi di ingegneria molecolare, i tratti citoplasmatici di catena proteica non essenziali per la formazione del poro-canale.

La conoscenza della struttura cristallina formata dalla proteina così ottenuta, ha fornito una serie di importanti informazioni sui meccanismi mediante i quali il canale è in grado di facilitare in modo selettivo il movimento dei K^+ attraverso l'ambiente idrofobico del doppio strato lipidico delle membrane. Il canale consiste di quattro identiche subunità disposte simmetricamente attorno a un poro centrale (Figura 6.15). Ogni subunità è costituita da

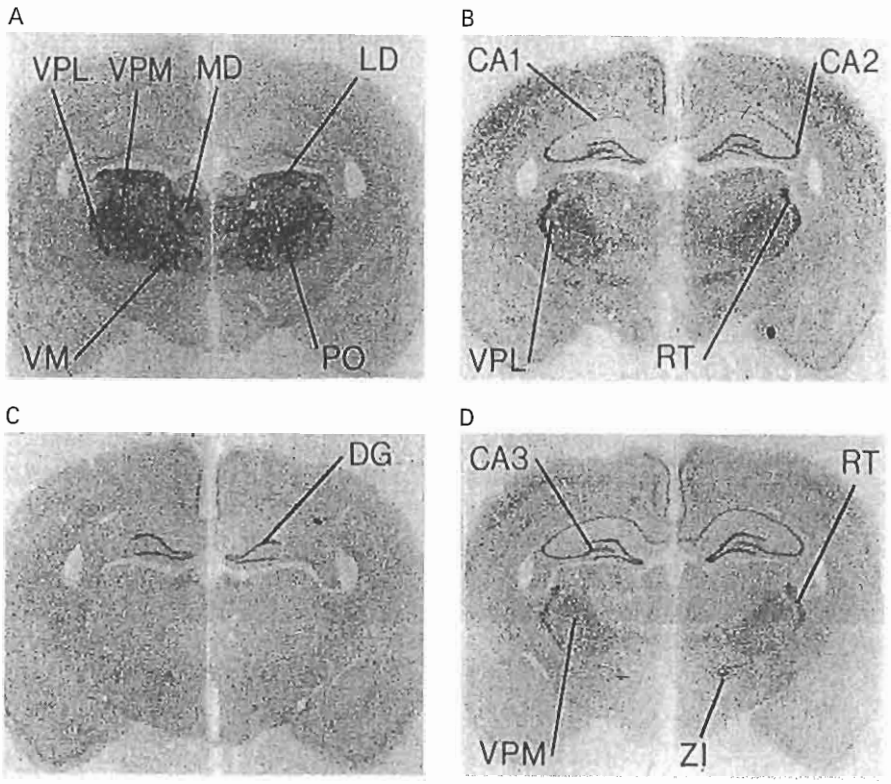


Figura 6.14 Nelle diverse zone del sistema nervoso centrale del Ratto vengono espresse diverse varianti del canale potassico voltaggio-dipendente. Nel Ratto, durante la trascrizione di un gene (*KShIII*) che codifica i canali K^+ voltaggio-dipendenti, la molecola precursore dell'RNA viene sottoposta a rimaneggiamento alternativo in quattro versioni diverse. Le modalità della distribuzione di queste quattro trascrizioni variano molto ampiamente nel sistema nervoso (A-D) e offrono perciò un contributo apprezzabile alla specializzazione regionale delle funzioni nervose. Ogni figura illustra le proporzioni con cui viene espresso ciascun tipo di trascrizione. Le aree più scure degli autoradiogrammi rappresentano zone di alta densità delle diverse trascrizioni dell'mRNA. Il cervello è stato sezionato a livello della parte posteriore del talamo. Nuclei talamici: **VPL**, ventrale posterolaterale; **VPM**: ventrale posteromediale; **MD**: dorsomediale; **LD**: dorsolaterale; **VM**: ventromediale; **PO**: posteriore; **RT**: reticolare. Aree dell'ippocampo: **CA1**, **CA2**, **CA3**; **DG**, giro dentato, **ZI**, zona incerta.

due tratti ad α-elica che attraversano la membrana da parte a parte e sono connessi da un'ansa, la cosiddetta regione P, che va a formare il filtro di selettività del canale. Sulla faccia extracellulare del canale, le due α-eliche sono inclinate in modo da divergere dall'asse centrale del canale stesso. La struttura che ne risulta assume un aspetto simile a quello di una tenda indiana conica, invertita.

La parte più interna delle α-eliche di ciascuna delle quattro subunità costituisce la parte citoplasmatica del poro. All'estremità extracellulare del canale, le due α-eliche sono riunite da un tratto di catena nel quale si possono distinguere tre elementi: (1) una catena di aminoacidi che circonda lo sbocco esterno del canale (la cosiddetta regione della torretta); (2) un'α-elica piuttosto corta (o elica del poro) che comprende una sequenza di dieci aminoacidi all'incirca; tale tratto di catena si approfonda nella membrana e va a costituire un tratto della parete del poro-canale, interponendosi fra le eliche idrofobiche che attraversano la parte più interna della membrana e (3) una catena di dieci aminoacidi che forma un'ansa che riveste il filtro di selettività (Figura 6.15A, B).

I fattori che condizionano le proprietà di conduttività ionica del canale sono la forma e la struttura del poro. Sia lo sbocco interno che quello esterno del poro sono rivestiti da aminoacidi acidi le cui cariche negative favoriscono selettivamente l'attrazione dei cationi dalla massa della soluzione ionica. Andando dall'interno verso l'esterno, il poro è formato da un tunnel di media grandezza lungo 18 Å, che porta ad una camera interna di forma sferica e di dimensioni maggiori (10 Å di diametro). Entrambe queste parti del canale sono rivestite dalle catene laterali di aminoacidi idrofobici. Un'elevata velocità di passaggio attraverso il canale è assicurata perciò dal fatto che nei suoi 28 Å più interni non esistono gruppi polari in grado di ritardare il passaggio degli ioni tramite reazioni reversibili di legame degli ioni con le pareti del canale stesso. Questa parte relativamente larga del canale è seguita da un filtro di selettività molto stretto, lungo soltanto 12 Å, che costituisce il tratto che limita la velocità di transito.

Quando uno ione passa dalla massa della soluzione in un mezzo non polare come il doppio strato lipidico della membrana, trova la zona energeticamente più sfavorevole proprio nel mezzo del canale. Tale elevato costo energetico viene minimizzato da due particolari della struttura del canale: la camera più interna, larga e ripiena di acqua, assicura la presenza di un ambiente altamente polare esaltato dal fatto che le strutture ad elica del poro costituiscono un dipolo la cui estremità carbossilica elettronegativa punta proprio in direzione della parte più interna della concamerazione (Figura 6.15C, D).

Sul filtro di selettività sono presenti tre gruppi carbonilici appartenenti all'ossatura della catena proteica principale di ciascuna delle quattro subunità. La polarità negativa di questi 12 gruppi carbonilici fornisce un ambiente altamente polare per i K^+ che stanno attraversando il canale. Le catene laterali degli aminoacidi che costituiscono il filtro di selettività sono invece orientate in senso inverso rispetto all'asse centrale del canale e hanno la funzione di stabilizzare la dimensione del filtro ad una larghezza tale da permettere una serie di interazioni ottimali con gli ioni K^+ durante il loro passaggio attraverso il canale. Tale larghezza appare invece troppo grande perché gli ioni Na^+, che sono più piccoli, riescano ad interagire in modo efficace con tutti i quattro atomi di ossigeno dei gruppi carbonilici in un punto qualsiasi del filtro stesso (Figura 6.15C).

 ISBN 88-408-1256-3

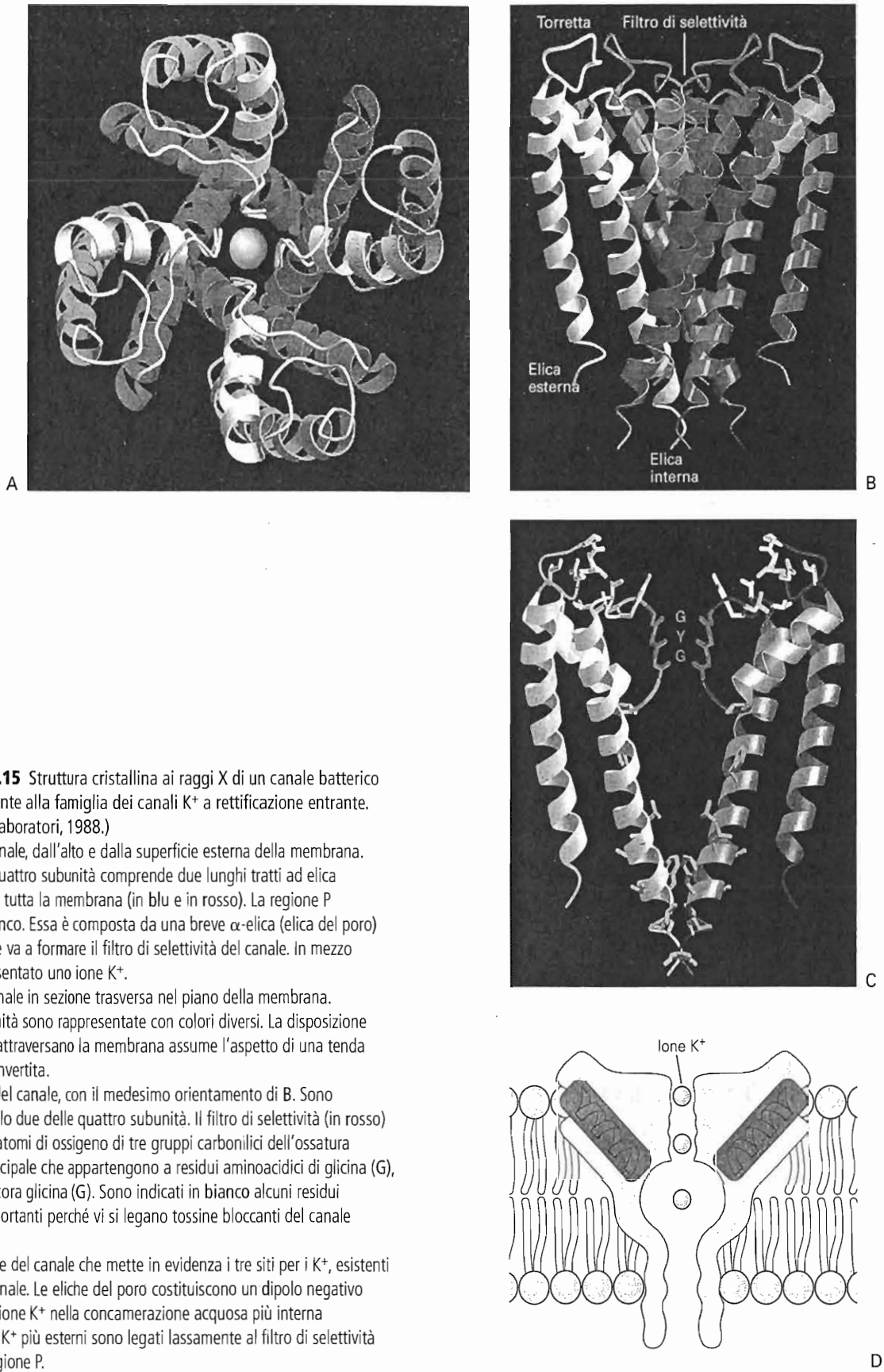


Figura 6.15 Struttura cristallina ai raggi X di un canale batterico appartenente alla famiglia dei canali K^+ a rettificazione entrante. (Da Doyle e collaboratori, 1988.)
A. Veduta del canale, dall'alto e dalla superficie esterna della membrana. Ciascuna delle quattro subunità comprende due lunghi tratti ad elica che attraversano tutta la membrana (in blu e in rosso). La regione P è colorata in bianco. Essa è composta da una breve α-elica (elica del poro) e da un'ansa che va a formare il filtro di selettività del canale. In mezzo al poro è rappresentato uno ione K^+.
B. Veduta del canale in sezione trasversa nel piano della membrana. Le quattro subunità sono rappresentate con colori diversi. La disposizione delle eliche che attraversano la membrana assume l'aspetto di una tenda indiana conica, invertita.
C. Altra veduta del canale, con il medesimo orientamento di B. Sono rappresentate solo due delle quattro subunità. Il filtro di selettività (in rosso) è formato dagli atomi di ossigeno di tre gruppi carbonilici dell'ossatura della catena principale che appartengono a residui aminoacidici di glicina (G), tirosina (Y) e ancora glicina (G). Sono indicati in bianco alcuni residui aminoacidici importanti perché vi si legano tossine bloccanti del canale e altri farmaci.
D. Veduta laterale del canale che mette in evidenza i tre siti per i K^+, esistenti all'interno del canale. Le eliche del poro costituiscono un dipolo negativo che stabilizza lo ione K^+ nella concamerazione acquosa più interna del canale. I due K^+ più esterni sono legati lassamente al filtro di selettività formato dalla regione P.

L'analisi ai raggi X mostra, inoltre, che il canale è occupato da tre K^+. Uno di questi, in generale, si trova nella parte più ampia della concamerazione interna. Ad ogni tempuscolo, il filtro di selettività viene invece occupato da due K^+ (Figura 6.15D). Infatti, se nel canale ci fosse soltanto un K^+, lo ione si legherebbe piuttosto saldamente al canale e la velocità di transito degli ioni diverrebbe piuttosto bassa. La mutua repulsione elettrostatica che si stabilisce invece quando due K^+ occupano due siti attigui fa sì che essi possano sostare solo brevemente nel canale e determina perciò una conduttanza globale molto elevata per i K^+.

L'analisi di questi dati permette di concludere che i canali ionici si sono evoluti sviluppando strategie di tipo diverso che permettono loro sia una selettività elevata che una elevata velocità di transito. Osservando le omologie dei poro-canali batterici K^+ con la struttura dei canali presenti negli organismi superiori, è possibile osservare altresì che tali strategie sono state ben conservate a partire dai procarioti fino agli organismi più complessi e all'Uomo.

Una visione d'insieme

I canali ionici regolano i flussi ionici che attraversano le membrane di tutte le cellule. Nel tessuto nervoso e in quello muscolare essi assumono particolare importanza in quanto controllano le rapide variazioni del potenziale di membrana che si accompagnano al potenziale d'azione e ai potenziali postsinaptici delle cellule bersaglio. Inoltre, l'ingresso di Ca^{2+} nelle cellule regolato da questi canali può influenzare molti processi metabolici all'interno delle cellule stesse e determinare l'attivazione di diversi enzimi e di altre proteine così come la liberazione dei neurotrasmettitori (v. Capitolo 15).

I singoli canali si distinguono fra di loro per la particolare selettività verso le singole specie ioniche e per i diversi fattori che ne controllano l'apertura, la chiusura e, in generale, le condizioni di accesso. La selettività ionica è determinata da interazioni chimico-fisiche che si stabiliscono fra gli ioni stessi e diversi residui aminoacidici che costituiscono la parete interna dei poro-canali. Il processo di apertura e chiusura comporta una modificazione della conformazione dei canali in risposta a diversi stimoli esterni, come il potenziale elettrico, la presenza di ligandi specifici, lo stiramento o la pressione.

Tre progressi metodologici hanno contribuito ad accrescere notevolmente il nostro grado di conoscenza sulle funzioni di questi canali. In primo luogo, la tecnica del patch-clamp ha reso possibile la misura diretta del flusso unitario di corrente che passa attraverso singoli canali aperti. In secondo luogo, la clonazione dei geni e la loro sequenziazione hanno permesso di determinare le sequenze aminoacidiche di parecchi geni che codificano canali ionici. Sulla base dei risultati di queste ricerche, la maggior parte dei canali finora noti può venir ascritta a tre famiglie principali di geni: la famiglia dei canali voltaggio-dipendenti e le sottofamiglie a questa correlate, una famiglia molto numerosa di canali che dipendono da ligandi e i canali delle giunzioni comunicanti. Infine l'analisi cristallografica ai raggi X ci ha fornito una visione particolareggiata della struttura tridimensionale di un tipo piuttosto semplice di canale selettivo per i K^+.

L'attività dei canali può venir modificata da reazioni metaboliche cellulari, come la fosforilazione di proteine, dall'intervento di ioni particolari in grado di agire come bloccanti e da tossine, veleni e farmaci. I canali possono anche costituire il bersaglio di particolari processi patologici. Si ritiene oggi che alcune alterazioni neurologiche di tipo autoimmune, come la miastenia gravis, dipendano dall'azione di anticorpi specifici che interferiscono con le funzioni dei canali ionici (v. Capitolo 16). Altre forme morbose, come la paralisi periodica iperkalemica, dipendono da alterazioni dei canali ionici dovute a mutazioni geniche. È perciò possibile prevedere concretamente che una terapia farmacologica opportuna per alcune sindromi neurologiche e psichiatriche possa venir ritrovata proprio utilizzando queste nuove acquisizioni genetiche in tema di struttura e di funzione dei canali ionici.

Steven A. Siegelbaum
John Koester

LETTURE SCELTE

Andersen OS, Koeppe RE II. 1992. Molecular determinants of channel function. Physiol Rev 72:S89–S158.

Catterall WA. 1993. Structure and function of voltage-gated ion channels. Trends Neurosci 16:500–506.

Eisenberg RS. 1990. Channels as enzymes. J Membr Biol 115:1–12.

Hille B. 1992. *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer.

Miller C. 1987. How ion channel proteins work. In: LK Kaczmarek, IB Levitan (eds). *Neuromodulation: The Biological Control of Neuronal Excitability*, pp. 39–63. New York: Oxford Univ. Press.

BIBLIOGRAFIA

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. 1994. *Molecular Biology of the Cell*, 3rd ed. New York: Garland.

Anderson CR, Stevens CF. 1973. Voltage clamp analysis of acetylcholine produced end-plate current fluctuations at frog neuromuscular junction. J Physiol (Lond) 235: 655–691.

Armstrong CM. 1981. Sodium channels and gating currents. Physiol Rev 61:644–683.

Armstrong DL. 1989. Calcium channel regulation by calcineurin, a Ca^{2+}-activated phosphatase in mammalian brain. Trends Neurosci 12:117–122.

Bargmann, CI. 1998. Neurobiology of the *Caenorhabditis elegans* genome. Science 282:2028–2033.

Bayliss WM. 1918. *Principles of General Physiology*, 2nd ed., rev. New York: Longmans, Greene.

Brücke E. 1843. Beiträge zur Lehre von der Diffusion tropfbarflüssiger Korper durch poröse Scheidenwände. Ann Phys Chem 58:77–94.

Doyle DA, Cabral JM, Pfuetzner RA, Kuo A, Gulbis JM, Cohen SL, Chait BT, MacKinnon R. 1998. The structure of the potassium channel: molecular basis of K^+ conduction and selectivity. Science 280:69–77.

Eisenman G. 1962. Cation selective glass electrodes and their mode of operation. Biophys J 2(Suppl 2):259–323.

Frech GC, VanDongen AM, Schuster G, Brown AM, Joho RH. 1989. A novel potassium channel with delayed rectifier

 ISBN 88-408-1256-3

properties isolated from rat brain by expression cloning. Nature 340:642–645.

Guharay F, Sachs F. 1984. Stretch-activated single ion channel currents in tissue-cultured embryonic chick skeletal muscle. J Physiol (Lond) 352:685–701.

Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ. 1981. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. Pflügers Arch 391:85–100.

Henderson R, Unwin PNT. 1975. Three-dimensional model of purple membrane obtained by electron microscopy. Nature 257:28–32.

Hladky SB, Haydon DA. 1970. Discreteness of conductance change in bimolecular lipid membranes in the presence of certain antibiotics. Nature 225:451–453.

Horn R, Patlak J. 1980. Single channel currents from excised patches of muscle membrane. Proc Natl Acad Sci U S A 77:6930–6934.

Huang K-S, Radhakrishnan R, Bayley H, Khorana HG. 1982. Orientation of retinal in bacteriorhodopsin as studied by cross-linking using a photosensitive analog of retinal. J Biol Chem 257:13616–13623.

Imoto K, Methfessel C, Sakmann B, Mishina M, Mori Y, Konno T, Fukuda K, Kurasaki M, Bujo H, Fujita Y, Numa S. 1986. Location of a δ-subunit region determining ion transport through the acetylcholine receptor channel. Nature 324:670–674.

Katz B, Miledi R. 1970. Membrane noise produced by acetylcholine. Nature 226:962–963.

Katz B, Thesleff S. 1957. A study of the 'desensitization' produced by acetylcholine at the motor end-plate. J Physiol (Lond) 138:63–80.

Kyte J, Doolittle RF. 1982. A simple method for displaying the hydropathic character of a protein. J Mol Biol 157:105–132.

MacKinnon R. 1995. Pore loops: an emerging theme in ion channel structure. Neuron 14:889–892.

Miller C (ed). 1986. *Ion Channel Reconstitution*. New York: Plenum.

Mueller P, Rudin DO, Tien HT, Wescott WC. 1962. Reconstitution of cell membrane structure *in vitro* and its transformation into an excitable system. Nature 194:979–980.

Mullins LJ. 1961. The macromolecular properties of excitable membrane. Ann NY Acad Sci 94:390–404.

Neher E, Sakmann B. 1976. Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. Nature 260:799–802.

Noda M, Takahashi H, Tanabe T, Toyosato M, Kikyotani S, Furutani Y, Hirose T, Takashima H, Inayama S, Miyata T, Numa S. 1983. Structural homology of *Torpedo californica* acetylcholine receptor subunits. Nature 302:528–532.

Owens JL, Kullberg R. 1989. *In vivo* development of nicotinic acetylcholine receptor channels in *Xenopus* myotomal muscle. J Neurosci 9:1018–1028.

Sawyer DB, Koeppe RE II, Andersen OS. 1989. Induction of conductance heterogeneity in gramicidin channels. Biochemistry 28:6571–6583.

Schofield PR, Darlison MG, Fujita N, Burt DR, Stephenson FA, Rodriguez H, Rhee LM, Ramachandran J, Reale V, Glencorse TA, Seeburg PH, Barnard EA. 1987. Sequence and functional expression of the $GABA_A$ receptor shows a ligand-gated receptor super-family. Nature 328:221–227.

Tempel BL, Papazian DM, Schwarz TL, Jan YN, Jan LY. 1987. Sequence of a probable potassium channel component encoded at *Shaker* locus of *Drosophila*. Science 237:770–775.

Urry DW. 1971. The gramicidin A transmembrane channel: a proposed $\Pi_{(L,D)}$ helix. Proc Natl Acad Sci U S A 68:672–676.

Weiser M, Vega-Saenz de Miera E, Kentros C, Moreno H, Franzen L, Hillman D, Baker H, Rudy B. 1994. Differential expression of Shaw-related K^+ channels in the rat central nervous system. J Neurosci 14:949–972.

7 Il potenziale di membrana

- **Il potenziale di membrana si stabilisce come conseguenza della separazione di cariche elettriche di segno opposto ai capi della membrana plasmatica**
- **Il potenziale di membrana di riposo è determinato dai canali ionici passivi**
  - I canali ionici passivi delle cellule gliali sono selettivi soltanto per i potassio ioni
  - Le cellule nervose posseggono canali passivi selettivi per diverse specie ioniche
  - I flussi passivi di sodio e di potassio sono controbilanciati da processi attivi di trasporto degli stessi ioni
  - Gli ioni cloro si distribuiscono per lo più passivamente
- **L'equilibrio dei flussi ionici che dà origine al potenziale di membrana di riposo cambia totalmente nel corso del potenziale d'azione**
- **L'equazione di Goldman permette di esprimere in termini quantitativi il contributo dei diversi ioni al potenziale di membrana di riposo**
- **Le proprietà funzionali del neurone possono venir rappresentate mediante un modello di circuito elettrico equivalente**
  - I canali ionici sono assimilabili ad un conduttore e ad una batteria posti in parallelo
  - Il modello di circuito equivalente della membrana comprende diverse batterie, dei conduttori, un condensatore e un generatore di corrente
- **Una visione d'insieme**

Il flusso di informazioni che scorre all'interno dei neuroni e fra un neurone e l'altro è dovuto sia a segnali elettrici che a segnali chimici. I segnali elettrici transitori appaiono particolarmente utili per trasmettere, rapidamente ed a lunga distanza, informazioni fugaci. Questi segnali, siano essi potenziali di recettore, potenziali sinaptici o potenziali d'azione, sono tutti dovuti a modificazioni transitorie del flusso di corrente che entra ed esce dalle cellule e tendono a modificare il potenziale elettrico esistente ai capi della membrana cellulare in condizioni di riposo.

Tali flussi di corrente sono controllati dai canali ionici della membrana plasmatica. In base ai diversi ruoli funzionali assunti nella trasmissione delle informazioni nervose, è possibile distinguere i canali ionici presenti nelle membrane cellulari in due diversi tipi: attivi e passivi. In generale, i canali passivi sono sempre aperti e non sono influenzati significativamente da fattori estrinseci come il potenziale esistente ai capi della membrana. Il loro ruolo fondamentale è quello di mantenere costante il potenziale di riposo e cioè il potenziale elettrico esistente ai capi della membrana in assenza di trasmissione di segnali. I canali attivi, al contrario, quando la membrana è in condizioni di riposo sono per lo più chiusi. La loro probabilità di apertura viene regolata dall'intervento dei tre fattori che abbiamo preso in esame nell'ultimo capitolo e cioè: le variazioni del potenziale di membrana, l'associazione con un ligando o la deformazione meccanica della membrana stessa.

In questo capitolo ed in quelli successivi esamineremo i meccanismi con cui questi segnali elettrici transitori si generano nei neuroni. Inizieremo descrivendo il modo con cui i canali passivi danno origine e mantengono il potenziale di riposo. Descriveremo poi brevemente i meccanismi con cui il potenziale di riposo può venir alterato dando origine a segnali elettrici transitori come il potenziale d'azione. Nel Capitolo 8 prenderemo in esame le proprietà passive dei neuroni, vale a dire le loro caratteristiche di resistenza e di capacità elettriche, e il modo con cui queste caratteristiche influenzano localmente i messaggi che si generano all'interno dei neuroni stessi. Infine, nel Capitolo 9 descriveremo il modo con cui i canali voltaggio-dipendenti Na^+, K^+ e Ca^{2+} danno origine al potenziale d'azione, che è il segnale elettrico che viene condotto, senza decremento, lungo tutto l'assone. I potenziali di recettore e i potenziali sinaptici verranno presi in esame nei Capitoli 10-13 nel contesto della descrizione della trasmissione sinaptica dei segnali da un neurone all'altro.

 ISBN 88-408-1256-3

Il potenziale di membrana si stabilisce come conseguenza della separazione di cariche elettriche di segno opposto ai capi della membrana plasmatica

In tutti i neuroni è presente una separazione di cariche elettriche sotto forma di un sottile strato di ioni, rispettivamente positivi e negativi, disposti sulla superficie esterna e interna della membrana cellulare (Figura 7.1). A riposo, le cellule nervose posseggono una eccedenza di cariche positive sulla faccia esterna della membrana ed un eccedenza di cariche negative su quella interna. Questa separazione di cariche, come è stato esposto nel Capitolo 6, si mantiene costante in quanto gli ioni non possono muoversi liberamente attraverso il doppio strato lipidico della membrana e dà origine ad una differenza di potenziale elettrico, o voltaggio, ai capi della membrana, che viene detta appunto *potenziale di membrana*. Il potenziale di membrana (V_m) è definito come:

$$V_m = V_i - V_e$$

dove V_i è il potenziale esistente all'interno della cellula e V_e quello presente all'esterno.

Il potenziale di membrana di una cellula a riposo è detto *potenziale di membrana di riposo*. Poiché, per convenzione, si assume il valore di zero per il potenziale esistente all'esterno della cellula, il potenziale di riposo (V_r) è uguale a V_i. Nella maggior parte dei neuroni esso varia fra −60 e −70 mV. Tutti i segnali elettrici sono la conseguenza di rapide variazioni del potenziale di membrana dovute a modificazioni dei flussi di corrente elettrica che attraversano la membrana cellulare in seguito all'apertura o alla chiusura di canali ionici.

La corrente che entra ed esce dalle cellule è trasportata da ioni, caricati positivamente (cationi) o negativamente (anioni). Per convenzione, la direzione del flusso della corrente viene definita come quella della direzione *netta* delle *cariche positive*. Perciò, in una soluzione ionica, i cationi si muovono seguendo la direzione della corrente mentre gli anioni si muovono nella direzione opposta. Quando si verifica un flusso netto di anioni o di cationi verso l'interno o l'esterno della cellula, la separazione di cariche esistente ai capi della membrana si modifica e la polarizzazione di quest'ultima risulta alterata. Una riduzione nella separazione delle cariche che determina un potenziale di membrana meno negativo, viene detta *depolarizzazione*. Al contrario, un aumento della separazione delle cariche che determina un potenziale di membrana più negativo, vien detto *iperpolarizzazione*. Le variazioni del potenziale che non determinano l'apertura di canali ionici ad accesso variabile vengono denominate *potenziali elettrotonici* e sono considerate come risposte passive della membrana. Le risposte iperpolarizzanti sono quasi sempre passive, come lo sono anche le risposte depolarizzanti di lieve entità. Tuttavia, quando la depolarizzazione raggiunge un livello critico, cui si dà il nome di *soglia*, la cellula risponde in maniera attiva con l'apertura di canali voltaggio-dipendenti che, a questo livello critico, innescano appunto un *potenziale d'azione* di tutto-o-nulla (Scheda 7.1).

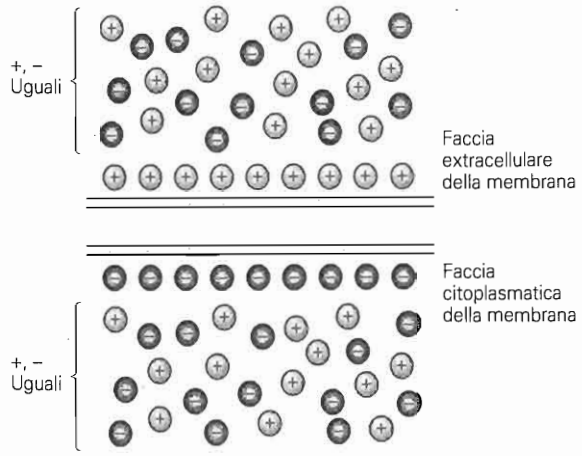


Figura 7.1 Il potenziale di membrana è una conseguenza della separazione di cariche positive e negative sulle due facce della membrana cellulare. L'eccesso di cariche positive (cerchi rossi) sulla superficie esterna della membrana e di cariche negative (cerchi blu) all'interno della membrana di una cellula nervosa rappresentano soltanto una piccola frazione del numero totale di ioni presenti all'interno e all'esterno della cellula.

Cominceremo con l'esaminare il potenziale di membrana analizzando in che modo i flussi delle singole specie ioniche attraverso i canali passivi diano origine al potenziale di riposo. Saremo allora in grado di capire come l'apertura selettiva di particolari tipi di canali ionici possa generare un potenziale d'azione o un potenziale di recettore o un potenziale sinaptico.

Il potenziale di membrana di riposo è determinato dai canali ionici passivi

Nessuna specie ionica è distribuita in maniera omogenea sulle due facce della membrana delle cellule nervose. Dei quattro tipi di ioni che si trovano in concentrazioni più elevate sui due lati della membrana plasmatica, gli Na^+ e i Cl^- si trovano in concentrazioni maggiori all'esterno della cellula, mentre i K^+ e gli anioni organici (A^-) sono più concentrati all'interno. Gli anioni organici sono costituiti soprattutto da aminoacidi e da proteine. Nella Tabella 7.1 viene riportata la distribuzione di queste specie ioniche all'interno e all'esterno della membrana di una struttura nervosa assai studiata, come l'assone gigante del Calamaro, il cui sangue possiede concentrazioni saline analoghe a quelle presenti nell'acqua di mare. Per le cellule nervose dei vertebrati, le concentrazioni saline sono da due a tre volte inferiori, in valore assoluto, a quelle dell'assone gigante di Calamaro, ma i *gradienti* di concentrazione (vale a dire i rapporti fra le concentrazioni interne ed esterne) sono all'incirca le stesse.

Questa distribuzione ineguale degli ioni fa sorgere diversi problemi importanti. In primo luogo, qual è il ruolo

Scheda 7.1

Misura del potenziale di membrana

Solo verso la fine degli anni 1940 è stato possibile mettere a punto una serie di metodi attendibili per la misura del potenziale elettrico presente ai capi delle membrane cellulari. Tali metodi permettono di ottenere misure accurate sia del potenziale di riposo che del potenziale d'azione e fanno uso di micropipette di vetro, riempite con una soluzione salina concentrata, che fungono da elettrodi. Tali microelettrodi possono venir collocati sia all'interno che all'esterno della membrana cellulare. Fili metallici inseriti nell'estremità posteriore delle pipette vengono connessi, attraverso un amplificatore, a un oscilloscopio che visualizza direttamente sullo schermo l'ampiezza del potenziale di membrana in volt. È possibile inserire all'interno delle cellule i microelettrodi con minimo danno della membrana plasmatica in quanto essi posseggono una punta di diametro piccolissimo (< 1 μM).

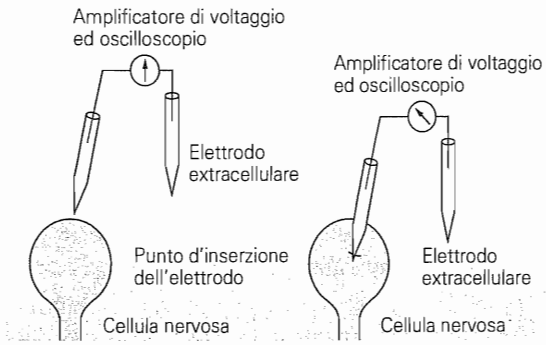


Figura 7.2A Apparecchiatura necessaria per la misura.

Quando entrambi gli elettrodi sono collocati all'esterno della cellula non si registra alcuna differenza di potenziale. Non appena uno degli elettrodi penetra nella cellula l'oscilloscopio registra un potenziale costante che è il potenziale di riposo della membrana. Nella maggior parte delle cellule tale potenziale si aggira intorno a –65 mV.

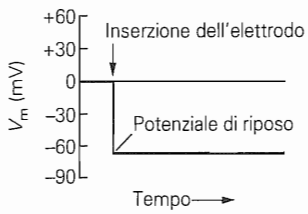


Figura 7.2B L'immagine oscilloscopica.

È possibile far variare sperimentalmente il potenziale di membrana mediante un generatore di corrente connesso con un secondo paio di elettrodi, dei quali uno collocato all'interno della cellula e l'altro extracellulare. Se si rende positivo l'elettrodo intracellulare rispetto a quello extracellulare, un impulso di corrente positiva erogato dal generatore determina la comparsa di un flusso di corrente positiva all'interno del neurone tramite l'elettrodo intracellulare. Tale corrente ritorna poi all'elettrodo extracellulare passando all'esterno attraverso la membrana. Di conseguenza, la faccia interna della membrana diviene più positiva mentre la faccia esterna diviene più negativa. Questa progressiva diminuzione della quantità di cariche normalmente separate dalla membrana vien detta *depolarizzazione*.

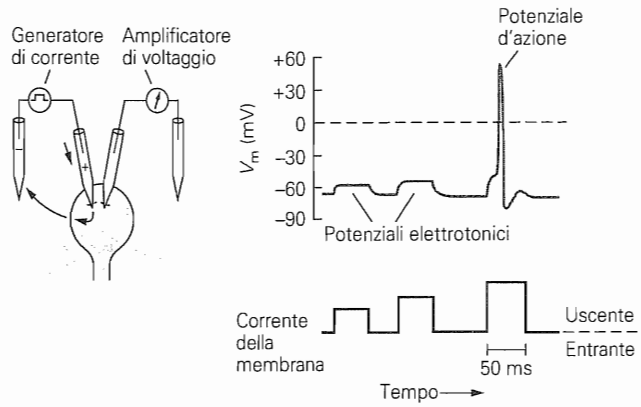


Figura 7.2C Depolarizzazione.

Impulsi depolarizzanti di lieve intensità evocano la comparsa nella cellula di potenziali puramente elettrotonici (passivi), vale a dire tali che l'entità della variazione del potenziale è sempre proporzionale all'entità dell'impulso di corrente. Correnti depolarizzanti di intensità maggiore, tuttavia, determinano l'apertura di canali ionici voltaggio-dipendenti. L'apertura i questi canali mette capo, a sua volta, alla comparsa di un potenziale d'azione ben differente dai potenziali elettrotonici non solo per le modalità della sua genesi ma anche per dimensioni e durata.

Se si inverte la direzione del flusso della corrente rendendo negativo l'elettrodo intracellulare rispetto a quello extracellulare, il potenziale della membrana diviene più negativo. Tale aumento della quantità delle cariche separate ai capi della membrana vien detta *iperpolarizzazione*.

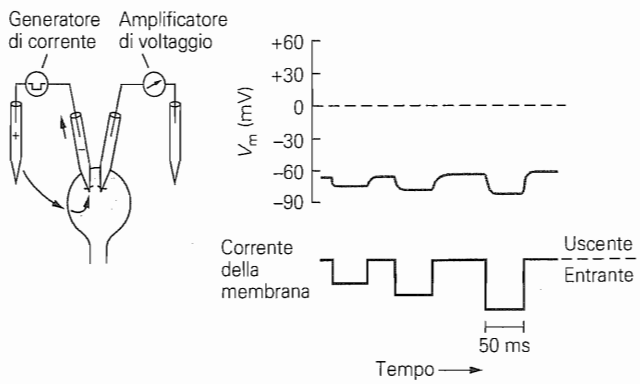


Figura 7.2D Iperpolarizzazione.

In generale, la risposta della cellula all'iperpolarizzazione è puramente elettrotonica; all'aumentare dell'ampiezza dell'impulso di corrente l'iperpolarizzazione aumenta proporzionalmente. L'iperpolarizzazione non evoca alcuna risposta attiva da parte della cellula.

 ISBN 88-408-1256-3

Tabella 7.1 Distribuzione dei principali ioni ai capi della membrana di un neurone a riposo: l'assone gigante del Calamaro.

Specie ionica	Concentrazione citoplasmatica (mM)	Concentrazione nel liquido extracellulare (mM)	Potenziale di equilibrio[1] (mV)
K^+	400	20	−75
Na^+	50	440	+55
Cl^-	52	560	−60
A^- (ioni organici)	385	–	–

1. Potenziale di membrana al quale non vi è alcun flusso netto di ioni attraverso la membrana della cellula.

dei gradienti ionici nella genesi del potenziale di membrana di riposo? E poi, in che modo questi gradienti ionici si mantengono costanti? Che cosa fa sì che questi gradienti ionici non vengano dissipati per diffusione attraverso i canali passivi (di riposo) della membrana? Questi problemi sono intimamente connessi fra loro e noi cercheremo di rispondervi prendendo in esame due diverse membrane permeabili: la membrana delle cellule gliali, che è permeabile ad una sola specie ionica, e quella delle cellule nervose, che è permeabile a tre specie ioniche differenti. Nella trattazione che segue verranno presi in considerazione soltanto i canali ionici passivi, che sono sempre aperti.

I canali ionici passivi delle cellule gliali sono selettivi soltanto per i potassio ioni

La selettività generale di una membrana per le singole specie ioniche dipende dalle rispettive proporzioni con cui sono aperti i diversi canali ionici della cellula. Il caso più semplice è quello delle cellule gliali che hanno un potenziale di riposo di circa −75 mV. In queste cellule la massima parte dei canali passivi della membrana è permeabile quasi esclusivamente agli ioni K^+. Di conseguenza, a riposo, la membrana delle cellule gliali è permeabile quasi esclusivamente agli ioni K^+. Le cellule gliali posseggono elevate concentrazioni di K^+ e di anioni organici caricati negativamente all'interno ed elevate concentrazioni di Na^+ e di Cl^- all'esterno.

In che modo questi gradienti ionici determinano lo stabilirsi del potenziale di membrana nelle cellule gliali? Poiché gli ioni K^+ sono presenti in concentrazioni elevate all'interno delle cellule gliali e la membrana di quest'ultime è selettivamente permeabile ai K^+, essi tenderanno a diffondere fuori dalla cellula seguendo il proprio gradiente di concentrazione. Il risultato finale sarà la presenza di un eccesso di cariche positive all'esterno della cellula (per via del lieve eccesso di K^+) e di un eccesso di cariche negative all'interno (a causa del deficit di K^+ e della conseguente prevalenza degli anioni). Poiché le cariche di segno opposto si attraggono, le cariche positive presenti all'esterno della membrana e quelle negative che stanno all'interno si raccoglieranno localmente sulle due facce della membrana (v. Figura 7.1).

La diffusione dei K^+ all'esterno della cellula è, tuttavia, autolimitante. Infatti, la separazione delle cariche dovuta al processo di diffusione dei K^+ dà origine ad una differenza di potenziale: positiva all'esterno e negativa all'interno della cellula. Quanto più i K^+ fluiscono verso l'esterno tanto maggiore sarà il numero delle cariche separate e tanto maggiore diverrà la differenza di potenziale esistente ai capi della membrana. Poiché i K^+ sono caricati positivamente, tale differenza di potenziale tenderà ad opporsi ad un'ulteriore efflusso di K^+. Gli ioni saranno in tal modo sollecitati da due diverse forze che tendono a farli spostare da una parte all'altra della membrana: (1) *una forza motrice chimica* che dipende dal gradiente di concentrazione esistente ai capi della membrana e (2) *una forza motrice elettrica* che dipende dalla differenza di potenziale presente sulle due facce della membrana stessa. Quando la diffusione dei K^+ avrà raggiunto una certa entità, ai capi della membrana si sarà anche stabilita una differenza di potenziale tale che le forze elettriche che spingono i K^+ verso l'interno della cellula saranno esattamente controbilanciate dalle forze chimiche che spingono gli stessi ioni verso l'esterno. In altre parole, il flusso dei K^+ diretti verso l'esterno (guidato dal proprio gradiente di concentrazione) sarà divenuto uguale al movimento dei K^+ verso l'interno della cellula (guidato dalla differenza di potenziale elettrico presente attraverso la membrana). Questo potenziale vien detto potenziale d'equilibrio del potassio, E_K (Figura 7.3). In una cellula permeabile soltanto ai K^+, E_K determina il potenziale di membrana di riposo che, nella maggior parte delle cellule gliali, si aggira sui −75 mV.

Il potenziale d'equilibrio per un qualsiasi ione X può venir calcolato applicando un'equazione, derivata nel 1888 dal chimico-fisico tedesco Walter Nernst in base ai principi fondamentali della termodinamica:

$$E_X = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[X]_e}{[X]_i} \qquad \textbf{Equazione di Nernst}$$

dove R è la costante dei gas, T è la temperatura (in gradi Kelvin), z la valenza dello ione, F la costante di Faraday e $[X]_e$ e $[X]_i$ le concentrazioni dello ione all'esterno e all'interno della cellula. (Per essere più precisi, si dovrebbero usare le attività chimiche e non le concentrazioni ioniche.)

Poiché a 25 °C (a temperatura ambiente) RT/F corrisponde a 25 mV e la costante di conversione dei logaritmi naturali nei logaritmi in base 10 è 2,3, l'equazione di Nernst si può anche scrivere come:

$$E_X = \frac{58 \text{ mV}}{z} \log \frac{[X]_e}{[X]_i}$$

Così, per i K^+, essendo $z = +1$ e assumendo come concentrazioni all'interno e all'esterno quelle dell'assone del Calamaro indicate nella Tabella 7.1:

$$E_K = \frac{58 \text{ mV}}{1} \log \frac{[20]}{[400]} = -75 \text{ mV}$$

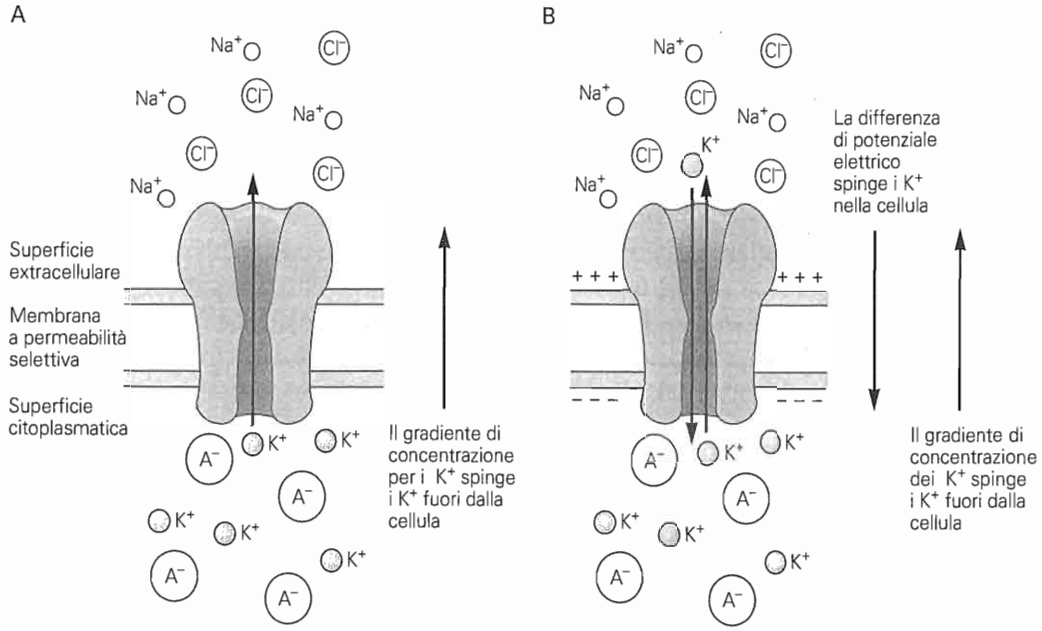


Figura 7.3 Il flusso dei K^+ attraverso la membrana è determinato sia dal gradiente di concentrazione per i K^+ che dal potenziale elettrico presenti ai capi della membrana.
A. In una cellula permeabile soltanto ai K^+, il potenziale di riposo è dovuto all'efflusso dei K^+ secondo gradiente di concentrazione.
B. L'efflusso continuato di K^+ crea un eccesso di cariche positive sulla superficie esterna della cellula che ha, come contropartita, un eccesso di cariche negative all'interno della cellula stessa. Tale accumulo di cariche dà origine a una differenza di potenziale, ai capi della membrana, che si oppone all'ulteriore ulteriore fuoriuscita dei K^+; in tal modo viene infine raggiunto un equilibrio al quale le forze elettriche e quelle chimiche che agiscono sui K^+ sono uguali ed opposte ed il numero di K^+ che penetrano nella cellula è esattamente uguale a quello dei K^+ che ne escono.

L'equazione di Nernst può venir usata per trovare il potenziale d'equilibrio di qualsiasi ione che sia presente su entrambe le facce di una membrana permeabile allo ione stesso (tale potenziale viene talvolta indicato come *potenziale di Nernst*). Nella Tabella 7.1 sono riportati i potenziali di equilibrio per gli Na^+, i K^+ e i Cl^-, relativi alla distribuzione di questi ioni ai capi della membrana dell'assone di Calamaro.

In questa discussione, fin ora, abbiamo trattato la genesi del potenziale di riposo dovuta alla diffusione degli ioni secondo gradiente chimico come un meccanismo passivo, vale a dire come un meccanismo che non richiede alcuna spesa energetica da parte della cellula, per esempio tramite idrolisi di ATP. Tuttavia, come vedremo fra breve, energia (ed idrolisi di ATP) è necessaria per creare i gradienti ionici di concentrazione e per mantenerli costanti nel corso dell'attività neuronale.

Le cellule nervose posseggono canali passivi selettivi per diverse specie ioniche

Sia le misure del potenziale di membrana di riposo eseguite con microelettrodi intracellulari che lo studio dei flussi ionici fatto con radiotraccianti hanno permesso di stabilire che, a differenza delle cellule gliali, le cellule nervose a riposo sono permeabili oltre che ai K^+ anche agli Na^+ e ai Cl^-. Fra le specie ioniche più rappresentive delle cellule nervose soltanto gli anioni organici di grandi dimensioni (A^-), come le proteine e gli aminoacidi, sono impermeabili alla membrana cellulare. In che modo si mantengono costanti i gradienti di concentrazione dei tre ioni permeabili (Na^+, K^+ e Cl^-) ai capi della membrana di una stessa cellula e mediante quali interazioni essi determinano il valore finale del potenziale di membrana di riposo?

Il modo più semplice per rispondere a queste domande è quello di esaminare anzitutto solo i processi di diffusione dei K^+ e degli Na^+. Torniamo per un momento ad esaminare il caso semplice di una cellula che possiede soltanto canali per i K^+ e gradienti di concentrazione per K^+, Na^+, Cl^- e A^- analoghi a quelli riportati nella Tabella 7.1. In queste condizioni il potenziale di membrana di riposo V_r è interamente determinato dal gradiente di concentrazione dei K^+ ed uguale ad E_K (–75 mV) (Figura 7.4A).

Osserviamo ora cosa può accadere se inseriamo alcuni canali passivi per gli Na^+ nella membrana, rendendola in tal modo leggermente permeabile anche verso questi ioni. Esistono due forze che tendono a far entrare gli Na^+ nella cellula. Anzitutto gli Na^+ sono maggiormente concentrati all'esterno della membrana e tendono perciò ad entrare nella cellula seguendo il loro gradiente di concentrazione. In secondo luogo, gli Na^+ sono sospinti nella cellula dal potenziale elettrico negativo esistente ai capi della membrana (Figura 7.4B). L'ingresso di cariche positive (Na^+) depolarizza la cellula spostando, tuttavia, ben poco il suo potenziale da quello di equilibrio per i K^+ (–75 mV). Infatti il nuovo potenziale di membrana non tenderà ad avvicinarsi significativamente al potenziale d'equilibrio per l'Na^+, che è di +55 mV, in quanto nella membrana vi sono molti più canali passivi per i K^+ che non per gli Na^+.

 ISBN 88-408-1256-3

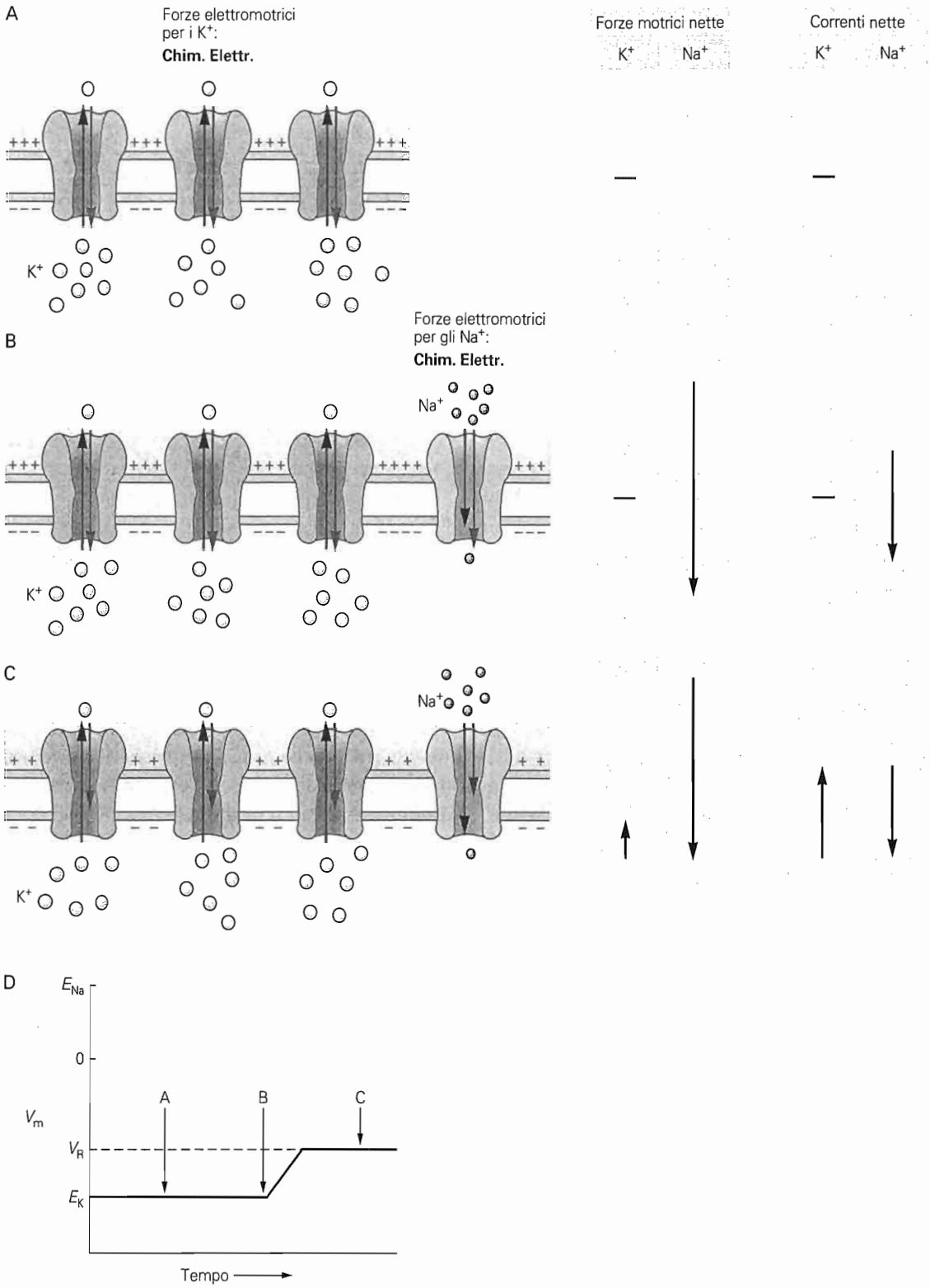


Figura 7.4 Il potenziale di riposo di una cellula è determinato dalla proporzione relativa dei diversi tipi di canali ionici che sono aperti e dal valore del loro potenziale di equilibrio (o potenziale di Nernst). Nel diagramma semplificato della figura, i canali rappresentati costituiscono l'intero corredo dei canali K^+ o Na^+ presenti sulla membrana cellulare. La lunghezza delle frecce all'interno dei canali rappresenta l'ampiezza relativa delle forze motrici elettriche (in rosso) e chimiche (in blu) che agiscono sugli Na^+ e sui K^+. La lunghezza delle frecce, rappresentate a destra nella figura, indica la forza motrice netta che agisce sui singoli ioni (vale a dire la somma algebrica delle forze motrici elettrica e chimica) e le dimensioni nette dei diversi flussi ionici. Vengono illustrate tre situazioni ipotetiche.
A. In una cellula a riposo che possiede soltanto canali K^+, questi ioni sono in equilibrio e $V_m = E_K$.
B. Se, a un tempo dato, nella membrana a riposo vengono inseriti alcuni canali Na^+, questi ioni cominciano a diffondere nella cellula e tale flusso ionico tende a depolarizzare la membrana.
C. Il potenziale di riposo si attesta su un nuovo valore V_m per il quale $I_{Na} = -I_K$. Nell'esempio illustrato, la conduttanza totale dei canali K^+ è molto maggiore di quella dei canali Na^+ in quanto i primi sono più numerosi. Di conseguenza, la forza motrice netta relativamente piccola che grava sui K^+ è in grado di promuovere una corrente uguale ed opposta alla corrente Na^+ che è guidata dalla forza motrice netta che grava sugli Na^+ che è molto maggiore. Si raggiunge una situazione di stato stazionario in cui né gli Na^+ né i K^+ sono in equilibrio ma i flussi netti di cariche sono nulli.
D. Rappresentazione grafica delle variazioni del potenziale di membrana nel corso delle situazioni ipotetiche prese in esame in A, B e C.

Infatti, non appena il potenziale di membrana comincerà a depolarizzarsi, allontanandosi dal valore del potenziale d'equilibrio per i K^+, i flussi di K^+ non saranno più in equilibrio ai capi della membrana. La riduzione della forza elettrica negativa che sospingeva i K^+ nella cellula determinerà ora una sua fuoriuscita netta che tenderà a controbilanciare l'ingresso degli Na^+. Tanto più il potenziale di membrana si depolarizza allontanandosi dal potenziale d'equilibrio per i K^+, tanto maggiore diviene la forza elettromotrice che sospinge i K^+ fuori dalla cellula e, di conseguenza, tanto maggiore il suo efflusso. Alla fine, il potenziale di membrana si attesterà su un nuovo valore di riposo per il quale il flusso dei K^+ verso l'esterno controbilancerà esattamente il movimento degli Na^+ verso l'interno della cellula (Figura 7.4C). Questo punto di equilibrio (generalmente –60 mV) è solo leggermente più positivo del potenziale d'equilibrio dei K^+ (–75 mV) mentre è ancora lontanissimo dal potenziale d'equilibrio degli Na^+ (+55 mV).

Per capire in che modo si viene a determinare questo punto di equilibrio, si ricordi che il flusso di uno ione attraverso la membrana cellulare è il prodotto della sua *forza motrice elettrochimica* (che è data dalla somma della forza motrice elettrica e della forza motrice chimica dovuta al gradiente di concentrazione) per la *conduttanza* della membrana verso quello ione:

Flusso ionico = (forza motrice elettrica
+ forza motrice chimica)
× conduttanza della membrana.

Le cellule hanno soltanto pochi canali passivi per gli Na^+, perciò, a riposo, la conduttanza verso questi ioni è molto bassa. Di conseguenza, non ostante siano notevoli sia le forze elettriche che quelle chimiche che sospingono gli Na^+ verso l'interno della cellula, il loro flusso in ingresso è quantitativamente modesto. Al contrario, poiché i canali passivi per i K^+ sono numerosi, la conduttanza della membrana verso questi ioni è relativamente grande. In definitiva, la pur modesta forza uscente netta che agisce sui K^+ è in grado di determinare un efflusso di K^+ uguale all'ingresso degli Na^+.

I flussi passivi di sodio e di potassio sono controbilanciati da processi attivi di trasporto degli stessi ioni

Perché una cellula possegga un potenziale di membrana di riposo stabile è necessario che la separazione delle cariche esistente ai capi della membrana si mantenga costante nel tempo. Vale a dire, che un ingresso di cariche positive deve essere bilanciato da un efflusso di cariche dello stesso segno. Se questi flussi non fossero uguali, la separazione delle cariche sulle due facce della membrana e quindi anche il potenziale di membrana varierebbero continuamente. Come abbiamo visto, i flussi di K^+ che escono dalla cellula attraverso i canali passivi equilibrano quelli di Na^+ diretti verso l'interno della cellula. Tuttavia, non è possibile che questi flussi ionici possano continuare indisturbati per un periodo di tempo apprezzabile; in caso contrario, infatti, i gradienti ionici degli Na^+ e dei K^+ finirebbero per venir dissipati riducendo in tal modo anche il potenziale di membrana.

Questa dissipazione dei gradienti ionici viene impedita dalla pompa sodio-potassio che sospinge Na^+ e K^+ *contro* il loro gradiente elettrochimico netto: essa estrude infatti Na^+ dalla cellula mentre vi introduce K^+. Per funzionare, la pompa richiede perciò un apporto di energia che proviene dall'idrolisi dell'ATP. Di conseguenza, la cellula, in condizioni di riposo, non è in equilibrio ma piuttosto in una condizione di *stato stazionario* durante il quale il continuo ingresso passivo di Na^+ ed efflusso passivo di K^+ sono esattamente equilibrati dai flussi promossi dalla pompa Na^+-K^+.

La pompa Na^+-K^+ è una proteina integrale di membrana di notevoli dimensioni. Essa possiede siti catalitici leganti per gli Na^+, i K^+ e l'ATP. I siti per gli Na^+ e l'ATP sono localizzati sulla sua superficie intracellulare mentre i siti per i K^+ sono situati sulla faccia extracellulare. Ad ogni ciclo la pompa idrolizza una molecola di ATP. Essa utilizza tale energia per estrudere tre Na^+ per ogni due K^+ che introduce nella cellula. Questi flussi ineguali di Na^+ e K^+ fanno sì che la pompa dia origine ad una corrente ionica uscente netta. Per tale ragione la pompa viene anche detta *elettrogenica*. Questo flusso uscente di cariche positive tende ad iperpolarizzare la membrana verso un nuovo potenziale che risulta leggermente più negativo di quello che avrebbe dovuto stabilirsi per i semplici meccanismi di diffusione passiva che abbiamo sin qui presi in esame.

Gli ioni cloro si distribuiscono per lo più passivamente

Nella discussione precedente il contributo dei Cl^- alla genesi del potenziale di riposo è stato trascurato anche se molte cellule nervose posseggono canali per i Cl^- che sono aperti nella membrana a riposo. Questa semplificazione è valida per le cellule nervose che non posseggono meccanismi per il trasporto attivo dei Cl^- contro gradiente elettrochimico. In queste cellule il potenziale di riposo dipende, in ultima analisi, soltanto dai flussi di K^+ e di Na^+ in quanto le concentrazioni intracellulari di questi due ioni sono mantenute costanti mediante trasporto attivo (la pompa Na^+-K^+), mentre la concentrazione intracellulare dei Cl^- è influenzata soltanto da forze passive (il potenziale elettrico e il gradiente di concentrazione). Perciò, i Cl^- tenderanno a disporsi, ai capi della membrana, secondo il proprio equilibrio elettrochimico. Di conseguenza E_{Cl} sarà uguale al potenziale di riposo V_r e, sempre a riposo, non vi sarà alcun flusso netto di Cl^-.

In molte cellule nervose il gradiente per i Cl^- è sotto il controllo di una proteina integrale della membrana detta

 ISBN 88-408-1256-3

trasportatore di Cl^-. Analogamente alla pompa Na^+-K^+, questa proteina promuove flussi ionici attraverso la membrana, contro gradiente elettrochimico, senza dar adito alla formazione di un poro-canale continuo. A differenza della pompa Na^+-K^+, questo meccanismo di trasporto non richiede idrolisi di ATP. Sebbene in questo processo di trasporto non venga utilizzato direttamente alcun legame energetico, il trasportatore dei Cl^- è in grado di far muovere questi ioni contro il loro gradiente elettrochimico utilizzando l'energia accumulata nella formazione di un preesistente gradiente ionico di concentrazione riguardante una diversa specie ionica. Tale processo viene generalmente indicato come meccanismo di *trasporto attivo secondario*. Per esempio, esiste un tipo di trasportatore di Cl^- che accoppia il movimento di un Cl^- verso l'esterno a quello di un K^+, sempre verso l'esterno. Poiché il gradiente elettrochimico dei K^+ è diretto appunto verso l'esterno, tale flusso è favorevole dal punto di vista energetico ed è in grado di favorire un flusso di Cl^- verso l'esterno che, di per sé, sarebbe invece energeticamente sfavorevole. Il risultato finale sarà che il rapporto esterno-interno dei Cl^- sarà maggiore di quanto non prevederebbero i processi della semplice diffusione passiva. L'effetto dell'aumento del gradiente per i Cl^- è quello di rendere il potenziale d'equilibrio per i Cl^- più negativo del potenziale di membrana complessivo a riposo. (È necessario tener a mente che la valenza (z) dei Cl^- è –1.)

L'equilibrio dei flussi ionici che dà origine al potenziale di membrana di riposo cambia totalmente nel corso del potenziale d'azione

Nelle cellule nervose a riposo il continuo ingresso di Na^+ è controbilanciato da un flusso uscente continuo di K^+ tale che il potenziale di membrana si mantiene costante. Questa condizione di equilibrio cambia totalmente quando una cellula viene depolarizzata al di là del valor soglia necessario per dare origine ad un potenziale d'azione. Quando il potenziale di membrana raggiunge la soglia, i canali Na^+ voltaggio-dipendenti si aprono rapidamente. L'aumento della permeabilità della membrana verso gli Na^+ che ne consegue fa sì che il loro ingresso divenga maggiore dell'efflusso dei K^+, determinando un ingresso netto di cariche positive che è causa di una ulteriore depolarizzazione. L'accresciuta depolarizzazione provoca, a sua volta, l'apertura di altri canali Na^+ voltaggio-dipendenti e quindi un ingresso ancora maggiore di Na^+ ed una accelerata velocità di depolarizzazione.

Questo ciclo rigenerativo, a feed-back positivo, si innesca in maniera esplosiva sospingendo il potenziale di membrana verso il potenziale di equilibrio degli Na^+ di +55 mV:

$$E_{Na} = \frac{RT}{F} \ln \frac{[Na]_e}{[Na]_i} = +58 \text{ mV} \log \frac{[440]}{[50]} = +55 \text{ mV}$$

Poiché nel corso della depolarizzazione l'efflusso dei K^+ continua, il potenziale di membrana in realtà non raggiunge mai il potenziale d'equilibrio per gli Na^+. Anche una modesta diffusione di Cl^- verso l'interno della cellula tende ad ostacolare la depolarizzazione innescata dall'ingresso degli Na^+. Tuttavia, il numero dei canali Na^+ che si aprono durante la fase iniziale del potenziale d'azione è così elevato che la permeabilità verso gli Na^+ diviene molto maggiore di quella dei Cl^- o dei K^+. Perciò, al picco del potenziale d'azione il potenziale di membrana si avvicina al potenziale d'equilibrio degli Na^+, allo stesso modo con cui esso si avvicina a quello dei K^+ in condizioni di riposo (quando la permeabilità verso i K^+ è predominante).

Il potenziale di membrana potrebbe continuare a mantenere questo valore nettamente positivo, vicino al potenziale d'equilibrio degli Na^+, se non intervenissero due processi che tendono a ripolarizzare la membrana ponendo termine al potenziale d'azione. In primo luogo, nel corso di questa continua depolarizzazione i canali Na^+ voltaggio-dipendenti tendono gradualmente a chiudersi per via del processo dell'inattivazione (v. Capitoli 6 e 9). In secondo luogo, l'apertura dei canali K^+ voltaggio-dipendenti determina un aumento graduale della fuoriuscita dei K^+. L'aumento della permeabilità della membrana verso i K^+ è tuttavia più lento dell'aumento della permeabilità verso gli Na^+ per via della più lenta cinetica di apertura dei canali K^+ voltaggio-dipendenti. L'aumento ritardato dell'efflusso di K^+ si combina perciò con un diminuito ingresso di Na^+ determinando un efflusso netto di cariche positive dalla cellula che si prolunga nel tempo fin che essa non si sarà ripolarizzata al suo valore di potenziale di membrana di riposo.

L'equazione di Goldman permette di esprimere in termini quantitativi il contributo dei diversi ioni al potenziale di membrana di riposo

Sebbene i flussi di Na^+ e di K^+ fissino il valore del potenziale di riposo, V_m non è uguale né a E_K né a E_{Na} ma si situa piuttosto fra questi due valori. In generale, quando V_m è determinato da due o più specie ioniche, l'influenza esercitata da ciascuna specie non dipende soltanto dalle concentrazioni dei diversi ioni all'interno e all'esterno della cellula, ma anche dalla permeabilità della membrana verso gli ioni considerati. Sotto il profilo dei flussi di corrente, la conduttanza della membrana (1/resistenza) rappresenta una buona misura di quanto rapidamente uno ione attraversi la membrana. Un'altra valida misura è la permeabilità (P) della membrana verso un certo ione, espressa in termini di velocità, come cm/s. Tale misura è analoga alla costante di diffusione che misura la velocità di movimento di una specie chimica in soluzione. Il grado di dipendenza del potenziale di membrana dalla permeabilità e dalla concentrazione degli ioni è espressa, in termini quantitativi, dall'equazione di Goldman:

$$Vm = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e}$$

Equazione di Goldman

Questa equazione è applicabile soltanto quando V_m è costante. Essa asserisce che l'importanza di uno ione nel determinare il valore del potenziale di membrana è tanto maggiore quanto più elevate sono la sua concentrazione e la permeabilità della membrana verso quello ione. Nel caso limite in cui la permeabilità della membrana verso uno degli ioni presenti sia eccezionalmente elevata, l'equazione di Goldman si riduce all'equazione di Nernst per quello ione. Per esempio, se $P_K \gg P_{Cl}$ o di P_{Na}, come nelle cellule gliali, l'equazione di Goldman diventa:

$$V_m \cong \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_e}{[K^+]_i}$$

Alan Hodgkin e Bernard Katz impiegarono l'equazione di Goldman per analizzare le variazioni del potenziale di membrana. Essi misurarono dapprima le variazioni del potenziale di membrana dell'assone gigante di Calamaro che si verificavano cambiando sistematicamente le concentrazioni extracellulari di Na^+, Cl^- e K^+. I loro risultati dimostrarono che se la misura di V_m viene fatta immediatamente dopo la variazione delle concentrazioni extracellulari, e prima che le concentrazioni ioniche intracellulari abbiano a variare significativamente, $[K^+]_e$ ha un effetto notevole sul potenziale di riposo, $[Cl^-]_e$ ha un effetto apprezzabile, mentre $[Na^+]_e$ ha ben poco effetto. I loro dati erano in buon accordo con quelli previsti dall'equazione di Goldman se si assumevano i seguenti valori per i rapporti di permeabilità dei diversi ioni:

$$P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1{,}0 : 0{,}04 : 0{,}45$$

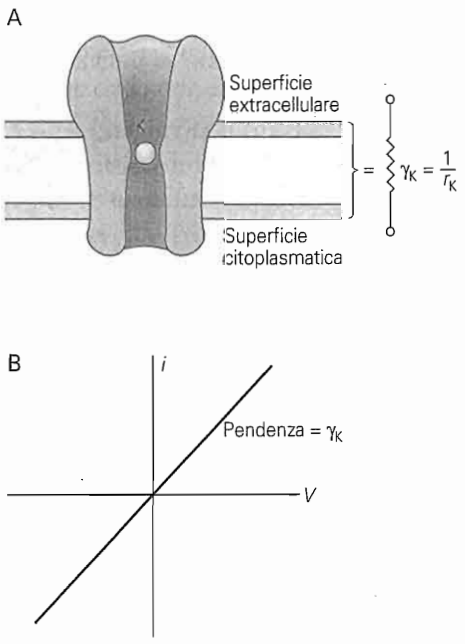


Figura 7.5 Proprietà elettriche di un singolo canale K^+.
A. I singoli canali K^+ possono venir rappresentati come un conduttore o resistore (la conduttanza, γ, è l'inverso della resistenza, r).
B. Relazione corrente-voltaggio per un singolo canale K^+ in assenza di gradiente di concentrazione. La pendenza che indica la relazione è uguale a γK.

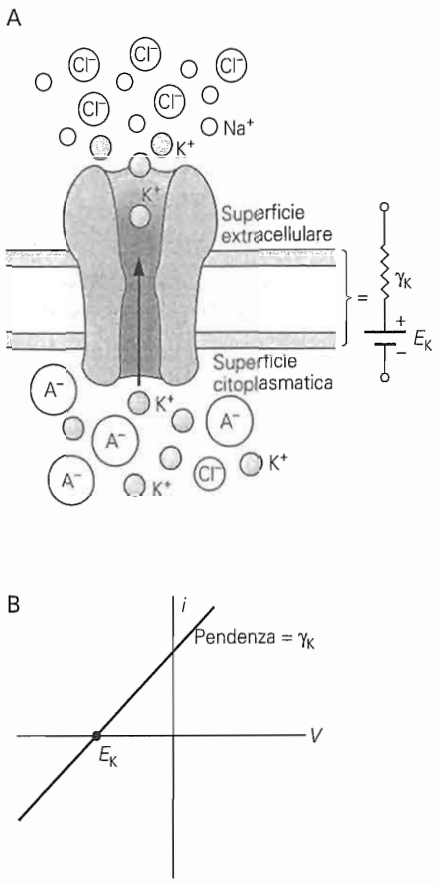


Figura 7.6 Il flusso delle correnti ioniche è promosso sia da forze chimiche che da forze elettriche.
A. La presenza di un gradiente di concentrazione per i K^+ dà origine a una forza elettromotrice di valore pari a quella del potenziale di Nernst per i K^+. Questa situazione può venir rappresentata da una batteria, E_K. Nel circuito la batteria è posta in serie con un conduttore, γ_K che rappresenta la conduttanza di un canale permeabile selettivamente ai K^+.
B. Relazione corrente-voltaggio per un canale K^+ in presenza sia di forze motrici elettriche che chimiche. Il potenziale per cui la corrente è nulla corrisponde al potenziale di Nernst per i K^+.

Al picco del potenziale d'azione, invece, le variazioni di V_m conseguenti alle modificazioni delle concentrazioni ioniche extracellulari potevano venir interpolate al meglio assumendo valori del tutto diversi per i rapporti di permeabilità ionica[1]:

$$P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1{,}0 : 20 : 0{,}45$$

Per questi valori di permeabilità, l'equazione di Goldman si approssima all'equazione di Nernst per gli Na^+:

$$V_m \cong \frac{RT}{F} \ln \frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i} = +55 \text{ mV}$$

Perciò, al picco del potenziale d'azione, quando la membrana è molto più permeabile agli Na^+ che a qualsiasi altro ione, V_m è approssimativamente uguale a E_{Na}, che è il potenziale di Nernst per gli Na^+. Tuttavia, la pre-

1. Al picco del potenziale d'azione vi è un attimo in cui V_m non cambia e perciò è possibile applicare l'equazione di Goldman.

 ISBN 88-408-1256-3

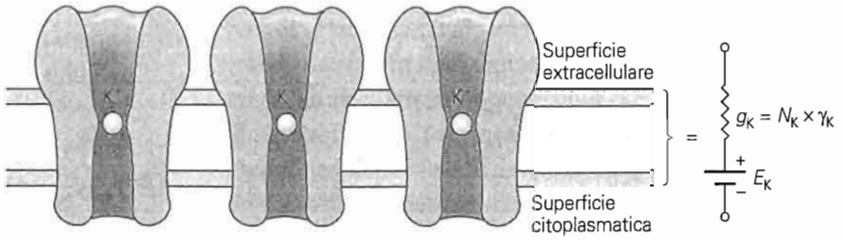


Figura 7.7 L'insieme dei canali passivi K^+ della membrana di una cellula nervosa può venir raffigurato con un unico simbolo elettrico equivalente costituito da una batteria (E_k) in serie con un conduttore (g_k). La conduttanza è data da $g_K = N_K \times \gamma_K$, dove N_k è il numero dei canali passivi K^+ e γ_K è la conduttanza di ogni singolo canale K^+.

senza di una permeabilità apprezzabile per i K^+ ed i Cl^- determina un certo efflusso di K^+ e un ingresso di Cl^- che si oppongono all'ingresso degli Na^+ facendo sì che V_m non raggiunga mai del tutto E_{Na}.

Le proprietà funzionali del neurone possono venir rappresentate mediante un modello di circuito elettrico equivalente

L'equazione di Goldman ha un campo di applicazione piuttosto limitato in quanto non può venir impiegata per determinare la velocità con cui varia il potenziale di membrana in risposta a una variazione di permeabilità. Quest'equazione, inoltre, non può servire per valutare l'intensità delle singole correnti Na^+, K^+ e Cl^-. Tale informazione può ottenersi, al contrario, mediante un semplice modello matematico derivato dalla teoria dei circuiti elettrici. In questo modello, detto *circuito equivalente*, tutte le proprietà funzionali importanti del neurone sono rappresentate in un circuito elettrico formato soltanto da elementi conduttori o resistori (che rappresentano i canali ionici), da batterie (che rappresentano i gradienti di concentrazione degli ioni considerati) e condensatori (che rappresentano la capacità della membrana di custodire cariche elettriche). Questi circuiti equivalenti permettono sia una comprensione intuitiva che una descrizione quantitativa del modo con cui i flussi di corrente, dovuti al movimento degli ioni, danno origine ai caratteristici segnali elettrici delle cellule nervose. Il primo passaggio necessario per formulare un circuito appropriato è quello di porre in rapporto le diverse proprietà fisiche delle membrane con le proprietà elettriche corrispondenti. (Nell'Appendice A si trova una rassegna della teoria elementare dei circuiti che può essere utile consultare prima di procedere oltre nella discussione che segue.)

I canali ionici sono assimilabili ad un conduttore e a una batteria posti in parallelo

Come è stato già illustrato nel Capitolo 6, il doppio strato lipidico che costituisce la matrice della membrana è un cattivo conduttore per le correnti ioniche in quanto è impermeabile agli ioni. Anche differenze di potenziale elevate non determinano la comparsa di flussi di corrente apprezzabili ai capi di un doppio strato lipidico. Prendiamo in considerazione il corpo cellulare di un motoneurone spinale tipico, con una superficie di membrana di circa 10^{-4} cm^2. Se una tale membrana fosse costituita soltanto dalla matrice lipidica, la sua conduttanza elettrica sarebbe di circa 1 pS. In realtà, tuttavia, nella membrana sono immersi migliaia di canali passivi attraverso i quali gli ioni diffondono continuamente e pertanto il valore di conduttanza di una membrana a riposo si aggira sui 40.000 pS o 40×10^{-9} S, vale a dire è circa 40.000 volte maggiore di quanto non sarebbe se nessun canale ionico fosse presente.

Nel modello di circuito equivalente, ogni canale K^+ può venir rappresentato come un resistore o conduttore di corrente ionica con una conduttanza di singolo canale γ_K (ricordiamo che la conduttanza = 1/resistenza) (Figura 7.5). Se il gradiente di concentrazione per i K^+ fosse nullo, la corrente che passa attraverso il canale K^+ sarebbe calcolabile dalla legge di Ohm: $i_K = \gamma_K \times V_m$. Poiché, in condizioni normali, un gradiente di concentrazione per i K^+ esiste, sarà presente una forza motrice di natura chi-

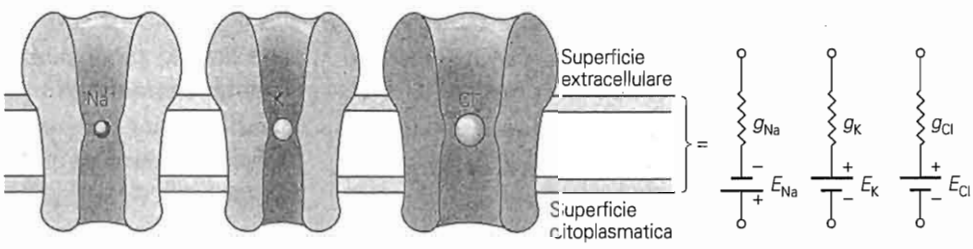


Figura 7.8 Le popolazioni dei canali ionici selettivi per gli Na^+, i K^+ o i Cl^- possono venir rappresentate da una batteria in serie con un conduttore. Si noti la polarità delle batterie che indicano una forza elettromotrice negativa per i K^+ e i Cl^- e positiva per gli Na^+.

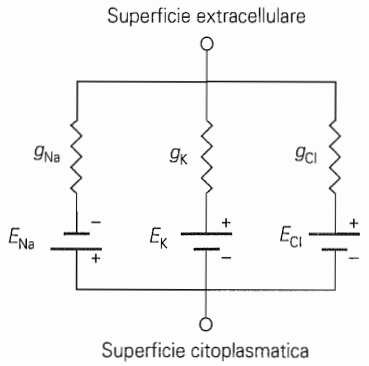


Figura 7.9 Il flusso delle correnti passive in un neurone può venir rappresentato da un modello di circuito elettrico equivalente. Tale circuito comprende elementi che rappresentano i canali selettivi per le singole specie ioniche e le vie di corto circuito equivalenti al citoplasma e al liquido extracellulare.

mica che spingerà i K^+ attraverso la membrana. Nel circuito equivalente questa forza chimica viene rappresentata come una batteria la cui forza elettromotrice è data dal potenziale di Nernst per i K^+, E_K (Figura 7.6). (Una sorgente di potenziale elettrico viene detta *forza elettromotrice* e la forza elettromotrice generata da una differenza di potenziale chimico vien detta *batteria*.)

In assenza di voltaggio ai capi della membrana, il gradiente di concentrazione normale per i K^+ determinerebbe la comparsa di una corrente K^+ uscente. Secondo la convenzione in uso per le correnti elettriche, un flusso verso l'esterno di cariche positive corrisponde a una corrente elettrica positiva. Abbiamo anche appreso dall'equazione di Nernst che quando il gradiente di concentrazione di uno ione caricato positivamente come il K^+ è diretto verso l'esterno (vale a dire che la concentrazione di K^+ è maggiore all'interno della cellula che all'esterno), il potenziale d'equilibrio di quello ione è negativo. Pertanto una corrente K^+ determinata esclusivamente dal suo gradiente di concentrazione sarà data da $i_K = -\gamma_K \times E_K$ (il segno negativo è necessario in quanto un potenziale di equilibrio negativo determina una corrente positiva.)

Infine, per un neurone reale che possiede sia un voltaggio di membrana che un gradiente di concentrazione per il K^+, la corrente K^+ netta è data dalla somma delle correnti dovute sia alla forza elettromotrice che al gradiente chimico:

$$i_K = (\gamma_K \times V_m) - (\gamma_K \times E_K) = \gamma_K \times (V_m - E_K)$$

Il termine $V_m - E_K$ vien detto *forza motrice elettrochimica*. Tale forza determina la direzione della corrente ionica e (insieme con la conduttanza) l'intensità del flusso della corrente. Quest'equazione rappresenta una versione modificata della legge di Ohm che tiene conto del fatto che il flusso di corrente che attraversa la membrana non è determinato soltanto dal voltaggio esistente ai capi della membrana stessa ma anche dai gradienti ionici di concentrazione.

Sin qui abbiamo usato indifferentemente due termini diversi per indicare la facilità con cui gli ioni attraversano le membrane: permeabilità e conduttanza. Sebbene questi termini siano strettamente correlati, dobbiamo aver cura di non confonderli. La *permeabilità* di una membrana verso un certo ione è una proprietà intrinseca della membrana stessa che misura la facilità con cui quello ione riesce ad attraversare la membrana (e viene espressa in cm/s). La permeabilità dipende soltanto dal numero e dal tipo dei canali ionici presenti sulla membrana. La *conduttanza*, invece, misura la capacità della membrana (o piuttosto dei suoi canali) di far passare una corrente elettrica (e viene espressa in 1/ohm). Poiché il flusso di corrente dipende dagli ioni presenti, la conduttanza di una membrana non dipenderà soltanto dalle proprietà della membrana stessa ma anche dalla concentrazione degli ioni presenti in soluzione. Una membrana può essere altamente permeabile verso gli ioni K^+, ma se in soluzione non vi sono K^+ non vi potrà essere flusso di corrente e la conduttanza di quella membrana sarà pertanto nulla. In pratica, la permeabilità viene impiegata nell'equazione di Goldman mentre la conduttanza viene usata in tutte le misure elettriche e nei circuiti equivalenti.

Tutti i canali passivi K^+ presenti sulla membrana di una cellula possono venir associati in un unico circuito equivalente rappresentato da un conduttore in serie con una batteria (Figura 7.7). In questo circuito equivalente la conduttanza complessiva di tutti canali K^+ (g_K), vale a dire la conduttanza di tutta la membrana cellulare verso i K^+ in condizioni di riposo, sarà uguale al numero N dei canali passivi K^+ moltiplicato per la conduttanza (γ_K) di ogni singolo canale K^+:

$$g_K = N_K \times \gamma_K$$

Poiché la batteria di questo circuito equivalente è unicamente determinata dal gradiente di concentrazione per i K^+ mentre è indipendente dal numero dei canali stessi, il suo valore sarà semplicemente il potenziale di equilibrio per i K^+, E_K (Figura 7.7).

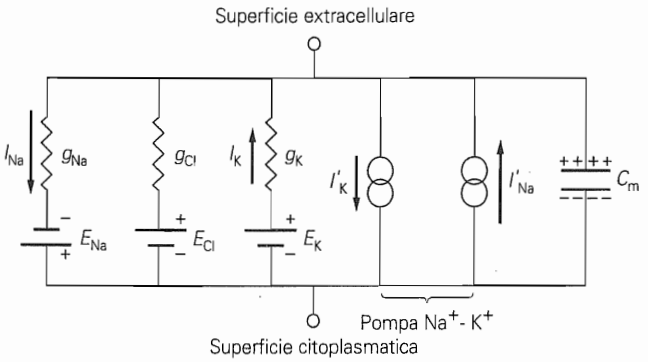


Figura 7.10 In condizioni stazionarie, le correnti passive Na^+ e K^+ sono controbilanciate da flussi attivi di Na^+ e K^+ (I'_{Na} e I'_K) promossi dalla pompa Na^+-K^+. La matrice lipidica della membrana conferisce a quest'ultima una capacità elettrica (C_m). Si noti che I'_{Na} è maggiore del 50% rispetto a I'_K (e perciò anche I_{Na} sarà maggiore del 50% di I_K) in quanto la pompa Na^+-K^+ trasporta tre Na^+ fuori dalla cellula per ogni due K^+ che vi immette.

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 7.2

Uso del modello di circuito equivalente per il calcolo del potenziale di membrana di riposo

Il modello di circuito equivalente della membrana a riposo può venir impiegato con successo per calcolare il potenziale di riposo. Per semplificare i calcoli, inizialmente non prenderemo in considerazione i canali Cl^- ed esamineremo soltanto due tipi di canali passivi, Na^+ e K^+, come è illustrato nella Figura 7.11. Inoltre, ignoreremo l'influenza elettrogenica della pompa Na^+-K^+ in quanto è assai piccola. Siccome prenderemo in esame soltanto condizioni di stato stazionario in cui Vm è invariante, possiamo anche trascurare la capacità della membrana. (La capacità della membrana e la sua proprietà di rallentare le variazioni di V_m verranno discusse nel Capitolo 8.) Poiché il numero dei canali passivi per i K^+ è molto maggiore di quello dei canali Na^+, la conduttanza della membrana per il flusso della corrente trasportata dai K^+ è molto maggiore di quella per gli Na^+. Nel circuito equivalente di Figura 7.11, g_K è 20 volte maggiore di g_{Na} (10×10^{-6} S invece di $0{,}5 \times 10^{-6}$ S). Dati questi valori e i valori di E_K e di E_{Na}, possiamo calcolare il potenziale di membrana V_m come segue.

Poiché, a riposo, V_m è costante, la corrente netta deve essere nulla perché, in caso contrario, varierebbe la separazione delle cariche positive e negative sulle due facce della membrana e ciò farebbe variare anche V_m. Perciò I_{Na} deve esser uguale e opposta ad I_K:

$$-I_{Na} = I_K$$

ovvero

$$I_{Na} + I_K = 0 \qquad (7\text{-}1)$$

I_{Na} e I_K possono venir calcolate facilmente con due passaggi. Anzitutto si sommano le singole differenze di potenziale esistenti nella branca Na^+ e K^+ del circuito. Andando dall'interno all'esterno lungo la branca Na^+, la differenza di potenziale complessiva è la somma algebrica delle differenze di potenziale esistenti ai capi di E_{Na} e di g_{Na}(*):

$$V_m = E_{Na} + I_{Na}/g_{Na}$$

Analogamente per la branca di conduttanza K^+

$$V_m = E_K + I_K/g_K$$

Ora riordiniamo e risolviamo rispetto ad I:

$$I_{Na} = g_{Na} \times (V_m - E_{Na}) \qquad (7\text{-}2a)$$

$$I_K = g_K \times (V_m - E_K) \qquad (7\text{-}2b)$$

(*) Avendo noi definito V_m come $V_i - V_e$, la stessa convenzione deve essere usata anche per queste equazioni. Le correnti uscenti (nel nostro caso I_K) sono positive mentre quelle entranti sono negative. Alle batterie che hanno il polo positivo rivolto verso l'interno della membrana (per es., E_{Na}) vien assegnato valore positivo nelle equazioni. Alle batterie che hanno il polo negativo rivolto all'interno, come la batteria K^+, viene attribuito, al contrario, un valore negativo.

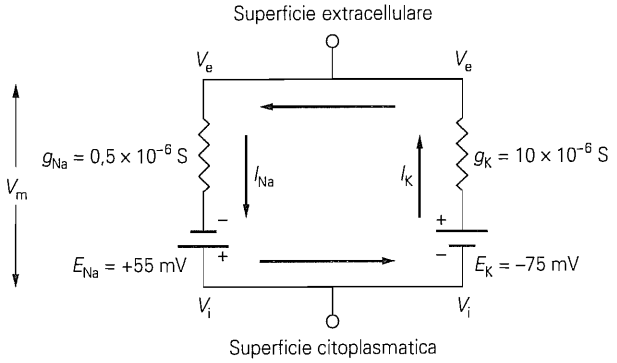


Figura 7.11 In questo circuito elettrico equivalente, la via di conduttanza dei Cl^- è stata omessa per semplificare il calcolo del potenziale di membrana di riposo.

Come dimostrano queste equazioni, la corrente ionica che passa attraverso ogni branca di conduttanza è uguale alla conduttanza di quella branca del circuito moltiplicata per la forza elettromotrice netta. Per esempio, la conduttanza per la branca K^+ è proporzionale al numero dei canali ionici K^+ aperti, e la forza elettromotrice è uguale alla differenza fra V_m ed E_K. Se V_m è più positivo di E_K (–75 mV), la forza motrice è positiva (uscente); se V_m è più negativo di E_K, la forza motrice è negativa (entrante).

Nell'equazione (7.1) abbiamo visto che $I_{Na} + I_K = 0$. Se ora noi sostituiamo le equazioni (7.2a) e (7.2b) al posto di I_{Na} e di I_K nell'equazione (7.1), eseguiamo i prodotti e riordiniamo, otteniamo la seguente espressione:

$$V_m \times (g_{Na} + g_K) = (E_{Na} \times g_{Na}) + (E_K \times g_K)$$

Risolvendo per V_m si ottiene un'equazione per il potenziale di membrana di riposo espressa in termini di conduttanze e di batterie della membrana:

$$V_m = \frac{(E_{Na} \times g_{Na}) + (E_K \times g_K)}{g_{Na} + g_K} \qquad (7.3)$$

Da questa equazione, assumendo i valori del nostro circuito equivalente (Figura 7.11), è possibile calcolare $V_m = -69$ mV.

L'equazione (7.3) afferma che V_m tende ad avvicinarsi al valore della batteria ionica che possiede la maggiore conduttanza. È possibile illustrare questo principio prendendo in esame ciò che accade nel corso del potenziale d'azione. Al picco del potenziale d'azione, il valore di g_K non è cambiato in maniera sostanziale, rispetto al suo valore di riposo, ma g_{Na} aumenta all'incirca 500 volte. L'aumento di g_{Na} è dovuto all'apertura di canali Na^+ voltaggio-dipendenti. Nel circuito equivalente illustrato in Figura 7.11, un aumento di 500 volte farebbe cambiare g_{Na} da $0{,}5 \times 10^{-6}$ S a 250×10^{-6} S. Se sostituiamo questo nuovo valore di g_{Na} nell'equazione (7.3) e risolviamo per V_m, otteniamo +50 mV e cioè un valore molto più vicino a E_{Na} che non a E_K. Al picco del potenziale d'azione, V_m è assai più vicino a E_{Na} che a E_K in quanto g_{Na} è ora 25 volte maggiore di g_K e quindi la batteria Na^+ diviene molto più importante di quella K^+ nel determinare il valore di V_m.

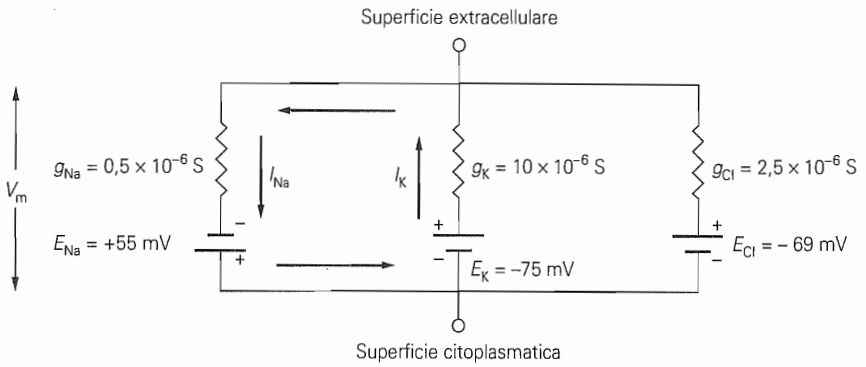


Figura 7.12 Circuito equivalente di neurone in cui è stata inclusa anche la via di conduttanza dei Cl^-. Nell'esempio riportato in figura, il flusso di corrente che percorre i canali Cl^- è nullo in quanto V_m ha un valore equivalente al potenziale di equilibrio (di Nernst) dei Cl^-.

In realtà, la membrana a riposo possiede canali aperti non solo per gli Na^+ e i K^+ ma anche per i Cl^-. È possibile ora derivare un'espressione di carattere più generale per V_m seguendo i passaggi sopradescritti e usando un circuito equivalente che comprenda anche una via di conduttanza per i Cl^- e la relativa batteria di Nernst (Figura 7.12):

$$V_m = \frac{(E_K \times g_K) + (E_{Na} \times g_{Na}) + (E_{Cl} \times g_{Cl})}{g_K + g_{Na} + g_{Cl}} \qquad (7.4)$$

Questa equazione è simile a quella di Goldman già discussa in precedenza in questo stesso capitolo. Come nell'equazione di Goldman, il contributo di ciascuna batteria ionica al valore di V_m è ponderato in proporzione alla conduttanza della membrana verso quel particolare ione. Al limite, se la conduttanza di un certo ione è molto maggiore di quella di tutti gli altri ioni presenti, V_m si avvicinerà al valore del potenziale di Nernst di quello ione.

È possibile determinare ora il contributo dei Cl^- al potenziale di riposo, paragonando i valori di V_m calcolati per il circuito che comprende solo Na^+ e K^+ (Figura 7.11) con quello che comprende tutti e tre gli ioni (Figura 7.12). Nella maggior parte delle cellule nervose, il valore di g_{Cl} varia fra un quarto e la metà di quello di g_K. Inoltre E_{Cl} ha, in generale, un valore molto vicino a quello di E_K anche se leggermente meno negativo. Nel circuito rappresentato nella Figura 7.12 i Cl^- sono distribuiti passivamente ai capi della membrana di modo che E_{Cl} ha un valore uguale a quello di V_m che è determinato dagli Na^+ e dai K^+. Si noti che se $E_{Cl} = V_m$ (in questo caso: –69 mV), attraverso i canali Cl^- non passerà alcuna corrente netta. Perciò, se si includono i valori di g_{Cl} e di E_{Cl} tratti dalla Figura 7.12 per il calcolo di V_m, il valore di quest'ultimo non differisce da quello indicato nella Figura 7.11. D'altra parte, se i Cl^- non fossero distribuiti passivamente ma fossero pompati attivamente fuori dalla cellula, E_{Cl} sarebbe più negativo di –69 mV. L'aggiunta nei calcoli della branca Cl^- del circuito spingerebbe infatti V_m verso un valore leggermente più negativo.

Il circuito equivalente può essere ulteriormente semplificato riunendo in un'unica conduttanza g_l tutte le conduttanze dei canali passivi che danno un contributo alla genesi del potenziale di riposo e sostituendo alle singole batterie di ogni canale di conduttanza un'unica batteria il cui valore E_l sia quello predetto dall'equazione (7.4) (Figura 7.13). Questa semplificazione si dimostrerà particolarmente utile nei capitoli successivi quando prenderemo in esame gli effetti dei canali attivi ad accesso variabile.

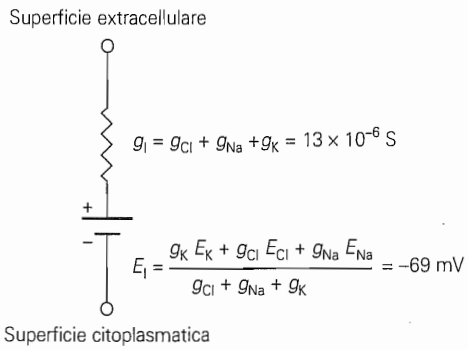


Figura 7.13 Il complesso dei canali passivi per gli Na^+, K^+ e Cl^- può venir rappresentato da un'unica conduttanza e da una batteria equivalenti. Nel circuito equivalente semplificato della figura, la conduttanza totale della membrana a riposo è data da $g_l = g_{Cl} + g_{Na} + g_K$, mentre la forza elettromotrice o batteria (E_l) è il potenziale di riposo previsto dall'equazione (7.4).

 ISBN 88-408-1256-3

Il modello di circuito equivalente della membrana comprende diverse batterie, dei conduttori, un condensatore e un generatore di corrente

Analogamente alla popolazione dei canali passivi K^+, anche tutti i canali passivi Na^+ e Cl^- possono venir rappresentati da un unico conduttore in serie con un'unica batteria (Figura 7.8). Poiché i canali K^+, Na^+ e Cl^- sono responsabili di quasi tutta la corrente ionica passiva che attraversa la membrana cellulare in condizioni di riposo, possiamo calcolare il potenziale di riposo riunendo le rappresentazioni elettriche di questi tre canali in un semplice circuito equivalente rappresentativo della membrana di un neurone.

Per costruire un siffatto circuito è sufficiente connettere per le estremità gli elementi che rappresentano ciascun tipo di canale con componenti elettrici che rappresentino adeguatamente i liquidi extracellulari e il citoplasma. Sia il liquido extracellulare che il citoplasma sono degli eccellenti conduttori in quanto posseggono una sezione trasversa relativamente ampia e molti ioni disponibili per il trasporto delle cariche. Entrambi possono pertanto venir assimilati ad un *corto circuito*, e cioè a un conduttore di resistenza zero (Figura 7.9).

Il circuito equivalente del neurone può venir reso ancora più accurato se vi si aggiunge un generatore di corrente. Come è già stato detto in precedenza, i flussi costanti di K^+ e Na^+ che attraversano la membrana percorrendo i canali passivi sono esattamente controbilanciati da flussi ionici attivi promossi dalla pompa Na^+-K^+, che espelle tre ioni Na^+ dalla cellula per ogni due K^+ che vi immette. Questa pompa elettrogenica ATP-dipendente, che serve a mantenere costante la carica delle batterie ioniche, può venir aggiunta al circuito equivalente sotto forma di un *generatore di corrente* (Figura 7.10).

Possiamo infine completare il circuito equivalente del neurone incorporandovi la terza e fondamentale proprietà elettrica passiva dei neuroni, che è la loro *capacità*. La capacità è la proprietà elettrica di un elemento non conduttore (isolante) che consente un accumulo di cariche quando fra le superficie opposte dell'isolante stesso viene mantenuta una differenza di potenziale. Nei neuroni, l'elemento non conduttore (o condensatore) è rappresentato dalla membrana cellulare, interposta fra il citoplasma e il liquido extracellulare che sono entrambi mezzi altamente conduttori. A dire il vero, la membrana è un cattivo condensatore in quanto è attraversata da canali ionici. Tuttavia, poiché la densità dei canali ionici è piuttosto bassa, la porzione isolante della membrana, rappresentata dal doppio strato lipidico, occupa una superficie che è almeno 100 volte maggiore di quella occupata da tutti i canali ionici messi insieme. La capacità della membrana è rappresentata nel circuito equivalente della Figura 7.10.

La differenza di potenziale elettrico ai capi di un condensatore è espressa come:

$$V = Q/C$$

dove Q rappresenta l'eccesso di cariche positive o negative custodite sulle due armature del condensatore e C è la capacità. La capacità viene misurata in farad, F, dove una separazione di cariche pari a 1 coulomb ai capi di una capacità del valore di 1 farad determina una differenza di potenziale di 1 volt.

Generalmente, la capacità della membrana di una cellula nervosa è all'incirca 1 $\mu F/cm^2$ di area di membrana. L'eccesso di cariche positive e negative che viene separato dalle membrane di un corpo cellulare sferico che abbia un diametro di 50 µm e un potenziale di riposo di −60 mV è di 29×10^6 ioni. Per quanto tale numero possa sembrare molto elevato, esso rappresenta soltanto una frazione molto modesta (1/200.000) di tutte le cariche positive e negative presenti in soluzione nel citoplasma. Sia il citoplasma che i liquidi extracellulari sono perciò sostanzialmente neutri dal punto di vista elettrico.

L'uso del modello di circuito equivalente del neurone per analizzare quantitativamente le proprietà neuronali è illustrato nella Scheda 7.2.

Una visione d'insieme

La matrice lipidica della membrana, essendo praticamente impermeabile agli ioni, rappresenta un isolante che separa le due soluzioni conduttrici costituite dal citoplasma e dai liquidi extracellulari. Gli ioni possono oltrepassare lo strato lipidico solo attraversando i canali ionici della membrana cellulare. Quando la cellula è a riposo, i flussi ionici passivi, diretti verso l'interno o l'esterno della cellula, sono in equilibrio in modo tale che il numero di cariche separate ai capi della membrana rimane costante e il potenziale di membrana continua a mantenere il proprio valore di riposo.

Nelle cellule nervose, il potenziale di membrana di riposo è determinato sostanzialmente dai canali passivi selettivi per i K^+, i Cl^- e gli Na^+. Questo potenziale, di solito, è vicino al potenziale di Nernst dello ione, o degli ioni, che hanno la permeabilità di membrana più elevata. La permeabilità di una specie ionica è, a sua volta, proporzionale al numero di canali aperti permeabili agli ioni di quella specie.

A riposo, il potenziale di membrana è vicino al potenziale di Nernst dei K^+ che sono gli ioni cui la membrana è più permeabile. La membrana è tuttavia alquanto permeabile anche agli Na^+ e un ingresso di Na^+ sospinge pertanto il potenziale di membrana verso valori leggermente più positivi rispetto al potenziale di Nernst per gli ioni K^+. A questo potenziale, le forze elettriche e chimiche che agiscono sugli ioni K^+ non sono più in equilibrio e i K^+ tendono a diffondere fuori dalla cellula. Ciascuno di questi due flussi passivi è controbilanciato dai flussi attivi promossi dalla pompa Na^+-K^+.

In alcune cellule, ma non in tutte, esiste una pompa che estrude attivamente i Cl^-. Quando tale pompa non è presente, i Cl^- si distribuiscono passivamente in modo da

soddisfare il proprio equilibrio elettrochimico all'interno ed all'esterno della cellula. Nella maggior parte delle condizioni fisiologiche, le concentrazioni totali degli Na^+, dei K^+ e dei Cl^- all'interno e all'esterno delle cellule si mantengono costanti. Le variazioni del potenziale di membrana che hanno luogo quando le cellule nervose generano segnali elettrici (potenziali d'azione, potenziali sinaptici e potenziali di recettore) sono determinate da modificazioni sostanziali della permeabilità relativa delle membrane verso questi tre tipi di ioni e non da modificazioni della concentrazione globale degli ioni stessi, modificazioni che sono, al contrario, del tutto trascurabili. Queste variazioni di permeabilità, dovute all'apertura di canali ionici attivi, comportano, a loro volta, una serie di modificazioni della quantità netta di cariche separate dalla membrana plasmatica.

John Koester
Steven A. Siegelbaum

LETTURE SCELTE

Finkelstein A, Mauro A. 1977. Physical principles and formalisms of electrical excitability. In: ER Kandel (ed). *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts*, Sect. 1, *The Nervous System*. Vol. 1, *Cellular Biology of Neurons*, Part 1, pp. 161–213. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Hille B. 1992. *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer.

Hodgkin AL. 1992. *Chance and Design*. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

BIBLIOGRAFIA

Bernstein J. [1902] 1979. Investigations on the thermodynamics of bioelectric currents. Pflügers Arch 92:521–562. Translated in: GR Kepner (ed). *Cell Membrane Permeability and Transport*, pp. 184–210. Stroudsburg, PA: Dowden, Hutchinson & Ross.

Goldman DE. 1943. Potential, impedance, and rectification in membranes. J Gen Physiol 27:37–60.

Hodgkin AL, Katz B. 1949. The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. J Physiol (Lond) 108:37–77.

Nernst W. [1888] 1979. On the kinetics of substances in solution. Z Physik Chem. 2:613–622, 634–637. Translated in: GR Kepner (ed). *Cell Membrane Permeability and Transport*, pp. 174–183. Stroudsburg, PA: Dowden, Hutchinson & Ross.

Orkand RK. 1977. Glial cells. In: ER Kandel (ed). *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts*, Sect. 1, *The Nervous System*. Vol. 1, *Cellular Biology of Neurons*, Part 2, pp. 855–875. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW (eds). 1999. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects*, 6th ed, Philadelphia: Lippincott-Raven.

8 Meccanismi di comunicazione locale: le proprietà elettriche passive del neurone

- La resistenza di ingresso determina l'ampiezza delle variazioni passive del potenziale di membrana
- La capacità della membrana prolunga l'andamento temporale dei segnali elettrici
- Le resistenze della membrana e dell'assoplasma influenzano l'efficienza con cui vengono condotti i segnali elettrici
- Gli assoni di grandi dimensioni vengono eccitati più facilmente di quelli piccoli da impulsi extracellulari di corrente
- Sia le proprietà passive della membrana che il diametro degli assoni influenzano la velocità di propagazione del potenziale d'azione
- Una visione d'insieme

Tutte le cellule dell'organismo posseggono un potenziale di membrana ma solo i neuroni (e le cellule muscolari) hanno la proprietà di dare origine a segnali elettrici che possono venir condotti a grandi distanze. Nel precedente capitolo abbiamo visto in che modo il potenziale di membrana prenda origine da flussi ionici che attraversano la membrana cellulare lungo canali ionici specializzati ed abbiamo imparato a calcolare il potenziale di membrana atteso per ogni tipo di gradiente di concentrazione ionica e di permeabilità di membrana mediante l'equazione di Goldman.

Tale descrizione del potenziale di membrana non ci fornisce, tuttavia, alcuna informazione circa le sue *variazioni* in risposta ad uno stimolo. Infatti l'equazione di Goldman si applica soltanto a condizioni stazionarie nelle quali il voltaggio non cambia. Quando il neurone sta trasmettendo messaggi, quando dà origine a un potenziale d'azione, a potenziali sinaptici o a potenziali di recettore in risposta ad uno stimolo, il voltaggio di transmembrana cambia in continuità. Cosa determina la velocità con cui varia il potenziale? Un breve impulso di corrente sinaptica produrrà sempre la stessa variazione di potenziale, indipendentemente dalle dimensioni della cellula postsinaptica? Cosa fa sì che uno stimolo dia origine o no ad un potenziale d'azione?

In questo capitolo prenderemo in esame il modo con cui le proprietà elettriche di un neurone e le sue dimensioni geometriche, che sono fattori relativamente costanti, influenzano i messaggi elettrici cellulari. Nel prossimo capitolo considereremo poi come anche le proprietà dei canali ionici che generano correnti attive contribuiscano a far variare il potenziale della membrana.

I neuroni posseggono tre proprietà passive importanti per la genesi dei messaggi elettrici: la resistenza della membrana a riposo, la capacità della membrana e la resistenza assiale intracellulare dell'assone e dei dendriti. Questi elementi elettrici costituiscono la via di ritorno attraverso la quale si completa il circuito quando correnti attive entrano o escono dalla cellula, e pertanto essi determinano l'andamento temporale e l'ampiezza delle variazioni dei potenziali sinaptici innescati dalla corrente sinaptica. Le proprietà passive sono altresì fondamentali per stabilire se un potenziale sinaptico che ha preso inizio in un dendrite determinerà o no una depolarizzazione sopra soglia a livello del cono d'emergenza dell'assone che rappresenta la zona d'innesco. E infine, le proprietà passive del neurone influenzano la velocità con cui viene condotto un potenziale d'azione.

La resistenza di ingresso determina l'ampiezza delle variazioni passive del potenziale di membrana

È agevole dimostrare la differenza fra gli effetti esercitati dalle proprietà passive e attive dei neuroni iniettando impulsi di corrente nel corpo cellulare (v. Scheda 7.1). Se iniettiamo cariche negative mediante un elettrodo, la quantità di cariche separate ai capi della membrana tende ad aumentare e il potenziale di membrana diventa più negativo o iperpolarizzato. Se aumentiamo l'intensità

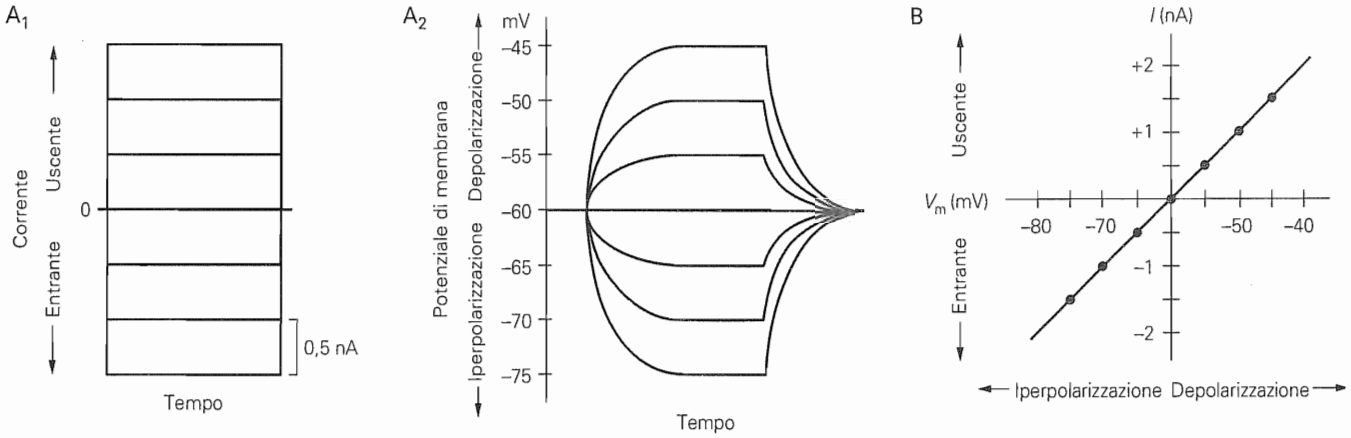


Figura 8.1 Relazioni corrente-voltaggio. Facendo passare nelle cellule impulsi graduati di corrente sotto soglia, entranti o uscenti, è possibile determinare la relazione fra la corrente iniettata nella cellula e le conseguenti variazioni del potenziale di membrana V_m.
A. L'aumento graduale degli impulsi di corrente entranti o uscenti (A_1) determina variazioni proporzionali e simmetriche del potenziale di membrana V_m (A_2). Si noti che le variazioni del voltaggio hanno un andamento temporale più lento degli impulsi di corrente.
B. Mettendo in grafico il voltaggio stabile finale osservato contro l'intensità degli impulsi di corrente iniettati, si ottiene una curva *I-V*. La pendenza della curva *I-V* rappresenta la resistenza d'ingresso del neurone. Nell'esempio riportato, la curva *I-V* è lineare; V_m varia di 10 mV per 1 nA di variazione della corrente, il che corrisponde a una resistenza di 10 mV/1 nA ovvero di $10 \times 10^6\ \Omega$ (10 MΩ).

della corrente negativa iniettata, l'iperpolarizzazione ottenuta diviene sempre maggiore. Nella maggior parte dei neuroni esiste una relazione lineare fra l'entità della corrente negativa iniettata e il valore finale costante di iperpolarizzazione raggiunto (Figura 8.1). La relazione fra la corrente e il voltaggio rappresenta la resistenza, ovvero la *resistenza d'ingresso* del neurone, R_{in}.

Analogamente, l'iniezione di cariche positive nella cellula determina una depolarizzazione. Il neurone, tuttavia, continua a comportarsi come un semplice resistore soltanto entro un ambito di voltaggio molto limitato. Un impulso di corrente positiva abbastanza intenso determinerà infatti una depolarizzazione maggiore del valor soglia e, a questo punto, il neurone darà origine a un potenziale d'azione. Al di sopra di questo valor soglia, il neurone non si comporta più come un semplice resistore per via delle caratteristiche proprietà dei suoi canali voltaggio-dipendenti, che impareremo a conoscere nel Capitolo 9. Tuttavia, nell'ambito dei voltaggi iperpolarizzanti e di quelli depolarizzanti sotto soglia, la maggior parte delle proprietà del neurone può ancora venir spiegata mediante l'uso di circuiti semplici che comprendono soltanto resistenze, capacità e batterie.

La resistenza d'ingresso della cellula determina l'ampiezza della depolarizzazione che si ottiene in risposta ad un'iniezione di corrente continua. La grandezza della depolarizzazione, ΔV, è data dalla legge di Ohm:

$$\Delta V = I \times R_{in}$$

Di conseguenza, fra due neuroni che ricevano una identica corrente sinaptica d'ingresso, la cellula che possiede la resistenza d'ingresso più elevata andrà incontro a una variazione maggiore del potenziale di membrana. Per un neurone ideale, di forma sferica e privo di processi, la resistenza d'ingresso dipenderà sia dalla densità dei canali passivi presenti nella membrana (vale a dire dal numero dei canali per unità di superficie), che dalle dimensioni del neurone. Quanto più grande sarà il neurone, tanto più estesa sarà la sua superficie e tanto più bassa la sua resistenza di ingresso, in quanto maggiore sarà il numero dei canali passivi attraverso i quali potranno passare gli ioni.

Per paragonare la resistenza di neuroni di dimensioni diverse, gli elettrofisiologi usano spesso la resistenza di un'area unitaria di membrana, detta *resistenza specifica di membrana*, R_m, che viene misurata in $\Omega \cdot cm^2$. La resistenza specifica di membrana dipende esclusivamente dalla densità dei canali passivi (numero di canali per centimetro quadrato) e dalla loro conduttanza.

Per ottenere la resistenza di ingresso totale della membrana si dovrà *dividere* la resistenza specifica della membrana per l'area della membrana cellulare, in quanto una superficie di membrana maggiore implica una minor resistenza. Per un neurone di forma sferica si otterrà:

$$R_{in} = R_m / 4\pi a^2$$

dove a è il raggio del neurone. Perciò, per una cellula di forma sferica, la resistenza d'ingresso è inversamente proporzionale al quadrato del raggio. Per l'ipotesi più realistica di un neurone con dendriti estesi e un assone, la resistenza d'ingresso dipenderà anche dalla resistenza di membrana dei suoi processi e dalla resistenza intracellulare del citoplasma nel tratto compreso fra il corpo cellulare ed i processi stessi (come verrà spiegato fra breve).

La capacità della membrana prolunga l'andamento temporale dei segnali elettrici

Nella Figura 8.1, mentre l'entità delle variazioni stazionarie del potenziale di membrana che si osservano in rispo-

 ISBN 88-408-1256-3

sta a correnti sotto soglia fanno pensare al comportamento di un semplice resistore, il loro *andamento temporale* è del tutto diverso. Infatti, mentre una resistenza risponde a un impulso di corrente a gradino con una variazione a gradino del voltaggio, la cellula rappresentata nella Figura 8.1 presenta una variazione di voltaggio che aumenta e decade più lentamente della variazione a gradino della corrente. Questa proprietà della membrana è dovuta alla sua *capacità*.

Per capire in che modo la capacità rallenta la risposta alle variazioni di voltaggio, ricordiamo che il voltaggio esistente ai capi di un condensatore è proporzionale alla carica custodita sulle sue armature:

$$V = Q/C$$

dove Q è la carica in coulomb e C è la capacità in farad. Perciò, per far variare il potenziale ai capi di un condensatore è necessario aggiungere o togliere cariche dal condensatore stesso:

$$\Delta V = \Delta Q/C$$

La variazione di carica (ΔQ) viene determinata da un flusso di corrente attraverso il condensatore (I_c). Poiché la corrente viene definita come movimento netto di cariche nell'unità di tempo ($I_c = \Delta Q/\Delta t$), possiamo esprimere la variazione del voltaggio, ai capi di un condensatore, in funzione della corrente e del tempo durante il quale è passata la corrente (Δt):

$$\Delta V = I_c \cdot \Delta t / C \qquad (8.1)$$

L'entità della variazione del potenziale ai capi di un condensatore in risposta ad un impulso di corrente dipende dalla durata della corrente stessa. Infatti, è necessario tempo per depositare cariche sulle armature del condensatore o per rimuoverle.

La capacità è direttamente proporzionale all'area delle armature del condensatore. Quanto maggiore è l'area, tanto maggiore sarà il numero di cariche che vi potranno essere accumulate ad ogni potenziale dato. Il valore della capacità dipenderà anche dal mezzo isolante del condensatore nonché dalla distanza fra le sue armature. Poiché tutte le membrane biologiche sono composte da un doppio strato lipidico che ha identiche proprietà isolanti e uno spessore che assicura la stessa distanza fra le due armature (4 nm), la capacità specifica, per area unitaria, di tutte le membrane biologiche, C_m, ha sempre, all'incirca, uno stesso valore che si aggira intorno a 1 $\mu F/cm^2$ di membrana. Pertanto, la capacità di ingresso totale di una cellula, C_{in}, sarà data dal prodotto di C_m per l'area della membrana cellulare:

$$C_{in} = C_m (4\pi a^2)$$

Poiché la capacità aumenta con l'aumentare delle dimensioni della cellula, saranno necessarie più cariche, e quindi anche più corrente, per determinare una data variazione del potenziale di membrana in un neurone grande rispetto a un neurone più piccolo.

Secondo l'equazione (8.1) il potenziale ai capi di un condensatore dovrebbe continuare ad aumentare col tempo finché dura l'impulso di corrente. In realtà, nei neuroni, dopo un certo tempo, il voltaggio tende a divenire costante (Figura 8.1) in quanto la membrana del neurone possiede le proprietà di una resistenza (per via dei suoi canali di conduttanza) e di un condensatore (per via del doppio strato fosfolipidico) posti in parallelo.

Nel circuito equivalente che abbiamo esaminato nel Capitolo 7 come modello per l'analisi dei flussi di corrente in un neurone, la resistenza ed il condensatore erano posti in parallelo in quanto la corrente che attraversa la membrana può passare sia per i canali ionici (branca resistiva) che per il condensatore (Figura 8.2). La corrente resistiva che passa attraverso i canali, per esempio quella trasportata dagli Na^+ che si muovono dall'esterno all'interno della cellula attraverso i canali Na^+, vien detta *corrente ionica della membrana*. La corrente ionica che fa variare la carica netta custodita sulla membrana vien detta, invece, *corrente capacitiva della membrana*. Per esempio, una corrente capacitiva uscente aggiunge cariche positive all'interno della membrana e ne toglie un ugual numero all'esterno. Pertanto, la corrente totale I_m che attraversa la membrana sarà la somma della corrente ionica (I_i) e di quella capacitiva:

$$I_m = I_i + I_c \qquad (8.2)$$

La capacità della membrana ha l'effetto di ridurre la velocità con cui varia il potenziale di membrana in risposta a un impulso di corrente. Se la membrana avesse soltanto proprietà resistive, un impulso di corrente uscente a gradino che la attraversi determinerebbe un cambiamento istantaneo del potenziale. D'altra parte, se la

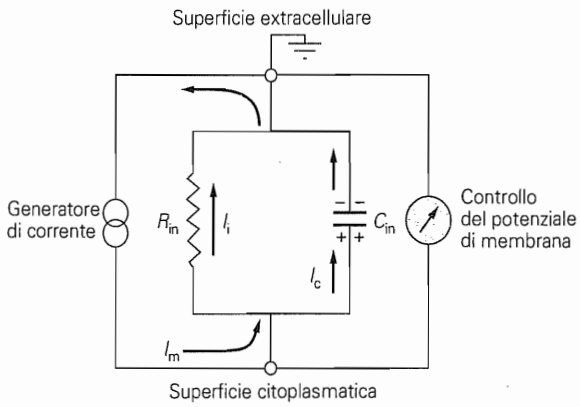


Figura 8.2 Per studiare gli effetti della capacità della membrana (C_{in}) sulla velocità di variazione del potenziale di membrana in risposta al flusso delle correnti, viene impiegato un modello semplificato di circuito elettrico equivalente. Tutti i canali passivi vengono riuniti in un unico elemento di resistenza (R_{in}). Le batterie che rappresentano la forza elettromotrice prodotta dalla diffusione degli ioni non vengono incluse nel modello in quanto modificano soltanto il valore assoluto del potenziale di membrana e non la sua velocità di variazione. Il circuito equivalente della figura rappresenta il dispositivo sperimentale illustrato nella Scheda 7.1 (Figura 7.2C), nel quale era stata connessa una coppia di elettrodi al generatore di corrente e al monitor che visualizza il potenziale di membrana.

membrana avesse solo proprietà capacitive, in risposta allo stesso impulso a gradino di corrente il potenziale di membrana varierebbe linearmente col tempo. Poiché tuttavia la membrana possiede *sia* proprietà resistive *che* capacitive poste in parallelo, la variazione di potenziale che si verifica, in realtà, combina insieme le caratteristiche delle due risposte pure. Così, la pendenza iniziale di V_m in funzione del tempo è identica a quella che avrebbe un elemento puramente capacitivo, mentre l'ampiezza e la pendenza finale sono quelle di un elemento puramente resistivo (Figura 8.3).

Possiamo ora capire facilmente perché, in risposta ad un impulso a gradino di corrente, il voltaggio di membrana cresce lentamente con la forma d'onda illustrata nella Figura 8.3. Poiché la resistenza e la capacità sono poste in parallelo, il voltaggio attraverso le due branche del circuito deve essere sempre lo stesso ed eguale al potenziale di membrana. Assumiamo che il potenziale di membrana parta da 0 mV e che al tempo $t = 0$ un generatore di corrente applichi un impulso di corrente depolarizzante a gradino di intensità I_m. Inizialmente il voltaggio, sia ai capi della resistenza che del condensatore, sarà uguale a 0 mV. Poiché la corrente ionica ai capi della resistenza è data dalla legge di Ohm ($I_i = V/R_m$), all'inizio la corrente che passerà attraverso la resistenza sarà uguale a zero (in quanto si parte da 0 mV) e tutta la corrente passerà attraverso la capacità della membrana (cioè, $I_c = I_m$). Per effetto di questo grande flusso iniziale di corrente capacitiva, il potenziale ai capi del condensatore, e perciò anche il potenziale di membrana diverranno rapidamente più positivi.

Mano a mano che V_m aumenta, la differenza di potenziale che si stabilisce ai capi della membrana comincia a far passare corrente attraverso la resistenza della membrana. Mentre il potenziale della membrana diviene progressivamente più positivo, sempre più corrente passa attraverso la resistenza e sempre meno attraverso il condensatore in quanto I_c più I_i rimane costante (e uguale a I_m). Di conseguenza, il potenziale comincerà a crescere sempre più lentamente. Alla fine esso assumerà un valore per cui tutta la corrente che attraversa la membrana passa per la resistenza ($I_i = I_m$). Dalla legge di Ohm tale voltaggio sarà dato da $V = I_m \cdot R_m$. A questo punto la corrente capacitiva diviene zero e, di conseguenza, in forza dell'equazione (8.1), il potenziale di membrana non cambierà più. Quando si arresta l'erogazione dell'impulso di corrente, la corrente totale della membrana, I_m, diverrà uguale a zero e pertanto la corrente ionica positiva che passa attraverso il resistore dovrà ritornare nella cellula come corrente capacitiva uguale e contraria, vale a dire che $I_i = -I_c$. Senza nuova corrente la carica del condensatore verrà dissipata passando lungo tutto il circuito attraverso la branca resistiva, e il potenziale di membrana ritornerà a zero.

La fase crescente della variazione di potenziale può venir descritta dalla seguente equazione:

$$\Delta V_m(t) = I_m R_{in} (1 - e^{-t/\tau}) \qquad (8.3)$$

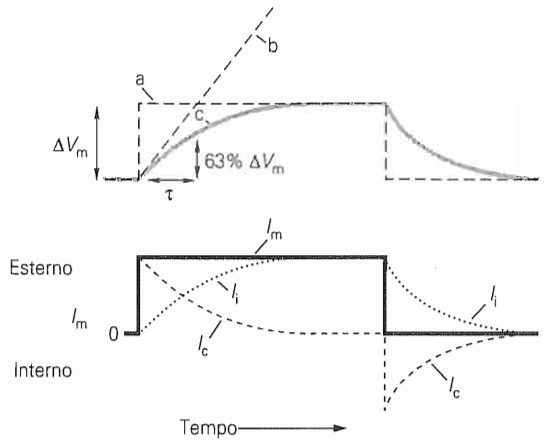


Figura 8.3 La capacità della membrana rallenta la velocità con cui varia il potenziale di membrana. Il grafico in alto rappresenta la risposta del potenziale di membrana (ΔV_m) all'applicazione di un impulso rettangolare di corrente. L'andamento temporale della risposta (linea grigia c) presenta combinate sia le caratteristiche di un elemento puramente resistivo (linea tratteggiata a), che quelle di un elemento puramente capacitivo (linea tratteggiata b). Il grafico in basso mostra la corrente totale della membrana (I_m) e le sue componenti ionica (I_i) e capacitiva (I_c) ($I_m = I_i + I_c$) in rapporto con l'impulso di corrente. Il tempo impiegato a raggiungere il 63% del voltaggio finale rappresenta la costante di tempo τ della membrana. In generale, la costante di tempo nei diversi neuroni varia fra 20 e 50 ms.

dove e ha un valore che si aggira intorno a 2,72 ed è la base del sistema dei logaritmi naturali, e τ è la *costante di tempo della membrana*, pari al prodotto della resistenza d'ingresso della membrana per la sua capacità ($R_{in}C_{in}$). La costante di tempo può venir misurata sperimentalmente (Figura 8.3). Essa rappresenta il tempo che impiega il potenziale di membrana ad aumentare fino a $(1 - 1/e)$, vale a dire fino a raggiungere circa il 63% del suo valore stazionario finale. Torneremo a parlare dell'importanza della costante di tempo nel Capitolo 12 quando esamineremo i meccanismi di sommazione temporale delle correnti sinaptiche.

Le resistenze della membrana e dell'assoplasma influenzano l'efficienza con cui vengono condotti i segnali elettrici

Fin qui abbiamo preso in esame gli effetti che le proprietà passive dei neuroni esercitano sui segnali elettrici all'interno del corpo cellulare. Poiché il soma neuronale può venir assimilato a una semplice sfera, l'effetto esercitato dalla distanza sulla propagazione dei segnali non riveste alcuna importanza. In realtà, l'ampiezza di un potenziale elettrotonico sotto soglia che venga condotto lungo i dendriti o l'assone di un neurone decresce progressivamente con la distanza dal suo luogo d'origine. Per poter comprendere le ragioni di questo decremento, è necessario far riferimento a un circuito equivalente che metta in evidenza in che modo le dimensioni geometriche del neurone condizionano la distribuzione dei flussi di corrente.

 ISBN 88-408-1256-3

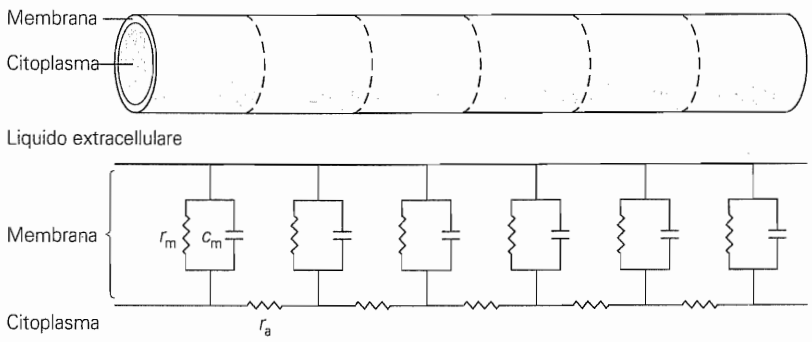


Figura 8.4 I processi del neurone possono venir rappresentati da circuiti elettrici equivalenti. Ogni processo è suddiviso in segmenti unitari di uguale lunghezza. Ciascun segmento unitario del processo costituisce un circuito elementare dotato di propria resistenza (r_m) e capacità (c_m) di membrana. Tutti i circuiti elementari sono connessi da resistori (r_a), che rappresentano le resistenze assiali di ogni segmento di citoplasma, e da un corto circuito, che rappresenta il liquido extracellulare.

I potenziali sinaptici che prendono origine nei dendriti vengono condotti verso il corpo cellulare e la zona d'innesco. Il citoplasma del dendrite presenta una resistenza apprezzabile al flusso delle correnti in quanto la sua sezione trasversa è relativamente piccola e perché gli ioni che lo percorrono vanno incontro continuamente a collisioni con altre molecole. Quanto più lungo è il segmento citoplasmatico tanto maggiore sarà la resistenza in quanto maggiore sarà il numero delle collisioni che gli ioni faranno lungo il loro cammino. Al contrario, la resistenza sarà tanto più bassa, per lunghezza unitaria di dendrite, quanto più grande è il suo diametro perché, in ogni punto del suo decorso il numero di vettori di cariche aumenterà con l'aumentare della sezione trasversa.

Per rappresentare adeguatamente l'aumento progressivo di resistenza determinato dalla lunghezza di un dendrite, immaginiamo di suddividere il dendrite stesso in una serie di piccole unità cilindriche di lunghezza unitaria, ciascuna delle quali costituisce un circuito elementare fornito di una resistenza e di una capacità di membrana misurabili, e supponiamo che anche la massa del citoplasma presente al suo interno abbia una resistenza assiale definita. Il liquido extracellulare possiede una resistenza trascurabile per via del suo largo volume e può quindi venir ignorato. Il circuito equivalente corrispondente a questo modello semplificato è rappresentato nella Figura 8.4.

Iniettiamo corrente in un punto del dendrite e poniamoci il problema del modo con cui tende a cambiare con la distanza il potenziale di membrana lungo il dendrite stesso. Per semplicità, prendiamo in esame la variazione del potenziale di membrana, in funzione della distanza, dopo aver applicato, per un certo tempo ($t \gg \tau$), un impulso di corrente di intensità costante. In queste condizioni il potenziale di membrana finirà con il raggiungere un valore costante e la corrente capacitiva sarà perciò nulla. Se $I_c = 0$, tutta la corrente di membrana deve essere ionica ($I_m = I_i$). La variazione del potenziale di membrana dipenderà perciò soltanto dai valori della *resistenza di membrana*, r_m (espressa in $\Omega \cdot$ cm), e della *resistenza assiale*, r_a (espressa in Ω/cm), per unità di lunghezza del dendrite.

La corrente iniettata sfugge verso l'esterno, lungo tutta la lunghezza del processo dendritico, passando attraverso le numerose vie di conduttanza in parallelo presenti nei successivi cilindri unitari di membrana (Figura 8.5). Ognuna di queste vie di corrente è costituita da due elementi resistivi posti in serie: la resistenza assiale totale r_x e la resistenza r_m di un cilindro unitario di membrana. Per ogni via di fuga di corrente, la resistenza assiale totale è la resistenza interposta fra il sito di iniezione della corrente e il sito di fuga considerato. Poiché le resistenze in serie si sommano, $r_x = r_a x$, dove x è la distanza lungo il dendrite a partire dal punto dove è stata iniettata la corrente. Il componente della resistenza di membrana r_m avrà invece un identico valore per ciascuno dei possibili cammini di corrente lungo il processo dendritico.

Una frazione maggiore di corrente passerà perciò attraverso la membrana in prossimità del sito di iniezione che non in zone più distanti, in quanto le correnti tendono sempre a seguire le vie di minor resistenza e la resistenza assiale totale, r_x, continua ad aumentare con la distanza percorsa dal punto dell'iniezione (Figura 8.5). Poiché $V_m = I_m r_m$, la variazione del potenziale di membrana, $\Delta V_m(x)$, indotta dalla corrente in ogni cilindro unitario di posizione x, diverrà progressivamente minore man mano che si procede lungo il dendrite, allontanandosi dall'elettrodo di corrente. Tale decremento con la distanza assume una forma esponenziale (Figura 8.5), espressa dalla seguente equazione:

$$\Delta V(x) = \Delta V_0 e^{-x/\lambda}$$

dove λ è la *costante di spazio* della membrana, x è la distanza dal sito di iniezione della corrente e ΔV_0 è la variazione del potenziale di membrana determinata dal flusso della corrente nel punto di iniezione della corrente stessa ($x = 0$). La costante di spazio λ è definita come la distanza, lungo il dendrite, alla quale ΔV_m è decaduto ad $1/e$, ovvero al 37% del suo valore iniziale (Figura 8.5), e può venir determinata come segue:

$$\lambda = \sqrt{(r_m / r_a)}$$

La costante di spazio del dendrite sarà tanto maggiore quanto migliore sarà l'isolamento della membrana (quanto più elevato sarà il valore di r_m) e quanto migliore la conducibilità del volume di citoplasma (cioè quanto più basso sarà il valore di r_a). Ciò equivale a dire che quanto maggiore sarà la costante di spazio del dendrite, tanto maggiore sarà il tratto del suo volume conduttore lungo il quale si potrà propagare la corrente prima di venir dissipata interamente attraverso la membrana.

Per renderci conto di come le dimensioni geometriche del neurone possano influenzare la diffusione dei segnali, sarà utile, innanzitutto, prendere in esame il modo con cui il diametro di un processo nervoso influisce su r_m ed r_a. Sia r_m che r_a sono misure di resistenza che si riferiscono ad un segmento di 1 cm di lunghezza di un processo nervoso di raggio α. La resistenza assiale di un processo nervoso dipende dalle proprietà resistive intrinseche del suo citoplasma, espresse come resistenza specifica ρ di 1 cm^3 di citoplasma (in $\Omega \cdot cm$), e dall'area della sezione del processo, e permette di specificare il volume totale di un'unità di lunghezza del processo stesso e quindi anche il numero dei trasportatori di cariche in esso presenti. Perciò, r_a sarà dato da:

$$r_a = \rho / \pi a^2 \qquad (8.4)$$

dove r_a ha le previste dimensioni di Ω/cm. Anche il diametro del processo influenza il valore di r_m in quanto il numero dei canali presenti in un'unità di lunghezza di membrana è direttamente proporzionale sia alla densità dei canali (numero di canali per unità di area) che all'area della membrana stessa. Poiché r_m è inversamente proporzionale al numero totale dei canali presenti in un'unità di lunghezza della membrana e l'area di un'unità di lunghezza di un cilindro dipende dalla sua circonferenza, r_m sarà dato da:

$$r_m = R_m / 2\pi a \qquad (8.5)$$

dove R_m è la resistenza specifica di un'unità di area di membrana ($\Omega \cdot cm^2$) ed r_m è espresso come $\Omega \cdot cm$.

I processi nervosi hanno diametri che possono variare da circa 1 mm, come l'assone gigante del Calamaro, fino a 1 µm, come si osserva nelle branche dendritiche più fini del cervello dei mammiferi. Queste variazioni di diametro controllano l'efficienza della trasmissione dei segnali nervosi in quanto è il loro diametro che determina il valore della costante di spazio. Per processi che posseggono proprietà intrinseche simili (vale a dire che hanno valori simili di R_m e di ρ) la costante di spazio è tanto più lunga quanto maggiore è il diametro del processo (sia esso un dendrite o un assone), in quanto il rapporto r_m/r_a è direttamente correlato al raggio [equazioni (8.4) e 8.5)]. Pertanto, ferme restando le dimensioni, la costante di spazio può venire espressa in termini delle proprietà intrinseche R_m e ρ nel modo che segue:

$$\lambda = \sqrt{\frac{R_m}{\rho} \cdot \frac{a}{2}}$$

Dove si vede che la costante di spazio è proporzionale alla radice quadrata del raggio (o del diametro) di un processo. Perciò, gli assoni e i dendriti di maggior diametro avranno costanti di spazio più lunghe rispetto a processi di dimensioni minori e pertanto saranno in grado di trasmettere segnali elettrotonici a distanze maggiori. In generale i valori della costante di spazio degli elementi nervosi variano fra 0,1 e 1,0 mm.

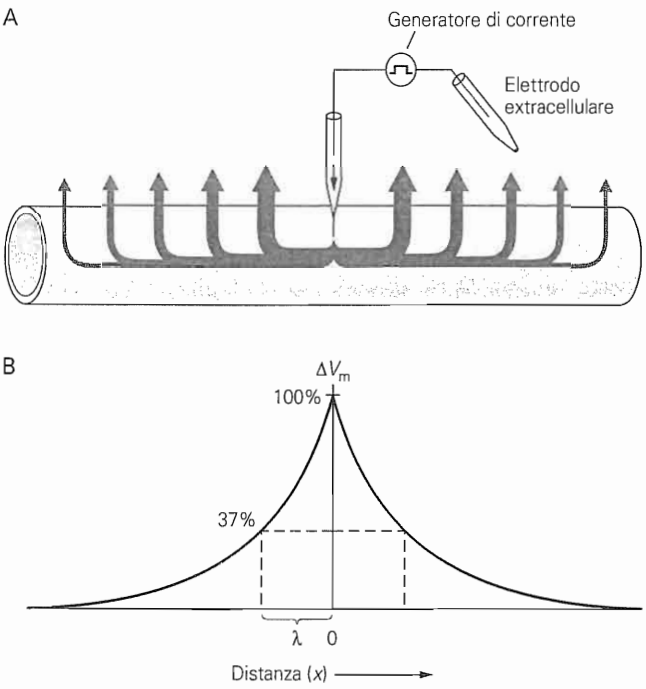


Figura 8.5 Nei processi nervosi le variazioni passive del potenziale decrescono con la distanza per via della conduzione elettrotonica. Le correnti iniettate da un microelettrodo in un processo nervoso seguono le vie di minor resistenza per ritornare all'elettrodo posto nel liquido extracellulare (A). Lo spessore di ogni freccia rappresenta la densità della corrente di membrana che segue il cammino indicato lungo il decorso del processo. In queste condizioni, la variazione di V_m decade esponenzialmente con la distanza dal punto di iniezione della corrente (B). La distanza alla quale ΔV_m è decaduta al 37% del valore iniziale osservato nel punto di iniezione della corrente rappresenta la costante di spazio λ.

La costante di spazio è una misura dell'efficienza della propagazione passiva delle variazioni di potenziale che si manifestano lungo tutto il neurone o *conduzione elettrotonica*. L'efficienza di questo processo ha due conseguenze importanti sulla funzione dei neuroni. In primo luogo, esercita un'influenza notevole sulla *sommazione spaziale*, che è il processo mediante il quale i potenziali sinaptici che prendono origine nelle diverse parti del neurone vengono integrati a livello della zona d'innesco, che rappresenta l'elemento decisionale del neurone stesso (v. Capitolo 12).

Una seconda caratteristica importante della conduzione elettrotonica è rappresentata dalla sua funzione nella propagazione del potenziale d'azione. Non appena la membrana si è depolarizzata oltre il livello di soglia in un punto qualsiasi dell'assone, in quel punto stesso ha origine un potenziale d'azione in risposta all'apertura di canali ionici Na^+ voltaggio-dipendenti (v. Capitolo 9). Questa depolarizzazione locale si propaga quindi elettrotonicamente lungo l'assone facendo sì che le zone adiacenti della membrana raggiungano anch'esse la soglia di depolarizzazione necessaria per la genesi di un potenziale d'azione (Figura 8.6). La depolarizzazione si propaga in tal modo attraverso flussi di corrente che si manifestano in "circuiti locali" dovuti alla differenza di potenziale

 ISBN 88-408-1256-3

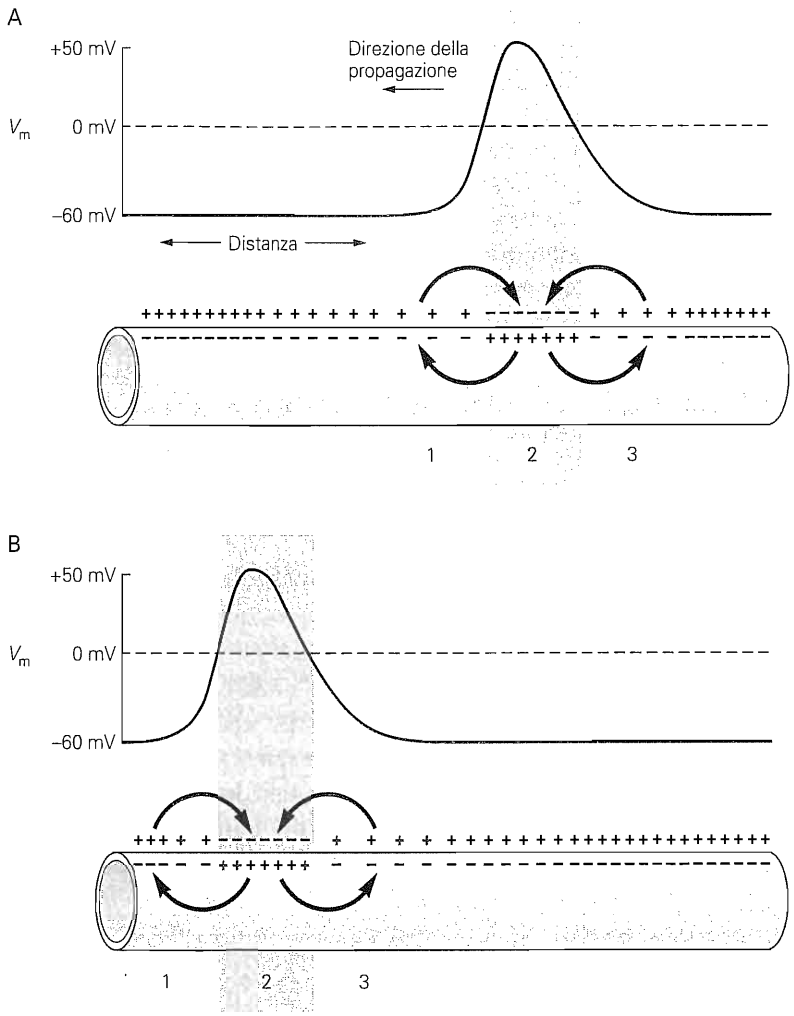


Figura 8.6 La conduzione passiva della depolarizzazione lungo l'assone è uno dei fattori che contribuiscono alla propagazione del potenziale d'azione.
A. Forma d'onda di un potenziale d'azione che si propaga da destra a sinistra. La differenza di potenziale, presente lungo l'assone, dà origine ad un circuito locale di corrente che determina la diffusione passiva delle cariche depolarizzanti dalla regione attiva (2) sia verso la regione inattiva che precede il potenziale d'azione (1), che verso quella che lo segue, dove il potenziale d'azione è già passato (3). Tuttavia, poiché in quest'ultima zona, a seguito del potenziale d'azione, si sarà determinato anche un aumento di g_K (v. Capitolo 9), l'accumulo di cariche positive all'interno della membrana della regione 3 sarà più che compensato dall'efflusso locale di K^+, e perciò la membrana di questa zona potrà ripolarizzarsi ugualmente.
B. Nel tempuscolo successivo, la forma d'onda del potenziale e la distribuzione delle correnti si saranno spostate a valle, lungo l'assone, e il processo sopra descritto si ripeterà.

che si viene a creare fra le zone attive e quelle inattive della membrana assonale. Nelle cellule che posseggono una costante di spazio più lunga questi circuiti locali hanno un'estensione maggiore e pertanto il potenziale d'azione si propaga più rapidamente.

Gli assoni di grandi dimensioni vengono eccitati più facilmente di quelli piccoli da impulsi extracellulari di corrente

Nel corso dell'esame neurologico di pazienti affetti da neuropatie periferiche si procede spesso alla stimolazione di un tronco nervoso facendo passare corrente fra un paio di elettrodi extracellulari collocati sul tronco stesso e si registrano i potenziali d'azione che insorgono nella popolazione delle fibre nervose (*potenziale d'azione composto*), in un tratto più a valle del nervo, tramite un secondo paio di elettrodi registratori di voltaggio. In queste condizioni, il numero globale di assoni che danno origine a potenziali d'azione varia con l'intensità degli impulsi di corrente erogati.

Per portare a soglia un neurone, la corrente deve passare attraverso la membrana plasmatica. In prossimità dell'elettrodo positivo, la corrente penetra nella cellula attraversando la membrana. La corrente scorre poi lungo l'assoplasma ed esce infine all'esterno, attraverso la membrana stessa, in una zona dell'assone posta più a valle, in prossimità del secondo elettrodo (negativo) collocato nel liquido extracellulare. In realtà, se prendiamo in esame una fibra particolare, la probabilità che essa venga eccitata è molto bassa. La corrente stimolante, infatti, penetra in un numero limitato di fibre mentre la maggior parte si disperde attraverso le vie di bassa resistenza costituite dal liquido extracellulare. Gli assoni in cui la corrente entra con maggior facilità sono anche i più eccitabili.

In generale, gli assoni di diametro maggiore hanno anche la soglia più bassa per le correnti extracellulari. Quanto maggiore è il diametro dell'assone tanto più bassa sarà la resistenza assiale verso il flusso delle correnti longitudinali perché maggiore sarà il numero delle particelle intracellulari caricate (ioni) per unità di lunghezza dell'assone. Di conseguenza, negli assoni più grandi entra una frazione maggiore della corrente totale ed essi saranno perciò depolarizzati con maggiore efficienza che non quelli di dimensioni minori. Per queste ragioni, per stimolare gli assoni più grandi bastano correnti di bassa intensità; gli assoni di diametro minore vengono reclutati nell'area di scarica solo con intensità di corrente maggiori.

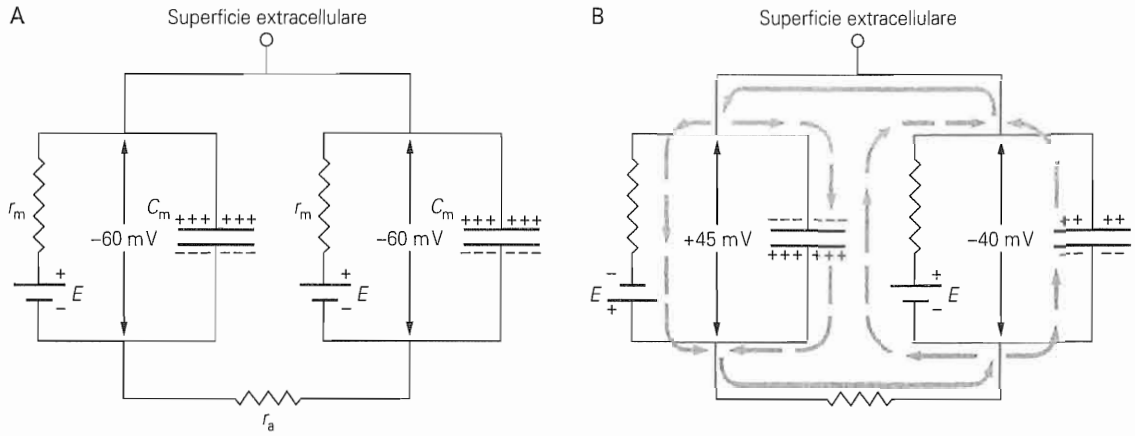


Figura 8.7 La resistenza assiale e la capacità della membrana limitano la velocità con cui la depolarizzazione si propaga nel corso del potenziale d'azione.
A. Il circuito elettrico equivalente rappresenta due segmenti adiacenti della membrana di un assone a riposo connessi da un segmento di assoplasma (r_a). B. Un potenziale d'azione sta propagandosi dalla membrana del segmento rappresentato sulla sinistra della figura a quello rappresentato sulla destra. Le linee in grigio indicano il cammino dei flussi di corrente.

Sia le proprietà passive della membrana che il diametro degli assoni influenzano la velocità di propagazione del potenziale d'azione

La diffusione passiva della depolarizzazione, durante la conduzione del potenziale d'azione, non è un processo istantaneo. La conduzione elettrotonica è, al contrario, un fattore limitante della velocità della sua propagazione. È possibile capire in che consista questa limitazione prendendo in esame il circuito equivalente semplificato della Figura 8.7, che rappresenta due segmenti adiacenti di membrana connessi da un segmento di assoplasma. Come è stato detto in precedenza, ogni potenziale d'azione che prende origine in un certo segmento di membrana fornisce al tratto di membrana adiacente la corrente necessaria per depolarizzarlo gradualmente verso la soglia. Secondo la legge di Ohm, quanto maggiore è la resistenza dell'assoplasma, tanto minore sarà il flusso di corrente che passa nella maglia del circuito ($I = V/R$), e tanto maggiore il tempo necessario per far variare la carica presente sul segmento di membrana adiacente.

Ricordiamo che, poiché $\Delta V = \Delta Q/C$, il potenziale di membrana cambierà lentamente se l'intensità della corrente è bassa perché, in tal caso, anche ΔQ cambierà lentamente. Allo stesso modo, quanto maggiore è la capacità della membrana, tanto maggiore dovrà essere il numero delle cariche che devono esservi depositate per farne cambiare il potenziale. Di conseguenza, la corrente dovrà scorrere per un tempo maggiore per determinare una data depolarizzazione. Perciò, il tempo necessario perché la depolarizzazione si propaghi lungo l'assone è funzione sia della sua resistenza assiale, r_a, che della sua capacità per unità di lunghezza, c_m (espressa in F/cm). La velocità della propagazione passiva varia in maniera inversa al prodotto $r_a c_m$. Se il valore di questo prodotto diminuisce, la velocità di propagazione passiva aumenterà e il potenziale d'azione verrà condotto più rapidamente.

Dal punto di vista funzionale, è molto importante che il potenziale d'azione si propaghi rapidamente e l'evoluzione naturale ha selezionato due diversi meccanismi per aumentarne la velocità di propagazione. Uno di questi meccanismi consiste nell'aumentare la velocità di conduzione aumentando il diametro del filamento assile della fibra nervosa. Poiché r_a diminuisce con il quadrato del diametro dell'assone mentre la capacità c_m aumenta in proporzione diretta con il suo diametro, l'effetto globale dell'aumento del diametro della fibra nervosa è quello di diminuire $r_a c_m$. Questo meccanismo evolutivo ha raggiunto il suo massimo sviluppo nell'assone gigante del Calamaro che può raggiungere anche il diametro di 1 mm. Nel corso dell'evoluzione non sono comparse fibre nervose di dimensioni maggiori, probabilmente per via della opposta necessità di mantenere piccole le dimensioni degli elementi del sistema nervoso in modo da poter disporre di molte cellule in uno spazio ristretto.

Un secondo meccanismo per aumentare la velocità di conduzione è costituito dal processo di mielinizzazione mediante il quale una membrana di elementi gliali si avvolge attorno all'assone (v. Capitolo 4). Tale processo equivale, funzionalmente, ad aumentare di circa 100 volte lo spessore della membrana assonale. Poiché la capacità di un condensatore ad armature parallele come la membrana è inversamente proporzionale allo spessore del materiale isolante, la mielinizzazione fa diminuire c_m e perciò anche $r_a c_m$. Il processo di mielinizzazione determina percentualmente una diminuzione di $r_a c_m$ molto maggiore di quanto non farebbe un uguale aumento del diametro del volume conduttore dell'assone. Per questa ragione, la velocità di conduzione degli assoni mielinici è, in generale, molto maggiore che non quella delle fibre amieliniche dello stesso diametro.

In un neurone mielinico il potenziale d'azione prende origine dalla membrana nuda presente a livello del cono

 ISBN 88-408-1256-3

d'emergenza dell'assone. La corrente entrante che passa attraverso questo tratto di membrana si rende quindi disponibile per scaricare la capacità del segmento successivo di assone rivestito di mielina. Anche se lo spessore della guaina mielinica è tale da rendere molto piccola la capacità della membrana dell'assone, la quantità di corrente che scorre lungo il filamento assile della fibra non è sufficiente a scaricare la capacità presente in *tutto* il tratto dell'assone mielinico.

Per impedire che il potenziale d'azione si estingua, la guaina mielinica è interrotta, ogni 1-2 mm, da tratti di membrana nuda lunghi circa 2 µm e noti come nodi di Ranvier (v. Capitolo 4). Sebbene l'area della membrana di ciascun nodo sia molto piccola, essa presenta tuttavia una densità molto elevata di canali Na^+ voltaggio-dipendenti ed è perciò in grado di dare origine a una intensa corrente Na^+ entrante e depolarizzante in risposta alla propagazione passiva della depolarizzazione proveniente dal segmento a monte dell'assone. Questi nodi, distribuiti a distanze regolari, lungo l'assone, hanno perciò la funzione di amplificare, con cadenza periodica, l'ampiezza del potenziale d'azione impedendone l'estinzione.

Il potenziale d'azione, che si propaga molto rapidamente lungo i tratti internodali per via della bassa capacità della guaina mielinica, rallenta quando deve superare i tratti di membrana nuda dei nodi, che hanno invece una capacità elevata. Di conseguenza, un potenziale d'azione che percorre un assone sembra saltare rapidamente di nodo in nodo (Figura 8.8A). Per questa ragione la conduzione dei potenziali d'azione nelle fibre mieliniche viene anche detta *conduzione saltatoria*. Siccome le correnti ioniche di transmembrana nelle fibre mieliniche sono limitate alla regione dei nodi, la conduzione saltatoria è un processo favorevole anche dal punto di vista metabolico. Infatti, la pompa Na^+-K^+ dovrà impiegare una quantità di energia minore per ripristinare i gradienti di concentrazione per gli Na^+ e i K^+ che tendono a venir dissipati a causa dell'attività del potenziale d'azione.

Esistono parecchie malattie del sistema nervoso, come la sclerosi multipla e la sindrome di Guillain-Barré, che sono caratterizzate da processi di demielinizzazione (v. Scheda 4.1). Siccome la mancanza della guaina mielinica rallenta la conduzione del potenziale d'azione, queste malattie possono avere effetti deleteri sul comportamento (Capitolo 35). Quando un potenziale d'azione passa da una zona mielinizzata a una zona dove la mielina è mancante, esso incontra una membrana dove c_m è relativamente elevata mentre r_m è bassa. Di conseguenza, la corrente entrante che proviene dal nodo che precede la zona demielinizzata può risultare troppo piccola per fornire la corrente capacitiva richiesta per depolarizzare quest'ultimo a livello di soglia. Inoltre, la maglia di circuito locale in cui si propaga la corrente passiva depolarizzante avrà un'estensione più ridotta del normale in quanto, in questo tratto di assone, il valore di r_m sarà basso e quindi la costante di spazio sarà minore (Figura 8.8B). Questi due fattori tendono a sommarsi e possono rallentare notevolmente e qualche volta anche bloccare del tutto la conduzione dei potenziali d'azione.

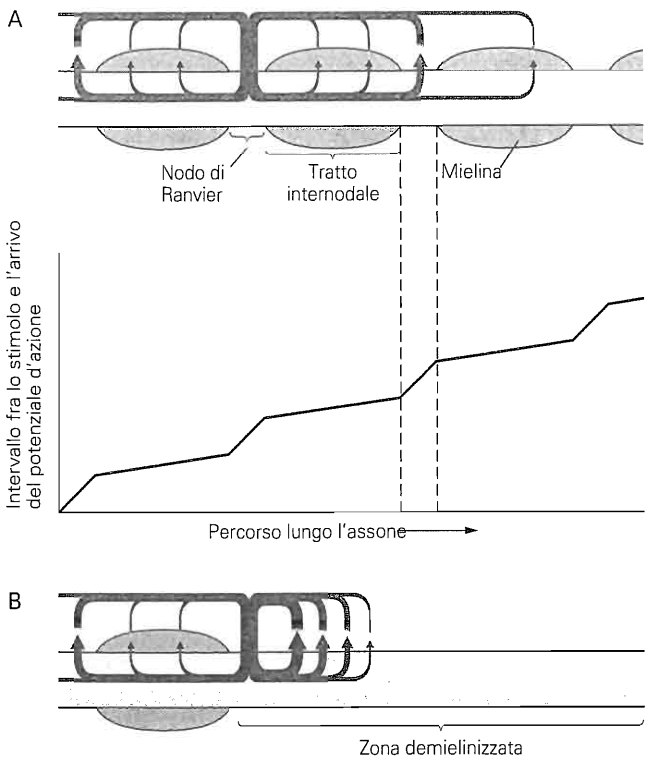


Figura 8.8 Nelle fibre mieliniche i potenziali d'azione si rigenerano a livello dei nodi di Ranvier.
A. La densità delle correnti capacitive e ioniche della membrana (corrente per unità di area della membrana) è molto maggiore a livello dei nodi di Ranvier che nei tratti internodali dell'assone. Nella figura, la densità della corrente di membrana è rappresentata dallo spessore delle frecce. Il potenziale d'azione rallenta la sua velocità quando arriva in prossimità dei nodi privi di mielina per via della elevata capacità della membrana in quei punti; sembra perciò che esso salti rapidamente da un nodo all'altro.
B. La conduzione del potenziale d'azione viene rallentata o addirittura bloccata nelle zone dell'assone che hanno perduto la guaina mielinica. I circuiti locali di corrente devono infatti caricare capacità elettriche maggiori e, poiché la resistenza r_m dei tratti demielinizzati è bassa, la velocità di propagazione delle correnti elettrotoniche lungo l'assone è ridotta.

Una visione d'insieme

L'architettura funzionale dei neuroni è condizionata da due esigenze contrastanti. In primo luogo, i neuroni dovrebbero essere unità di piccole dimensioni in modo che sia possibile disporne in gran numero nel cervello e nel midollo spinale. Ciò infatti tenderebbe a massimizzare le capacità di analisi del sistema nervoso. D'altra parte, i neuroni dovrebbero essere in grado di inviare segnali con rapidità in modo da mettere in grado l'organismo di rispondere con immediatezza alle modificazioni dell'ambiente esterno. Nei tentativi fatti per sod-

disfare queste esigenze contrastanti, l'evoluzione naturale ha incontrato grosse limitazioni nei materiali di cui sono composti i neuroni.

Infatti, la membrana delle cellule nervose è molto sottile ed è circondata da un mezzo conduttore; essa ha perciò una capacità elevata che rallenta la conduzione dei messaggi codificati in voltaggio. Inoltre, le correnti che fanno variare la carica elettrica della membrana devono propagarsi lungo una sottile colonna di citoplasma che, in sostanza, rappresenta un cattivo conduttore. Anche i canali ionici passivi che danno origine al potenziale di riposo contribuiscono a peggiorare l'efficienza con cui i neuroni trasmettono i messaggi. Essi rendono infatti la cellula mal isolata e ciò, insieme all'elevata capacità della membrana, limita notevolmente la distanza che i segnali nervosi sono in grado di percorrere passivamente.

Come vedremo nel prossimo capitolo, i neuroni compensano queste limitazioni fisiche mediante i canali voltaggio-dipendenti che sono in grado di dare inizio a potenziali d'azione di tutto-o-nulla che si rigenerano continuamente e vengono condotti senza decremento. Nelle vie nervose in cui è particolarmente cruciale una segnalazione rapida, la velocità di conduzione del potenziale d'azione viene aumentata dalla mielinizzazione delle fibre, dall'aumento del diametro degli assoni o da entrambi questi processi.

John Koester
Steven A. Siegelbaum

LETTURE SCELTE

Hodgkin AL. 1964. Chapter 4. In: *The Conduction of the Nervous Impulse*, pp. 47–55. Springfield, IL: Thomas.

Jack JJB, Noble D, Tsien RW. 1975. Chapters 1, 5, 7, and 9. In: *Electric Current Flow in Excitable Cells*, pp. 1–4, 83–97, 131–224, 276–277. Oxford: Clarendon.

Johnston D, Wu M-S. 1995. Functional properties of dendrites. In: *Foundations of Cellular Neurophysiology*, pp. 55–120. Cambridge: MIT Press.

Koch C. 1999. *Biophysics of Computation*, pp. 25–48. New York: Oxford University Press.

Moore JW, Joyner RW, Brill MH, Waxman SD, Najar-Joa M. 1978. Simulations of conduction in uniform myelinated fibers: relative sensitivity to changes in nodal and internodal parameters. Biophys J 21:147–160.

Rall W. 1977. Core conductor theory and cable properties of neurons. In: ER Kandel (ed). *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts*, Sect. 1, *The Nervous System*. Vol. 1, *Cellular Biology of Neurons*, Part 1, pp. 39–97. Bethesda, MD: American Physiological Society.

BIBLIOGRAFIA

Hodgkin AL, Rushton WAH. 1946. The electrical constants of a crustacean nerve fibre. Proc R Soc Lond Ser B. 133:444–479.

Huxley AF, Stämpfli R. 1949. Evidence for saltatory conduction in peripheral myelinated nerve fibres. J Physiol 108:315–339.

9 I segnali propagati: il potenziale d'azione

- **L'insorgenza del potenziale d'azione è dovuta a flussi ionici che attraversano canali voltaggio-dipendenti**
  - Le correnti di sodio e di potassio che passano attraverso i canali voltaggio-dipendenti vengono misurate con la tecnica di blocco del voltaggio
  - Le conduttanze voltaggio-dipendenti del sodio e del potassio si possono calcolare a partire dalle rispettive correnti
  - È possibile ricostruire il potenziale d'azione conoscendo le proprietà dei canali del sodio e del potassio
- **La presenza di canali voltaggio-dipendenti con proprietà diverse aumenta l'efficienza con cui i neuroni trasmettono messaggi**
  - Il sistema nervoso è in grado di esprimere una ricca gamma di canali ionici voltaggio-dipendenti
  - I meccanismi d'accesso dei canali ionici voltaggio-dipendenti sono sotto il controllo di diversi fattori citoplasmatici
  - Il livello di eccitabilità può essere diverso da una zona all'altra dello stesso neurone
  - Le proprietà eccitabili variano da un tipo di neurone all'altro
- **Le proprietà funzionali dei canali voltaggio-dipendenti possono venir messe in relazione con la loro struttura molecolare**
  - I canali voltaggio-dipendenti si aprono in maniera di tutto-o-nulla
  - L'apertura dei canali voltaggio-dipendenti per il sodio è regolata da una ridistribuzione delle cariche presenti all'interno dei canali stessi
  - La selettività del canale voltaggio-dipendente per il sodio dipende dalle dimensioni, dalla carica e dall'energia di idratazione di questo ione
- **I canali voltaggio-dipendenti per il potassio, il sodio e il calcio derivano tutti da un unico gene ancestrale**
  - Diverse subunità minori forniscono un contributo alle proprietà funzionali dei canali voltaggio-dipendenti del sodio, del calcio e del potassio
  - La varietà dei tipi di canali voltaggio-dipendenti è dovuta a numerosi meccanismi genetici
  - Le mutazioni a carico dei canali voltaggio-dipendenti sono alla base di diverse malattie neurologiche specifiche
- **Una visione d'insieme**

La proprietà delle cellule nervose di inviare messaggi a lunga distanza dipende dalla loro capacità di generare potenziali d'azione, che sono segnali rigenerativi la cui ampiezza non tende a ridursi lungo il decorso dell'assone. Nel Capitolo 7 abbiamo visto come il potenziale d'azione insorga da modificazioni della permeabilità selettiva della membrana verso gli ioni Na^+ e K^+, che si succedono nel tempo. Nel Capitolo 8 abbiamo esaminato come la velocità di conduzione del potenziale d'azione dipenda dalle proprietà passive della membrana. In questo capitolo concentreremo la nostra attenzione sui canali voltaggio-dipendenti il cui ruolo è cruciale per la genesi e la propagazione del potenziale d'azione e prenderemo in esame il modo con cui questi canali sono responsabili di numerose e importanti caratteristiche dell'eccitabilità dei neuroni.

L'insorgenza del potenziale d'azione è dovuta a flussi ionici che attraversano canali voltaggio-dipendenti

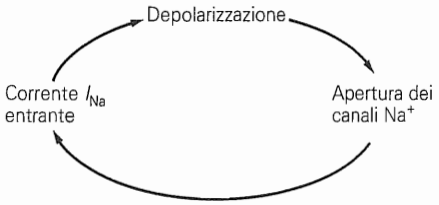
Una delle prime e più importanti acquisizioni relative alle modalità con cui si generano i potenziali d'azione nacque da un esperimento di Kenneth Cole e Howard Curtis. Registrando dall'assone gigante di Calamaro, questi AA. osservarono che la conduttanza della membrana aumenta notevolmente nel corso del potenziale d'azione (Figura 9.1). Questa osservazione diede la prima dimostrazione che il potenziale d'azione è dovuto a una modificazione dei flussi ionici che attraversano i canali della membrana. Questi esperimenti sollevarono, nel contempo, l'interrogativo di quali fossero gli ioni responsabili dell'insorgenza del potenziale d'azione.

La chiave di questo problema fu trovata da Alan Hodgkin e Bernard Katz che trovarono che l'ampiezza del potenziale d'azione si riduce se si diminuisce la concentrazione esterna degli Na^+; questa osservazione suggeriva, infatti, che l'ingresso di Na^+ nella cellula è re-

sponsabile della branca ascendente del potenziale d'azione. I dati di questi stessi AA. suggerivano anche che la fase discendente del potenziale d'azione era dovuta al successivo aumento della permeabilità verso i K^+. Hodgkin e Katz emisero l'ipotesi che la depolarizzazione che dà origine al potenziale d'azione determinasse un aumento transitorio della permeabilità della membrana verso gli Na^+ che sovrasterebbe l'elevata permeabilità che la membrana cellulare ha, a riposo, verso i K^+.

Le correnti di sodio e di potassio che passano attraverso i canali voltaggio-dipendenti vengono misurate con la tecnica di blocco del voltaggio

Per provare quest'ipotesi Hodgkin ed Andrew Huxley fecero una seconda serie di esperimenti. Essi fecero variare sistematicamente il potenziale di membrana dell'assone del Calamaro e misurarono le modificazioni della conduttanza di membrana verso gli Na^+ e i K^+ che derivavano dall'apertura e chiusura dei canali voltaggio-dipendenti di questi ioni. Per riuscire nell'intento, Hodgkin e Huxley impiegarono una nuova tecnica, detta di blocco del voltaggio. Prima che divenisse disponibile una tecnica come quella del blocco del voltaggio, i tentativi di misurare le conduttanze per gli Na^+ e i K^+ in funzione del potenziale di membrana incontravano grosse limitazioni per via del forte accoppiamento fra potenziale di membrana e conduttanza dei canali Na^+ e K^+. Per esempio, se la membrana viene depolarizzata in maniera sufficiente per aprire l'accesso ad alcuni canali Na^+ voltaggio-dipendenti, questi faranno passare una corrente Na^+ entrante che determinerà un'ulteriore depolarizzazione. Questa ulteriore depolarizzazione provocherà a sua volta l'apertura di nuovi canali Na^+ e perciò anche una corrente Na^+ entrante più intensa:



Questo ciclo a feed-back positivo finisce col trascinare il potenziale di membrana verso quello del picco del potenziale d'azione rendendo impossibile il mantenimento di un potenziale di membrana stabile. Un analogo problema di accoppiamento fra corrente e potenziali di membrana impedisce lo studio delle conduttanze dei canali K^+ voltaggio-dipendenti.

La funzione fondamentale del circuito di blocco del voltaggio è quella di impedire la mutua interazione fra apertura e chiusura dei canali ionici voltaggio-dipendenti e potenziale di membrana. Il blocco del voltaggio raggiunge tale scopo iniettando nell'assone una corrente uguale ed opposta a quella che passa attraverso i canali voltaggio-dipendenti della membrana. L'entità della corrente che deve venir erogata dall'apparecchiatura sperimentale per mantenere costante il potenziale presente ai capi della membrana fornisce una misura diretta della corrente che passa attraverso la membrana stessa (Scheda 9.1). Applicando la tecnica di blocco del voltaggio Hodgkin e Huxley riuscirono a fornire la prima descrizione completa dei meccanismi ionici che stanno alla base del potenziale d'azione.

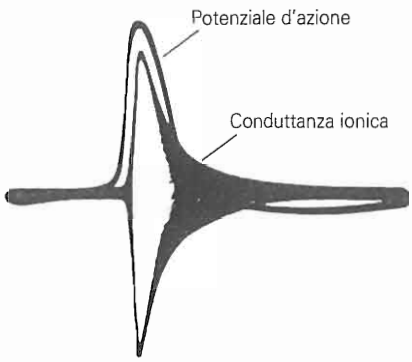


Figura 9.1 Il potenziale d'azione si accompagna ad un aumento netto della conduttanza ionica della membrana assonale. Questo tracciato di valore storico, tratto da un esperimento del 1938 di Kenneth Cole e Howard Curtis, rappresenta l'immagine oscilloscopica di un potenziale d'azione sovrapposta sul tracciato della conduttanza ionica registrata simultaneamente.

Uno dei vantaggi della tecnica di blocco del voltaggio consiste nel fatto che la corrente di membrana può venir agevolmente separata nelle sue componenti ioniche e capacitive. Come abbiamo detto nel Capitolo 8, il valore del potenziale di membrana V_m è proporzionale alla carica Q_m presente sulla capacità della membrana (C_m). Quando V_m non varia, anche Q_m resta costante e non si ha alcun flusso di corrente capacitiva ($\Delta Q_m/\Delta t$). La corrente capacitiva fluisce *soltanto* quando è in corso una variazione di V_m. Perciò quando il potenziale di membrana cambia in risposta ad una variazione istantanea a gradino del potenziale imposto, si avrà flusso di corrente capacitiva solo all'inizio e alla fine del gradino stesso. Poiché la corrente capacitiva è praticamente istantanea, è possibile analizzare separatamente le correnti ioniche che passano attraverso i canali voltaggio-dipendenti della membrana.

Note le correnti ioniche che attraversano la membrana, è possibile calcolare la dipendenza dal tempo e dal voltaggio delle variazioni di conduttanza della membrana stessa determinate dall'apertura e dalla chiusura dei canali Na^+ e K^+. Queste misure forniscono informazioni preziose sulle proprietà di questi due tipi di canali.

In un tipico esperimento di blocco del voltaggio si parte con il potenziale di membrana bloccato al suo valore di riposo. Se ora imponiamo alla membrana una depolarizzazione di 10 mV, osserviamo, all'inizio, una brevissima corrente uscente che scarica istantaneamente la capacità della membrana nella misura richiesta da una depolarizzazione di 10 mV. Tale *corrente capacitiva* (I_c) è seguita da una corrente ionica uscente, di intensità minore, che persiste per tutta la durata dell'impulso depola-

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 9.1

Tecnica di blocco del voltaggio

La tecnica di blocco del voltaggio fu messa a punto per primo da Kenneth Cole nel 1949 per stabilizzare sperimentalmente il potenziale di membrana dei neuroni. Essa venne impiegata da Alan Hodgkin e Andrew Huxley agli inizi degli anni 1950 in una serie di esperimenti che misero in luce i meccanismi ionici che stanno alla base del potenziale d'azione.

Il blocco del voltaggio permette allo sperimentatore di "pinzare" il potenziale di membrana mantenendolo fisso a livelli prefissati. I canali voltaggio-dipendenti infatti sono sempre in grado di aprirsi e chiudersi in risposta a variazioni imposte del potenziale di membrana, ma il sistema di blocco impedisce che le modificazioni della corrente di membrana che ne conseguono arrivino ad influenzare il potenziale di membrana. Risulta possibile in tal modo misurare le variazioni della conduttanza di membrana verso le singole specie ioniche dovute alle variazioni del potenziale di membrana.

L'apparato sperimentale di blocco del voltaggio consiste di una sorgente di corrente connessa con due elettrodi, dei quali uno intracellulare e uno extracellulare (Figura 9.2A). Facendo passare corrente attraverso la membrana della cellula, il potenziale di membrana può venir portato rapidamente a diversi livelli predeterminati di depolarizzazione.

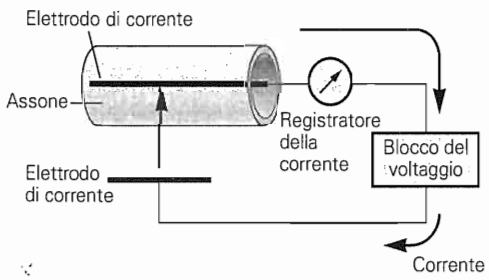


Figura 9.2A L'apparato di blocco del voltaggio consta di un generatore di corrente connesso con una coppia di elettrodi. Esso viene impiegato per far variare la separazione di cariche, e quindi anche la differenza di potenziale, esistenti ai capi della membrana. Misurando la quantità di corrente che è stato necessario erogare per mantenere il potenziale di membrana al suo nuovo valore, si misura automaticamente anche la corrente di membrana che passa attraverso i canali ionici.

Tali depolarizzazioni aprono i canali Na^+ e K^+ voltaggio-dipendenti. Il flusso di Na^+ e di K^+ che ne consegue, in generale, farebbe variare il potenziale di membrana ma il dispositivo di blocco lo impedisce mantenendolo al livello prefissato. Per esempio, quando i canali Na^+ si aprono in risposta ad un impulso depolarizzante di debole intensità, si ha l'insorgenza di una corrente entrante dovuta a ioni Na^+ che passano per que-

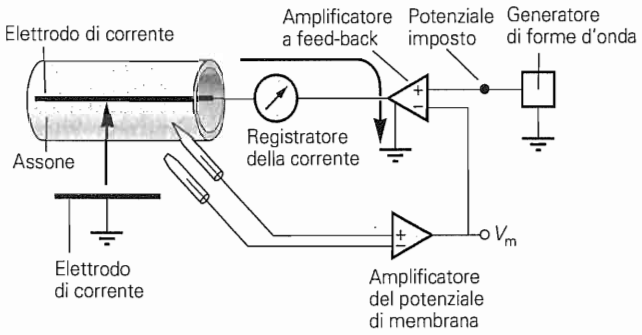


Figura 9.2B Meccanismo di feed-back mediante il quale opera l'apparato di blocco del voltaggio. Il potenziale di membrana viene misurato da un amplificatore connesso con un elettrodo intracellulare e con un elettrodo extracellulare situato nel bagno. Il segnale del potenziale di membrana viene visualizzato su un oscilloscopio e inviato anche a uno dei capi dell'amplificatore a "feed-back". Questo amplificatore ha due ingressi, uno per il potenziale di membrana (V_m) e l'altro per il potenziale imposto. Il potenziale imposto, che proviene da un generatore di segnali, viene scelto dallo sperimentatore e può essere di qualsivoglia ampiezza e forma d'onda. L'amplificatore a feed-back sottrae il potenziale di membrana dal potenziale imposto. Ogni differenza fra questi due segnali viene amplificata migliaia di volte dall'amplificatore a feed-back. L'uscita dell'amplificatore è connessa, a sua volta, con un sottile filo metallico che costituisce l'elettrodo di corrente e che percorre l'assone per tutta la sua lunghezza. Perché la relazione corrente-voltaggio della membrana cellulare possa venir misurata con accuratezza è importante che il potenziale di membrana sia uniforme lungo tutta l'estensione dell'assone. Questa condizione viene effettivamente ottenuta impiegando elettrodi di corrente di conduttività molto elevata che cortocircuitano la resistenza dell'assoplasma riducendola a zero (v. Capitolo 8). Questa via di bassa resistenza all'interno dell'assone impedisce che si stabilisca una qualsiasi differenza di potenziale lungo il decorso dell'assone.

rizzante. Ritornando alle condizioni iniziali, si osserva una breve corrente capacitiva entrante e quindi la corrente totale di membrana ritorna a zero (Figura 9.3A). La corrente ionica costante, che dura quanto lo stimolo depolarizzante, è la corrente che passa attraverso i canali passivi della membrana (v. Capitolo 6) ed è detta *corrente di fondo* (I_l). La conduttanza totale di questa popolazione di canali è detta *conduttanza di fondo* (g_l). I canali passivi sono sempre aperti e sono responsabili della genesi del potenziale di membrana di riposo (v. Capitolo 7). In generale, nelle cellule nervose, la maggior parte dei canali passivi sono permeabili ai K^+, i rimanenti sono permeabili ai Cl^- o agli Na^+.

Se si effettuano depolarizzazioni di entità maggiore, i tracciati delle correnti divengono più complessi. Anzitutto, sia le correnti capacitive che quelle di fondo hanno intensità maggiore. Inoltre, immediatamente dopo l'esaurimento delle correnti capacitive e l'inizio di quelle di fondo, si osserva una corrente entrante che raggiunge il suo valore massimo entro pochi millisecondi, poi si riduce d'ampiezza e lascia il posto a una corrente uscente. Questa corrente uscente raggiunge un plateau che viene poi mantenuto per tutta la durata della depolarizzazione (Figura 9.3B).

L'interpretazione più semplice di queste osservazioni è che la depolarizzazione imposta apra, in successione, le conduttanze dei canali attivi di due ioni diversi: un tipo

sti canali, spinti dalla loro forza motrice elettrochimica. Normalmente, l'ingresso di Na^+ tende a depolarizzare la membrana facendo aumentare il numero delle cariche positive al suo interno e diminuendolo all'esterno.

Il circuito di blocco del voltaggio interviene in questo processo sottraendo cariche positive dalla cellula e depositandole simultaneamente nella soluzione esterna. Dando in tal modo origine a una corrente uguale ed opposta alla corrente ionica, il circuito di blocco del voltaggio impedisce automaticamente che la corrente ionica possa far variare il potenziale di membrana dal valore imposto (Figura 9.2A). Di conseguenza, non si avrà alcuna variazione *netta* nel numero delle cariche separate dalla membrana e perciò non si verificherà alcuna modificazione apprezzabile di V_m.

La tecnica di blocco del voltaggio è un sistema che funziona a feed-back negativo. I sistemi di questo tipo sono caratterizzati dal fatto che il valore dell'uscita del sistema (nel nostro caso V_m) viene "reintrodotto" nell'ingresso del sistema stesso, dove viene confrontato con un segnale imposto che rappresenta l'uscita richiesta. Qualsiasi differenza si manifesti fra il segnale d'uscita e quello imposto attiva un "elemento di controllo" che riduce automaticamente questa differenza. In tal modo il potenziale di membrana segue *automaticamente* e con esattezza il potenziale imposto (Figura 9.2B).

Per esempio, supponiamo che una corrente Na^+ entrante che passa attraverso i canali Na^+ voltaggio-dipendenti renda il potenziale di membrana più positivo del potenziale imposto. Il segnale d'ingresso dell'amplificatore a feed-back sarà uguale a $(V_{imposto} - V_m)$. Perciò, sia il voltaggio d'ingresso dell'amplificatore a feed-back che quello d'uscita che ne consegue saranno negativi. Questo voltaggio negativo d'uscita renderà negativo anche l'elettrodo di corrente che sta all'interno dell'assone sottraendo dalla cellula cariche positive attraverso il circuito di blocco del voltaggio. Di conseguenza, poiché la corrente percorre tutto il circuito, essa depositerà una quantità equivalente di cariche positive nella soluzione esterna attraverso il secondo elettrodo di corrente.

Un perfezionamento della tecnica del blocco del voltaggio, il metodo del patch-clamp, permette lo studio delle proprietà funzionali di *singoli* canali ionici (v. Scheda 6.1).

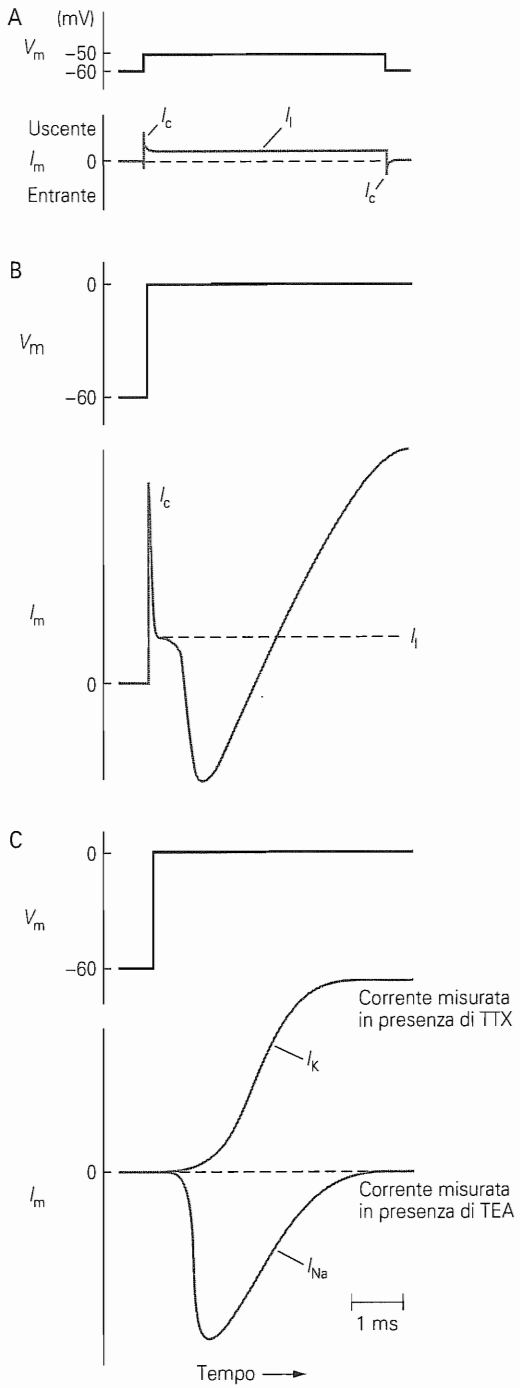


Figura 9.3 Esperimento di blocco del voltaggio che dimostra l'attivazione consecutiva di due tipi diversi di canali ionici voltaggio-dipendenti.
A. Una piccola depolarizzazione è seguita dalla comparsa di una corrente capacitiva e di una corrente di fondo (rispettivamente, I_c e I_I).
B. Una depolarizzazione di maggiore ampiezza determina l'insorgenza di correnti capacitive e di fondo di maggiore intensità, insieme ad una corrente entrante seguita da una corrente uscente.
C. Quando la depolarizzazione della cellula viene effettuata in presenza di tetrodotossina (che blocca la corrente Na^+) e, successivamente, in presenza di tetraetilammonio (che blocca la corrente K^+), si ottengono registrazioni pure delle correnti K^+ e Na^+ (rispettivamente I_K e I_{Na}), dopo sottrazione di I_c e I_I.

di canale responsabile della corrente entrante e un altro che genera la corrente uscente. Poiché queste due correnti, a direzione opposta, si sovrappongono parzialmente nel tempo, la parte più difficile dell'esame di un tracciato di blocco del voltaggio è quella di determinare separatamente il loro rispettivo andamento temporale.

La separazione di queste due correnti fu ottenuta da Hodgkin e Huxley modificando la composizione degli ioni presenti nelle soluzioni sperimentali. Per esempio, sostituendo all'Na^+ uno ione di dimensioni maggiori e impermeabile alla membrana (colina-H^+), Hodgkin e Huxley riuscirono ad eliminare la corrente Na^+ entrante. Più recentemente, per separare le correnti entranti da quelle uscenti, sono stati messi a punto metodi più semplici basati sul blocco farmacologico selettivo delle diverse conduttanze voltaggio-dipendenti mediante farmaci o tossine. Per esempio, la tetrodotossina, che è un veleno di certi tipi di pesce palla del Pacifico, blocca il canale Na^+

 ISBN 88-408-1256-3

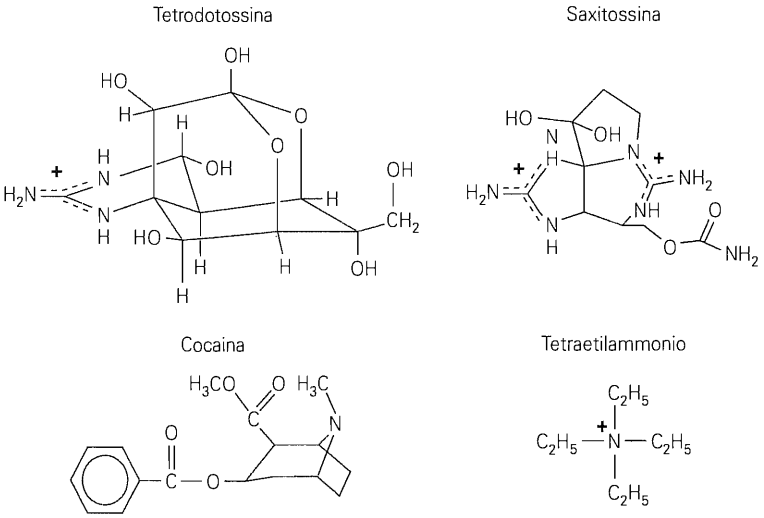


Figura 9.4 Sostanze che bloccano i canali Na^+ e K^+ voltaggio-dipendenti. Sia la tetrodotossina che la saxitossina si legano al canale Na^+ con alta affinità. La tetrodotossina viene prodotta da certi pesci palla e da certe specie di tritoni e di rane. La saxitossina viene sintetizzata da alcuni dinoflagellati del genere *Gonyaulax* che sono responsabili delle maree rosse. L'assunzione di molluschi o di crostacei che si sono cibati di questi dinoflagellati durante una marea rossa determina la comparsa di una paralisi per avvelenamento da crostacei. La cocaina è la sostanza attiva estratta dalle foglie della coca ed è stata la prima sostanza usata come anestetico locale. Anche questa sostanza blocca il canale Na^+ ma con affinità e specificità molto minori della tetrodotossina. Il tetraetilammonio è un catione che blocca alcuni tipi di canali K^+ voltaggio-dipendenti con un'affinità relativamente bassa. I segni + rappresentano cariche positive.

voltaggio-dipendente con grande efficacia, agendo a concentrazioni nanomolari. (L'ingestione di pochi milligrammi di tetrodossina che può verificarsi per una preparazione impropria del pesce palla, che viene servito come una delicatezza giapponese detta *sushi fugu*, può essere letale). Il catione tetraetilammonio blocca, invece, i canali voltaggio-dipendenti dei K^+ (Figura 9.4).

Se viene applicato tetraetilammonio all'assone per bloccare i canali K^+, la corrente totale di membrana (I_m) consisterà di I_c, I_l ed I_{Na}. La conduttanza di fondo g_l è costante e non varia con il variare di V_m o con il tempo. Perciò la corrente di fondo I_l può essere rapidamente calcolata e sottratta da I_m lasciando soltanto I_{Na} e I_c. Poiché I_c è presente soltanto per tempi brevissimi, all'inizio e alla fine dell'impulso di corrente, può essere facilmente eliminata con la semplice osservazione del tracciato; rimane pertanto solo I_{Na}. Per misurare l'intera gamma delle correnti che passano attraverso i canali Na^+ voltaggio-dipendenti (I_{Na}) si ripete l'analisi dopo aver fatto assumere a V_m una serie di valori diversi. Con modalità analoghe si può misurare I_K quando i canali Na^+ sono bloccati da tetrodotossina (Figura 9.3C).

Le conduttanze voltaggio-dipendenti del sodio e del potassio si possono calcolare a partire dalle rispettive correnti

Le correnti Na^+ e K^+ dipendono da due fattori: la conduttanza di ciascun ione e la forza motrice elettrochimica che agisce sullo ione stesso. Poiché la conduttanza di membrana verso gli Na^+ e i K^+ è direttamente proporzionale al numero dei canali Na^+ e K^+ aperti, possiamo arguire il modo con cui la membrana controlla l'apertura di questi canali ionici calcolando l'ampiezza e l'andamento temporale delle variazioni delle conduttanze Na^+ e K^+ in risposta alle diverse depolarizzazioni imposte in condizioni di blocco del voltaggio (Scheda 9.2).

La misura delle conduttanze per gli Na^+ e i K^+ a diversi livelli di potenziale di membrana mette in luce che fra i canali Na^+ e K^+ intercorrono due analogie funzionali e due sostanziali differenze. Entrambe le popolazioni di questi canali si aprono in risposta ad impulsi depolarizzanti, a gradino, del potenziale di membrana. Inoltre, man mano che la depolarizzazione aumenta, anche la probabilità e la frequenza di apertura di entrambi i tipi di canali aumenta. I due canali differiscono tuttavia per la velocità con cui si aprono e per le loro risposte verso le depolarizzazioni protratte nel tempo. Ad ogni livello di depolarizzazione, i canali Na^+ si aprono più velocemente dei canali K^+ (Figura 9.6). Inoltre, applicando una depolarizzazione prolungata, i canali Na^+ tendono a chiudersi determinando una diminuzione della corrente entrante. Il processo grazie al quale i canali Na^+ si chiudono nel corso di una depolarizzazione protratta vien detto *inattivazione*. Nell'assone del Calamaro, al contrario, i canali K^+ non si inattivano ma rimangono aperti per tutto il tempo durante il quale la membrana resta depolarizzata (Figura 9.7).

Pertanto, una depolarizzazione fa sì che i canali Na^+ passino attraverso tre stati diversi che corrispondono a tre diverse conformazioni assunte dalla proteina che costituisce questi canali: di riposo, attivati e inattivati. In seguito a una depolarizzazione, i canali passano dallo stato di riposo (chiusi) a quello attivato (aperti) (v. Figura 6.6C). Se la depolarizzazione è di breve durata, i canali, dopo ripolarizzazione, ritornano direttamente allo stato di riposo. Se la depolarizzazione si prolunga, il canale passa dallo stato aperto a quello inattivato (chiuso). Una volta inattivato, il canale non può più venir aperto da una successiva depolarizzazione. L'inattivazione scompare soltanto ripolarizzando la membrana al suo potenziale negativo di riposo, il che permette al canale di passare di nuovo dallo stato inattivato a quello di riposo. Questo passaggio richiede un certo tempo in quanto i canali escono solo lentamente dallo stato di inattivazione (Figura 9.8).

Questi effetti variabili e tempo-dipendenti della depolarizzazione su g_{Na} dipendono dalla cinetica delle reazioni che controllano l'accesso ai canali Na^+. Il canale Na^+ si

Scheda 9.2

Calcolo delle conduttanze di membrana in un esperimento di blocco del voltaggio

È possibile misurare le conduttanze di membrana dalle correnti ottenute in un esperimento di blocco del voltaggio facendo ricorso a un gruppo di equazioni derivate da un circuito equivalente della membrana che comprende sia la capacità della membrana (C_m), che la conduttanza di fondo (g_l) e le conduttanze ioniche g_{Na} e g_K (Figura 9.5). Nel nostro caso, g_l rappresenta la conduttanza di tutti i canali passivi K^+, Na^+ e Cl^- (v. Capitolo 7); g_{Na} e g_K rappresentano le conduttanze dei canali voltaggio-dipendenti Na^+ e K^+. La batteria ionica dei canali passivi (di fondo) E_l è uguale al potenziale di riposo. Le conduttanze voltaggio-dipendenti Na^+ e K^+ sono in serie con le rispettive batterie ioniche.

La corrente che passa attraverso la conduttanza di ciascun canale voltaggio-dipendente può essere calcolata dall'equazione di Ohm:

$$I_K = g_K (V_m - E_K)$$
$$I_{Na} = g_{Na} (V_m - E_{Na})$$

Riordinando e risolvendo per g, si ottengono due equazioni che possono venir usate per calcolare le conduttanze ioniche per l'insieme dei canali attivi Na^+ e K^+:

$$g_K = \frac{I_K}{(V_m - E_K)}$$
$$g_{Na} = \frac{I_{Na}}{(V_m - E_{Na})}$$

Per risolvere queste equazioni è necessario conoscere V_m, E_K, E_{Na}, I_K e I_{Na}. La variabile indipendente V_m è fissata dallo sperimentatore. Le variabili dipendenti I_K e I_{Na} vengono calcolate dai tracciati ottenuti negli esperimenti di blocco del voltaggio (v. Figura 9.3C). Le variabili che restano, E_K ed E_{Na}, in realtà sono costanti che possono venir determinate sperimentalmente trovando i valori di V_m ai quali I_K e I_{Na} invertono la propria polarità, vale a dire stabilendo i valori dei loro *potenziali d'inversione*. Per esempio, se V_m viene portato a valori molto positivi, la corrente entrante I_{Na} si riduce perché si riduce anche la forza motrice elettrochimica entrante. Quando V_m diviene uguale ad E_{Na}, I_{Na} si annulla in quanto viene meno ogni forza elettromotrice. Per potenziali più positivi di E_{Na}, I_{Na} diviene una corrente uscente (e corrisponde ad un efflusso netto di ioni Na^+ dall'assone) per via della forza motrice uscente netta che grava ora sugli Na^+.

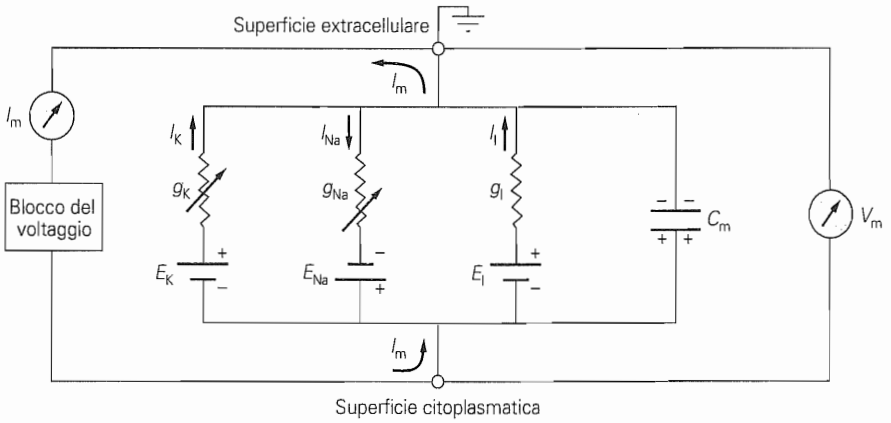


Figura 9.5 Circuito elettrico equivalente di una cellula nervosa mantenuta a un potenziale depolarizzato in condizioni di blocco del voltaggio. Le vie di conduttanza voltaggio-dipendenti (g_K e g_{Na}) sono rappresentate come una conduttanza variabile, vale a dire con il simbolo di un conduttore (o resistore) attraversato da una freccia.

comporta come se possedesse due diverse porte d'accesso che devono essere entrambe simultaneamente aperte perché il canale abbia a far passare Na^+ ioni: una *porta di attivazione*, che è chiusa quando la membrana è al suo potenziale negativo di riposo e che si apre rapidamente in seguito a una depolarizzazione, e una *porta di inattivazione*, che è aperta al potenziale di riposo della membrana e che si chiude lentamente in risposta a una depolarizzazione. Il canale è in grado di condurre ioni soltanto per un breve periodo, nel corso di una depolarizzazione, quando entrambe le porte di accesso sono pervie. La ripolarizzazione inverte i due processi chiudendo rapidamente la porta di attivazione e aprendo più lentamente la porta di inattivazione. Solo dopo che il canale è ritornato nelle condizioni di riposo esso diviene di nuovo disponibile per essere attivato da una nuova depolarizzazione (Figura 9.9).

È possibile ricostruire il potenziale d'azione conoscendo le proprietà dei canali del sodio e del potassio

Hodgkin e Huxley interpolarono i risultati delle loro misure in un gruppo di equazioni empiriche che descrivono in maniera esauriente le variazioni delle conduttanze della membrana verso gli Na^+ e i K^+ in funzione del potenziale di membrana e del tempo. Mediante queste equazioni e conoscendo i valori delle proprietà passive dell'assone, Hodgkin e Huxley riuscirono a calcolare la forma attesa e la velocità di propagazione del potenziale d'azione. La forma d'onda del potenziale d'azione calcolata in tal modo era del tutto sovrapponibile a quella dei potenziali d'azione registrati dall'assone senza blocco del voltaggio. Questa stretta concordanza indicava che la di-

 ISBN 88-408-1256-3

pendenza dal tempo e dal voltaggio dei canali attivi Na^+ e K^+, desunta dagli esperimenti di blocco del voltaggio, descrive con accuratezza le proprietà di questi canali essenziali per la genesi e la propagazione del potenziale

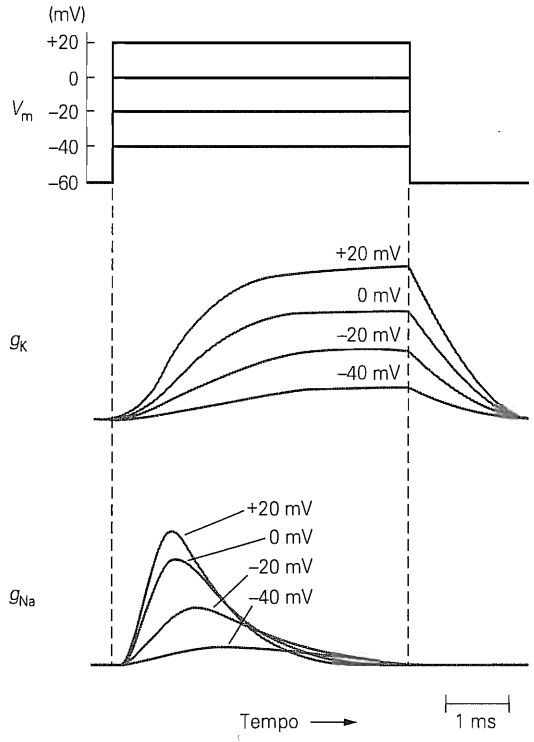


Figura 9.6 Gli esperimenti di blocco del voltaggio dimostrano che i canali Na^+ si aprono e chiudono molto più rapidamente dei canali K^+ su un vasto ambito di potenziali di membrana. L'aumento e la diminuzione delle conduttanze Na^+ e K^+ (g_{Na} e g_K) rappresentati nella figura riflettono il passaggio di migliaia di canali voltaggio-dipendenti dallo stato aperto a quello chiuso.

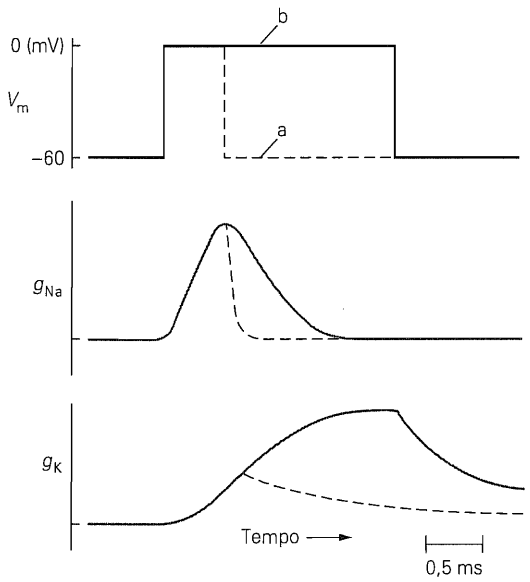


Figura 9.7 I canali per il sodio e il potassio rispondono in maniera diversa agli impulsi depolarizzanti di lunga durata. Quando l'impulso depolarizzante è di breve durata (linea a), sia g_{Na} che g_K ritornano al loro valore iniziale. Quando la depolarizzazione viene mantenuta a lungo (linea b), i canali Na^+ si chiudono (o si inattivano) prima che sia finita la depolarizzazione mentre i canali K^+ rimangono aperti e g_K continua ad aumentare per tutta la durata della depolarizzazione.

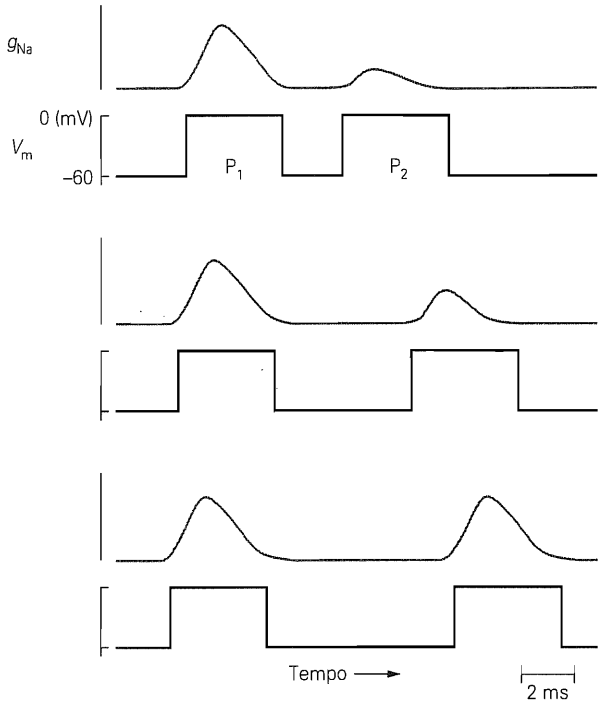


Figura 9.8 I canali per il sodio restano inattivati per alcuni millisecondi dopo la fine di un impulso depolarizzante. Perciò, se l'intervallo fra due impulsi depolarizzanti (P_1 e P_2) è breve, il secondo impulso determinerà un aumento di g_{Na} minore del precedente perché molti dei canali Na^+ saranno ancora inattivati. Quanto più lungo è l'intervallo fra un impulso e l'altro, tanto maggiore sarà l'aumento di g_{Na} perché una maggior percentuale dei canali saranno ritornati allo stato di riposo quando ha inizio il secondo impulso. L'andamento temporale del ricupero dall'inattivazione contribuisce a stabilire la durata del periodo refrattario.

d'azione. A distanza di cinquant'anni, il modello di Hodgkin e Huxley non solo è ancora del tutto valido ma costituisce l'esempio del modello di previsione teorica quantitativa di maggior successo che sia stato mai elaborato nel campo delle neuroscienze e probabilmente in quello di tutta la ricerca biologica.

Secondo il modello di Hodgkin e Huxley, un potenziale d'azione comporta la seguente successione di eventi. Una depolarizzazione della membrana determina la rapida apertura dei canali Na^+ (cioè un aumento di g_{Na}) e la comparsa di una corrente entrante di Na^+. Questa corrente, scaricando la capacità della membrana, provoca un'ulteriore depolarizzazione che fa aprire un numero ancora maggiore di canali Na^+, determinando un ulteriore aumento della corrente entrante. Questo processo rigenerativo spinge il potenziale di membrana verso E_{Na} e determina la comparsa della branca ascendente del potenziale d'azione[1]. La depolarizzazione limita inoltre la durata del

1. A prima vista può sembrare un paradosso che per depolarizzare sperimentalmente una cellula si debba far passare una corrente uscente attraverso la membrana (v. Figura 7.2C), mentre, nello stesso tempo, si attribuisce la depolarizzazione che ha luogo nel corso della fase ascendente del potenziale d'azione a una corrente *entrante*. Tuttavia, in entrambi i casi il flusso della corrente che passa attraverso i componenti passivi, come i canali di fondo sempre aperti (g_l) e la capacità della membrana (C_m), è uscente in quanto nella cellula vengono sempre iniet-

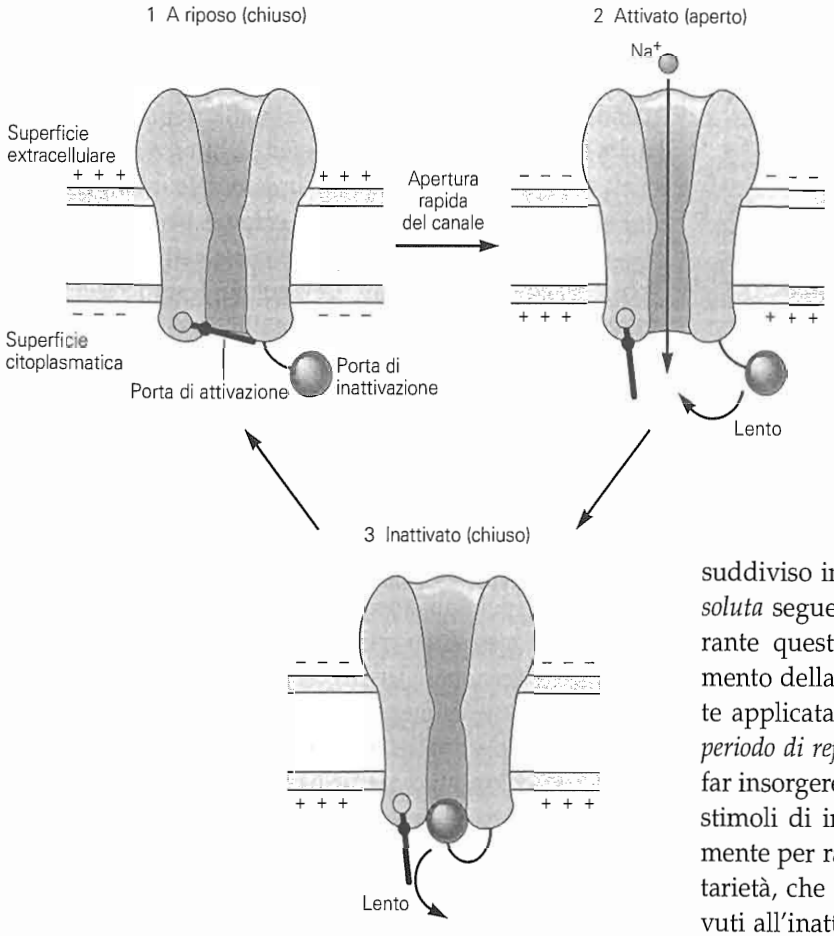


Figura 9.9 I canali Na^+ voltaggio-dipendenti posseggono due porte d'accesso che rispondono in maniera opposta ad una depolarizzazione. Allo stato di riposo (canale chiuso), la porta di attivazione è chiusa mentre quella di inattivazione è aperta (1). In seguito ad una depolarizzazione, la rapida apertura della porta di attivazione consente agli Na^+ di passare attraverso il canale (2). Si chiude quindi anche la porta di inattivazione ed i canali Na^+ entrano in uno stato di inattivazione (canale chiuso) (3). Dopo ripolarizzazione, la porta di attivazione è la prima ad aprirsi; si apre quindi anche la porta di inattivazione ed il canale ritorna nelle condizioni di riposo (1).

potenziale d'azione in due modi: (1) provoca una graduale inattivazione dei canali Na^+ riducendo in tal modo g_{Na} e (2) determina, con qualche ritardo, l'apertura dei canali K^+ voltaggio-dipendenti e di conseguenza aumenta g_K. La corrente Na^+ è perciò seguita da una corrente K^+ che tende a ripolarizzare la membrana (Figura 9.10).

Nella maggior parte delle cellule nervose, il potenziale d'azione è seguito da una iperpolarizzazione transitoria detta *potenziale postumo*. Il breve aumento di negatività del potenziale di membrana è dovuto al fatto che i canali K^+, che si aprono durante la fase tardiva del potenziale d'azione, si chiudono qualche tempuscolo dopo che V_m è ritornato al proprio valore di riposo. Sono infatti necessari alcuni millisecondi perché tutti i canali K^+ voltaggio-dipendenti si siano richiusi. Durante questo tempo, la permeabilità della membrana per i K^+ è maggiore rispetto a quella di riposo e ciò fa sì che V_m si avvicini maggiormente ad E_K (Figura 9.10).

Il potenziale d'azione è seguito anche da un breve periodo di eccitabilità ridotta, o refrattarietà, che può venir suddiviso in due fasi distinte. Il *periodo di refrattarietà assoluta* segue immediatamente il potenziale d'azione; durante questo periodo è impossibile provocare l'eccitamento della cellula, quale che sia l'intensità della corrente applicata. Questa fase è seguita immediatamente dal *periodo di refrattarietà relativa*, durante il quale è possibile far insorgere un potenziale d'azione applicando, tuttavia, stimoli di intensità maggiore di quelli richiesti normalmente per raggiungere la soglia. Questi periodi di refrattarietà, che insieme durano pochi millisecondi, sono dovuti all'inattivazione residua dei canali Na^+ e all'aumentato numero dei canali K^+ aperti.

Un'altra caratteristica del potenziale d'azione prevista dal modello di Hodgkin e Huxley è il suo carattere di evento di tutto-o-nulla. Basta spesso una differenza aggiuntiva di una frazione di millivolt per trasformare uno stimolo sotto soglia in uno stimolo che determina la comparsa di un potenziale d'azione. Questo comportamento può sembrare sorprendente ove si pensi che la conduttanza verso gli Na^+ aumenta in maniera *graduale* man mano che aumenta la depolarizzazione (Figura 9.6). Ad ogni aumento di depolarizzazione, il numero dei canali Na^+ voltaggio-dipendenti che passano dallo stato chiuso a quello aperto aumenta in maniera graduale e determina un aumento graduale dell'ingresso degli Na^+. Perché dovrebbe esistere allora un valor soglia così preciso per l'insorgenza di un potenziale d'azione?

Sebbene una piccola depolarizzazione sotto soglia faccia aumentare l'I_{Na} entrante, essa fa anche aumentare le due correnti *uscenti* I_K e I_l in quanto fa variare la forza elettromotrice che agisce sui K^+ ed i Cl^-. La depolarizzazione, inoltre, fa anche aumentare la conduttanza per i K^+, g_K, in quanto fa gradualmente aumentare il numero dei canali K^+ voltaggio-dipendenti aperti (v. Figura 9.6). L'aumento di I_K e I_l tende perciò ad opporsi all'azione depolarizzante dovuta all'ingresso degli Na^+. La grande sensibilità al voltaggio e la cinetica rapida del processo di attivazione dei canali Na^+ fa sì, tuttavia, che la depolarizzazione raggiunga infine un livello tale che l'aumento di I_{Na} entrante divenga maggiore di quello di I_K e I_l uscenti. A questo punto esisterà una corrente entrante netta che determinerà

tate cariche positive, in un caso attraverso l'elettrodo intracellulare (v. Figura 7.2) e nel secondo caso per via dell'apertura dei canali Na^+ voltaggio-dipendenti. È quindi soltanto una questione di convenzioni se quando noi facciamo riferimento a una corrente iniettata attraverso un microelettrodo teniamo conto della direzione in cui la corrente attraversa la capacità della membrana e i canali di fondo, mentre quando facciamo riferimento a correnti che passano attraverso i canali ionici teniamo conto della direzione in cui si muovono le cariche attraverso i canali.

 ISBN 88-408-1256-3

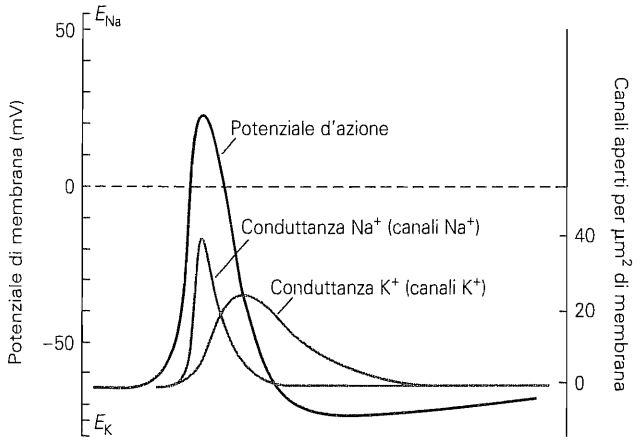


Figura 9.10 Il potenziale d'azione si genera per via dell'apertura successiva dei canali Na^+ e K^+ voltaggio-dipendenti. Uno dei risultati più importanti ottenuti da Hodgkin e Huxley è stata la separazione della conduttanza totale che si osserva nel corso di un potenziale d'azione, che è stata ossservata per la prima volta da Cole e Curtis (v. Figura 9.1), nelle sue diverse componenti ascrivibili all'apertura dei canali Na^+ e K^+. Il profilo del potenziale d'azione e le conduttanze che ne sono alla base possono venir calcolate conoscendo le proprietà dei canali voltaggio-dipendenti Na^+ e K^+.

un'ulteriore depolarizzazione e la depolarizzazione assumerà perciò un carattere rigenerativo. Il particolare valore di V_m per il quale la corrente ionica *netta* ($I_{Na}+I_K+I_l$) cambia di senso diventando entrante, da uscente che era, e comincia a depositare cariche positive sulla faccia interna della capacità di membrana costituisce il valor soglia.

La presenza di canali voltaggio-dipendenti con proprietà diverse aumenta l'efficienza con cui i neuroni trasmettono messaggi

I meccanismi fondamentali dell'eccitabilità elettrica identificati da Hodgkin e Huxley nell'assone gigante del Calamaro, secondo i quali canali ionici voltaggio-dipendenti danno origine dapprima a una corrente ionica entrante seguita da una corrente ionica uscente, appaiono essere universalmente validi per ogni cellula eccitabile. Tuttavia, nei diversi tipi di cellule nervose e muscolari studiati, sono stati identificati, a tutt'oggi, diverse dozzine di canali voltaggio-dipendenti diversi e si è osservato che la loro distribuzione può variare, non solo da cellula a cellula ma perfino da una regione all'altra della stessa cellula. Queste differenze nell'espressione della gamma dei canali posseduti comportano notevoli conseguenze sulle proprietà di eccitabilità delle membrane, come cercheremo di esporre nei prossimi capoversi.

Il sistema nervoso è in grado di esprimere una ricca gamma di canali ionici voltaggio-dipendenti

Sebbene i canali Na^+ e K^+ descritti da Hodgkin e Huxley nell'assone del Calamaro siano presenti praticamente in ogni tipo di neurone studiato fin ora, sono stati identificati in aggiunta molti altri tipi di canali. Così, per esempio, molti neuroni posseggono canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti che si aprono in risposta alla depolarizzazione della membrana. Il potenziale elettrochimico che spinge i Ca^{2+} all'interno delle cellule è, in generale, molto grande e l'apertura di questi canali dà origine pertanto ad una I_{Ca} entrante. Alcuni neuroni e alcune cellule muscolari posseggono anche canali Cl^- voltaggio-dipendenti. In molti neuroni, infine, è stato possibile osservare la presenza di canali permeabili ai cationi monovalenti che vengono attivati lentamente da una iperpolarizzazione e sono permeabili sia ai K^+ che agli Na^+. L'effetto netto della permeabilità aspecifica di questi canali scarsamente selettivi, detti di *tipo h*, è quello di determinare la comparsa di una corrente entrante e depolarizzante nell'ambito dei voltaggi vicini al potenziale di riposo.

Esistono poi numerose varietà di ciascun tipo di canale. Per esempio, esistono quattro tipi principali di canali K^+ voltaggio-dipendenti. Essi differiscono l'uno dall'altro per cinetica di attivazione, per l'ambito dei voltaggi entro i quali vengono attivati e per la diversa sensibilità che dimostrano nei confronti di particolari ligandi. Le seguenti varianti sono particolarmente diffuse nel sistema nervoso. (1) Il canale ad attivazione lenta, descritto da Hodgkin e Huxley, detto anche *a rettificazione ritardata*. (2) Un *canale K^+ attivato dal calcio*, che viene attivato dai Ca^{2+} intracellulari ma la cui sensibilità verso i Ca^{2+} è incrementata dalla depolarizzazione. È quindi necessario sia un aumento della concentrazione interna dei Ca^{2+} (mediata da canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti) che una depolarizzazione perché questo canale raggiunga la massima probabilità di apertura. (3) Il *canale K^+ di tipo A* che è attivato dalla depolarizzazione con una rapidità pressoché uguale a quella con cui viene attivato il canale Na^+ e che si inattiva altrettanto rapidamente se la depolarizzazione si prolunga nel tempo. (4) Il *canale K^+ di tipo M* che si attiva molto lentamente in seguito a piccole depolarizzazioni intorno al potenziale di riposo. Una peculiarità del canale di tipo M è che esso può anche venir chiuso da un neurotrasmettitore come l'acetilcolina (ACh).

Analogamente, vi sono almeno cinque sottotipi di canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti e altri due o più tipi di canali Na^+ voltaggio-dipendenti. Inoltre, ciascuno di questi sottotipi possiede parecchie isoforme strutturalmente e funzionalmente diverse.

L'assone del Calamaro può dare origine a un potenziale d'azione pur possedendo solo due tipi di canali voltaggio-dipendenti. Ci si può domandare allora a quale scopo servano tanti diversi tipi di canali ionici nel sistema nervoso. La risposta a questo interrogativo è che un neurone che possegga una vasta gamma di canali voltaggio-dipendenti possiede anche una capacità di analisi delle informazioni molto maggiore e complessa di quella di un neurone dotato di due soli tipi di canali. Nei prossimi capoversi verranno descritte alcune modalità mediante le quali questo grande corredo di canali ionici riesce ad influenzare le funzioni del neurone.

I meccanismi d'accesso dei canali ionici voltaggio-dipendenti sono sotto il controllo di diversi fattori citoplasmatici

Nei neuroni, l'apertura e la chiusura di alcuni canali ionici voltaggio-dipendenti viene modulata da fattori citoplasmatici che rendono più flessibile l'eccitabilità dei neuroni stessi. Modificazioni a carico di questi fattori citoplasmatici modulatori possono nascere sia come conseguenza delle normali attività intrinseche del neurone che da influenze esercitate da altri neuroni.

Il flusso delle correnti ioniche attraverso i canali della membrana, nel corso di un potenziale d'azione, non comporta, di regola, variazioni apprezzabili delle concentrazioni intracellulari della maggior parte delle specie ioniche. Una importante eccezione a questa regola è rappresentata dai Ca^{2+}. Le variazioni della concentrazione intracellulare dei Ca^{2+}, infatti, possono esercitare notevoli influenze modulatorie sull'apertura e la chiusura di diversi canali ionici. La concentrazione dei Ca^{2+} liberi nel citoplasma di una cellula a riposo è estremamente bassa, dell'ordine di 10^{-7} M, e cioè di diversi ordini di grandezza inferiore a quella della concentrazione esterna dei Ca^{2+}. Perciò, la concentrazione intracellulare dei Ca^{2+} può aumentare in maniera significativa per effetto dei flussi di corrente entrante che passano attraverso i canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti della membrana.

Un aumento transitorio della concentrazione degli ioni Ca^{2+} in vicinanza della superficie interna della membrana può avere numerosi effetti. Aumenta, per esempio, la probabilità di apertura dei canali K^+ Ca^{2+}-attivati. Anche alcuni tipi di canali Ca^{2+} sono sensibili ai livelli intracellulari di Ca^{2+} e vengono inattivati se i Ca^{2+} che entrano nella cellula si legano a livello della loro superficie interna. In altri tipi di canali, l'ingresso dei Ca^{2+} attiva una protein-fosfatasi Ca^{2+}-sensibile, la calcineurina, che defosforila i canali, inattivandoli (vedi Figura 6.7C).

Perciò, in alcuni tipi di neuroni l'ingresso di Ca^{2+} nel corso di un potenziale d'azione può esercitare due effetti opposti: (1) le cariche positive che questi ioni trasportano all'interno della cellula danno un contributo alla depolarizzazione di carattere rigenerativo, mentre (2) l'aumento della concentrazione intracellulare dei Ca^{2+} determina sia l'apertura di un maggior numero di canali K^+ che la chiusura di altri canali Ca^{2+}. Per effetto dell'apertura di nuovi canali K^+ e della chiusura di canali Ca^{2+}, la corrente ionica uscente aumenta, quella entrante diminuisce e la cellula tende a ripolarizzarsi per l'aumento dell'efflusso netto di cariche positive. In definitiva, l'ingresso dei Ca^{2+} attraverso i canali ionici Ca^{2+} voltaggio-dipendenti ha un carattere autolimitante in quanto innesca due processi che tendono ad assistere il processo di ripolarizzazione della cellula: un aumento dell'efflusso di K^+ e una diminuzione dell'ingresso di Ca^{2+}.

Il ruolo del calcio come modulatore dell'accesso dei canali ionici costituisce l'esempio più semplice dell'attività di una nutrita famiglia di sistemi di secondo messaggero che controllano le funzioni dei canali ionici. Infatti, l'accesso dei canali ionici viene anche modulato dalla variazione indotta dall'attività sinaptica di altri neuroni, dei livelli di concentrazione citoplasmatica di una varietà di piccole molecole organiche che fungono da secondi messaggeri. Le proprietà di accesso di molti canali voltaggio-dipendenti direttamente coinvolti nella genesi dei potenziali d'azione possono infatti cambiare radicalmente se il loro stato di fosforilazione vien fatto variare da protein-chinasi (p. es., la protein-chinasi AMPc-dipendente), la cui attività è sotto il controllo delle modificazioni di concentrazione di secondi messaggeri indotte dall'attività sinaptica (p. es., l'AMPc). Nel corso di questo libro avremo occasione di sottolineare a più riprese, e in contesti diversi, l'importanza dei Ca^{2+} e di altri secondi messaggeri nel controllo dell'attività neuronale.

Il livello di eccitabilità può essere diverso da una zona all'altra dello stesso neurone

Le diverse zone del neurone partecipano alla genesi dei segnali elettrici eseguendo compiti diversi. L'assone, ad esempio, è specializzato nel trasmettere fedelmente i segnali su lunghe distanze e pertanto esso funziona come una linea di raccordo relativamente semplice. La zona d'ingresso, la zona integrativa e quella d'uscita del neurone, al contrario, compiono, in generale, analisi assai più complesse sulle informazioni che ricevono prima di trasmetterle oltre (v. Figura 2.8). Il particolare compito che le diverse parti del neurone svolgono, in ordine alla genesi ed all'analisi dei segnali nervosi, dipende dal corredo di canali ionici che esse esprimono.

In molti tipi di neuroni i dendriti possegono canali ionici voltaggio-dipendenti, in particolare canali K^+ e Ca^{2+} e, in alcuni casi, anche canali Na^+. Una volta attivati, questi canali modificano la conduzione elettrotonica passiva dei potenziali sinaptici. In alcuni neuroni i potenziali d'azione si propagano in senso retrogrado dalla zona d'innesco, dove prendono inizio, verso i dendriti influenzando in tal modo i processi di integrazione sinaptica che vi si svolgono. In altri neuroni ancora, la densità dei canali dendritici voltaggio-dipendenti può essere tanto elevata da consentire la propagazione ortodromica di un impulso dendritico al soma cellulare e al cono d'emergenza dell'assone.

La soglia necessaria per la genesi di un potenziale d'azione raggiunge il suo livello più basso a livello della zona d'innesco del neurone, soprattutto perché la densità dei canali Na^+ voltaggio-dipendenti è particolarmente elevata in questa sede. In generale, inoltre, la zona d'innesco è ricca di canali voltaggio-dipendenti particolarmente sensibili alle piccole deviazioni del potenziale di riposo. Questi canali rivestono notevole importanza nel determinare se uno stimolo sinaptico sarà in grado di portare il potenziale di riposo a livello della soglia necessaria perché abbia origine un potenziale d'azione. Essi

 ISBN 88-408-1256-3

appaiono, pertanto, particolarmente cruciali nel processo di trasformazione delle piccole e graduali variazioni di segnali analogici, come i potenziali sinaptici o i potenziali di recettore, in raffiche ben scandite nel tempo di segnali digitalici come il potenziale d'azione. Sono esempi di questi canali quelli di tipo M e alcuni canali K^+ di tipo A, i canali attivati dall'iperpolarizzazione di tipo h e un tipo di canali Ca^{2+} attivati a basso voltaggio (vedi oltre).

La conduzione del potenziale d'azione lungo l'assone viene mediata soprattutto da canali voltaggio-dipendenti Na^+ e K^+ che funzionano approssimativamente come quelli dell'assone del Calamaro. Negli assoni mielinici, a livello dei nodi di Ranvier, la ripolarizzazione del potenziale d'azione è piuttosto semplice; essa viene promossa dalla rapida inattivazione dei canali Na^+ nonché dalla presenza di una corrente di fondo uscente particolarmente intensa. Nella membrana dei nodi i canali K^+ voltaggio-dipendenti non hanno un ruolo particolarmente importante.

Le terminazioni nervose delle sinapsi chimiche posseggono, in generale, un'elevata densità di canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti. L'arrivo di un potenziale d'azione nella terminazione fa aprire questi canali determinando un ingresso di Ca^{2+} che, a sua volta, innesca il processo di liberazione del neurotrasmettitore.

Le proprietà eccitabili variano da un tipo di neurone all'altro

La capacità di analisi di un circuito nervoso viene esaltata se i neuroni che lo compongono posseggono un largo spettro di proprietà funzionali diverse. In tal caso, infatti, ogni singolo compito analitico che il circuito deve eseguire potrà venir assegnato a quelle cellule che presentano le proprietà dinamiche più consone per il compito stesso. Pertanto, sebbene la funzione di ciascun neurone sia in gran parte dovuta alle relazioni anatomiche che esso intrattiene con gli altri neuroni (e cioè quale è il suo ingresso sinaptico e quale la sua proiezione di uscita), anche le sue proprietà biofisiche hanno un ruolo cruciale.

Il modo con cui ciascun neurone risponde a un certo segnale di ingresso sinaptico dipende dalle proporzioni dei diversi tipi di canali voltaggio-dipendenti che esso possiede nella zona integrativa e in quella d'innesco. Cellule caratterizzate da tipi di canali diversi rispondono in modo diverso ad un ingresso eccitatorio costante. Alcune cellule rispondono con un solo potenziale d'azione, altre con una scarica di potenziali di frequenza costante ed altre ancora con un treno d'impulsi che può aumentare o diminuire di frequenza. Alcuni neuroni sono dotati perfino di attività spontanea, in assenza di qualunque stimolo esterno, per via della presenza di canali di tipo h capaci di dare origine a correnti pacemaker endogene (Figura 9.11).

In alcuni neuroni, anche piccole variazioni di intensità dell'eccitamento sinaptico determinano notevoli aumenti della frequenza di scarica, mentre in altri la frequenza di scarica si modifica soltanto se l'afflusso degli impulsi sinaptici va incontro a variazioni notevoli. In molti neuroni una iperpolarizzazione sinaptica costante rende la cellula meno sensibile agli stimoli eccitatori in quanto riduce l'inattivazione che i canali K^+ di tipo A presentano a riposo. In altri neuroni una analoga iperpolarizzazione rende le cellule *più* eccitabili perché elimina invece l'inattivazione di particolari tipi di canali Ca^{2+}. In molti casi, le proprietà di scarica di un neurone vengono modulate da modificazioni delle proprietà dei canali ionici voltaggio-dipendenti indotte da secondi messaggeri (Figura 9-11).

Le proprietà funzionali dei canali voltaggio-dipendenti possono venir messe in relazione con la loro struttura molecolare

Le equazioni empiriche di Hodgkin e Huxley prevedono con precisione il modo con cui i flussi ionici che attraversano i canali Na^+ e K^+ generano il potenziale d'azione. Tuttavia, la rappresentazione che esse danno del processo di eccitamento riguarda principalmente le variazioni della conduttanza di membrana e i flussi di corrente, mentre non dà alcuna informazione sulle caratteristiche molecolari dei canali di conduttanza voltaggio-dipendenti e sui meccanismi con cui essi vengono attivati. Fortunatamente, recenti progressi tecnici, come quelli descritti nel Capitolo 6, hanno reso possibile oggi l'analisi dettagliata della struttura e della funzione dei canali voltaggio-dipendenti per gli Na^+, i K^+ e i Ca^{2+} a livello molecolare.

Uno dei primi indizi sul fatto che i canali Na^+ sono strutture fisicamente definite è derivato da ricerche che si proponevano di misurare il legame della tetrodotossina marcata alle membrane nervose. La densità dei canali Na^+ voltaggio-dipendenti dei diversi tronchi nervosi venne stimata determinando la quantità totale di tetrodotossina tritiata che si legava alle membrane dopo saturazione completa dei siti leganti specifici della fibra nervosa. Negli assoni amielinici, la densità di questi canali è particolarmente bassa variando, da un neurone all'altro, da 35 a 500 canali Na^+ per micron quadro di membrana assonale. Negli assoni mielinici, dove i canali Na^+ si concentrano a livello dei nodi di Ranvier, la densità è molto più elevata e si aggira intorno ai 1000-2000 canali per micron quadro di superficie di membrana nodale. Quanto maggiore è la densità dei canali Na^+ nella membrana di un assone tanto maggiore è la velocità con la quale esso è in grado di condurre potenziali d'azione. Una maggior densità di canali Na^+ fa aumentare la corrente che passa attraverso la parte già attivata della membrana e lungo il filamento assile della fibra, permettendo in tal modo una scarica più rapida della capacità dei segmenti di membrana posti a valle e ancora a riposo (v. Figura 8.6).

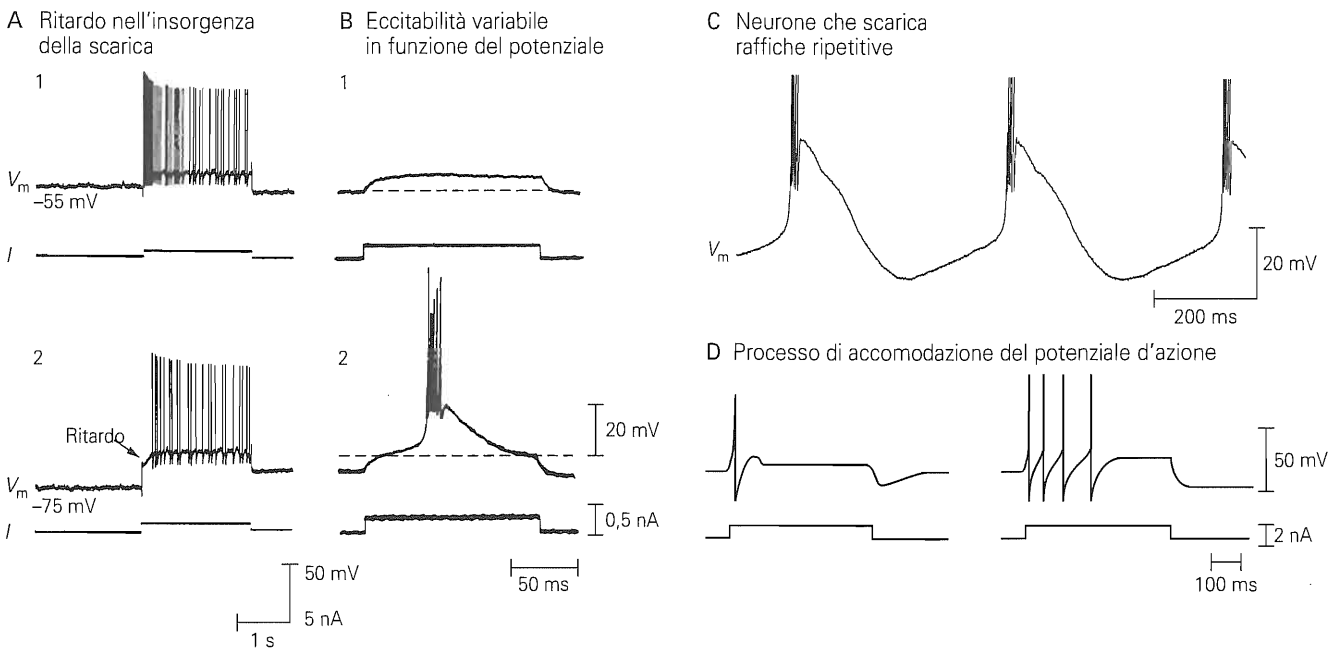


Figura 9.11 Le caratteristiche della frequenza di scarica sono molto variabili da un neurone all'altro in quanto ciascun neurone possiede un diverso corredo di canali ionici voltaggio-dipendenti.
A. L'iniezione di un impulso di corrente depolarizzante in un neurone del nucleo del tratto solitario evoca, normalmente, la comparsa immediata di una raffica di potenziali d'azione (1). Se prima dell'impulso la cellula viene iperpolarizzata, il treno d'impulsi compare con un certo ritardo rispetto all'iniezione dell'impulso di corrente depolarizzante (2). Il ritardo è dovuto alla presenza di canali K^+ di tipo A che vengono attivati dall'impulso sinaptico depolarizzante. L'apertura di questi canali genera una corrente K^+ uscente che allontana transitoriamente V_m dalla soglia. In generale, al potenziale di riposo (–55 mV) questi canali sono inattivati ma un'iperpolarizzazione di una certa durata li toglie dallo stato di inattivazione e permette la loro attivazione da parte di una successiva depolarizzazione. (Da Dekin e Getting, 1987.)
B. Se si inietta un piccolo impulso di corrente depolarizzante in un neurone talamico a riposo, si osserva soltanto una depolarizzazione elettrotonica sotto soglia (1). Se la stessa cellula viene prima mantenuta in uno stato di iperpolarizzazione, lo stesso impulso di corrente determina la comparsa di una raffica di potenziali d'azione (2). In queste condizioni, l'efficacia dell'impulso di corrente diviene maggiore in quanto l'iperpolarizzazione toglie dallo stato di inattivazione un particolare tipo di canale Ca^{2+} voltaggio-dipendente. La linea tratteggiata indica il livello del potenziale di riposo. (Da Llinás e Jahnsen, 1982.)
I risultati esposti in A e B dimostrano che una iperpolarizzazione mantenuta per un certo tempo, del tipo di quella che potrebbe venir indotta in un neurone da afferenze sinaptiche inibitorie, può influenzare notevolmente il carattere delle scariche di potenziali d'azione che si generano nelle cellule nervose.
C. In assenza di qualsiasi afferenza sinaptica, i neuroni dei nuclei di proiezione talamocorticale possono scaricare spontaneamente brevi raffiche di potenziali d'azione che si succedono ritmicamente nel tempo. Queste raffiche di origine endogena sono prodotte da flussi di corrente che passano attraverso due tipi di canali voltaggio-dipendenti. La depolarizzazione graduale che genera la scarica di impulsi è dovuta a una corrente entrante che passa attraverso canali di tipo h la cui porta di attivazione possiede la proprietà inconsueta di aprirsi in risposta a impulsi di corrente iperpolarizzante. La raffica di impulsi è dovuta, invece, a una corrente entrante che passa attraverso canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti in grado di attivarsi a livelli relativamente bassi di depolarizzazione. L'ingresso di Ca^{2+} genera una depolarizzazione sufficiente a far raggiungere la soglia ed a pilotare un treno di potenziali d'azione Na^+-dipendenti. La notevole depolarizzazione prodotta da questa raffica di impulsi fa chiudere i canali di tipo h e inattiva ancora una volta i canali Ca^{2+} dando origine ad una nuova iperpolarizzazione. Tale iperpolarizzazione, infine, riapre i canali di tipo h dando inizio a un ciclo successivo del ritmo. (Da McCormick e Huguenard, 1992.)
D. Le proprietà di scarica dei neuroni simpatici dei gangli del sistema autonomo sono regolate da un neurotrasmettitore. In generale, una depolarizzazione protratta dà origine ad un solo potenziale d'azione. Ciò accade in quanto la depolarizzazione attiva una corrente K^+ che si attiva lentamente, detta corrente M. La lenta cinetica di attivazione di questi canali fa sì che la cellula possa dare origine ad un solo potenziale d'azione prima che la fuoriuscita di K^+ attraverso i canali M non riporti il potenziale di membrana verso valori più negativi impedendo la genesi di ulteriori potenziali d'azione (questo processo vien detto di *accomodazione*). Il neurotrasmettitore acetilcolina (ACh) chiude i canali di tipo M consentendo alla cellula di scaricare numerosi potenziali d'azione in risposta allo stesso stimolo. (Da Jones e Adams, 1987.)

I canali voltaggio-dipendenti si aprono in maniera di tutto-o-nulla

Negli esperimenti di blocco del voltaggio, non è possibile misurare la corrente che passa per un solo canale, per due ragioni. Anzitutto, il blocco del voltaggio interessa una zona estesa della membrana nella quale si aprono e si chiudono a caso migliaia di canali. In secondo luogo, il rumore di fondo determinato dal flusso di corrente attraverso i canali passivi della membrana è molto maggiore del segnale dovuto al flusso della corrente attraverso un unico canale. Entrambi questi problemi sono stati risolti isolando elettricamente un piccolissimo tratto di membrana mediante la tecnica del patch-clamp (v. Scheda 6.1).

Gli esperimenti di patch-clamp hanno dimostrato che, in generale, i canali voltaggio-dipendenti hanno due stati di conduttanza: aperto o chiuso. Ogni canale si apre in maniera di tutto-o-nulla e, quando è aperto, dà origine ad un impulso di corrente di durata variabile ma di intensità costante (Figura 9.12). In generale, nello stato

 ISBN 88-408-1256-3

aperto la conduttanza di un singolo canale voltaggio-dipendente Na^+, K^+ e Ca^{2+} varia fra 1 e 20 pS, a seconda del canale considerato. Raramente si possono osservare, tuttavia, conduttanze molto più elevate, come è il caso di una classe di canali K^+ Ca^{2+}-attivati che può arrivare ad avere una conduttanza che si aggira sui 200 pS.

L'apertura dei canali voltaggio-dipendenti per il sodio è regolata da una ridistribuzione delle cariche presenti all'interno dei canali stessi

Nei loro classici studi sull'assone del Calamaro, Hodgkin e Huxley avevano ipotizzato che i canali voltaggio-dipendenti fossero dotati di una carica elettrica netta, la *carica d'accesso*, situata in qualche parte della loro parete. Essi postularono che una variazione del potenziale di membrana facesse spostare nel piano della membrana la struttura portatrice della carica, determinando una modificazione della conformazione del canale in grado di provocare l'apertura o la chiusura del canale stesso. Hodgkin e Huxley predissero, inoltre, che sarebbe stato possibile misurare la corrente originata da un tale movimento di cariche. Per esempio, quando la membrana si depolarizza, dovrebbe aver luogo uno spostamento di cariche positive da una zona vicina alla superficie interna della membrana a un'altra vicina alla superficie esterna, per via della loro interazione con il campo elettrico della membrana. Un tale spostamento di cariche positive tenderebbe a ridurre il numero totale delle cariche separate ai capi della membrana e dovrebbe perciò iperpolarizzare la membrana stessa. Di conseguenza, nel corso di un esperimento di blocco del voltaggio, il circuito di controllo, per mantenere costante il potenziale di membrana, dovrebbe erogare un ulteriore piccolo impulso di corrente capacitiva uscente, o *corrente d'accesso*. Mediante l'uso di tecniche particolarmente sensibili, tali correnti d'accesso sono state osservate; esse compaiono all'inizio e alla fine di un impulso depolarizzante erogato dal circuito di blocco del voltaggio, prima dell'apertura o della chiusura dei canali Na^+ (Figura 9.13).

L'analisi delle correnti d'accesso ha messo in evidenza che attivazione ed inattivazione dei canali Na^+ sono processi accoppiati. Quando si applicano brevi impulsi depolarizzanti, all'inizio dell'impulso si ha uno spostamento netto delle cariche d'accesso verso l'esterno della membrana, che viene controbilanciato da un movimento di cariche verso l'interno alla fine della depolarizzazione. Tuttavia, se l'impulso ha una durata sufficientemente lunga da dar luogo all'inattivazione dei canali Na^+, il ritorno delle cariche verso l'interno della membrana, al termine dell'impulso, appare ritardato. Le cariche d'accesso sembrano arrestarsi temporaneamente e ridivengono libere di ritornare all'interno della membrana solo dopo che i canali Na^+ sono usciti dallo stato di inattivazione. Questa temporanea immobilizzazione delle cariche nella membrana sta ad indicare che la carica d'accesso del canale non può muoversi fintanto che il canale è in stato di inattivazione, vale a dire finché la struttura inattivante rimane chiusa (v. Figura 9.9).

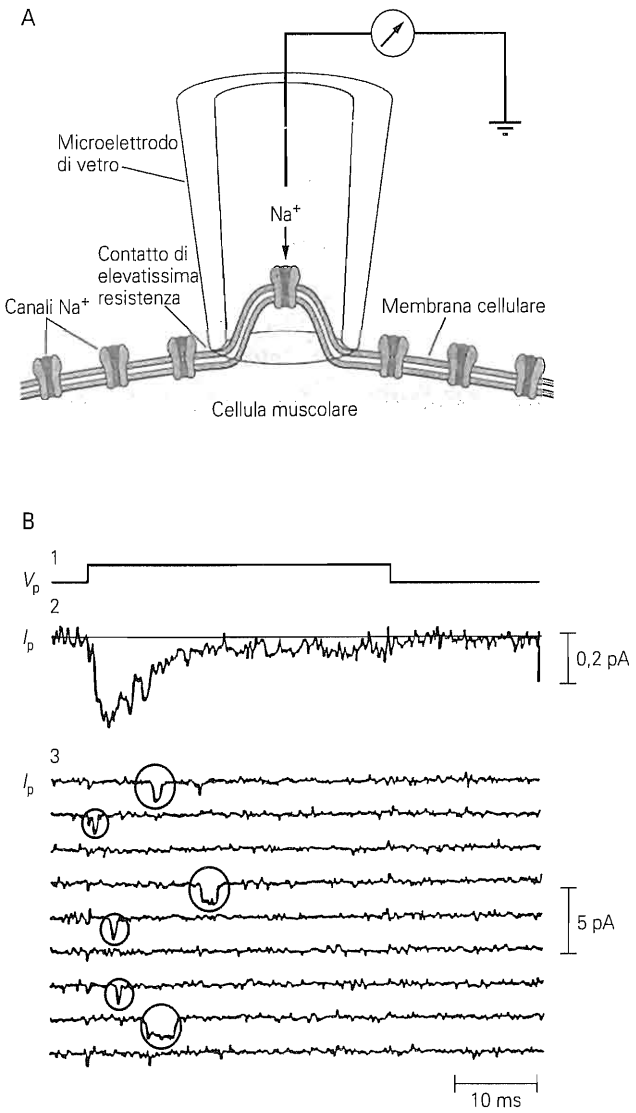


Figura 9.12 I singoli canali voltaggio-dipendenti si aprono in maniera di tutto-o-nulla.
A. Un piccolo tratto di membrana, nel quale è presente un solo canale Na^+ voltaggio-dipendente, viene isolato dal resto della cellula mediante un elettrodo da *patch-clamp*. La corrente Na^+ che entra attraverso questo canale viene registrata da un registratore di corrente connesso all'elettrodo da patch. B. Registrazioni della corrente di singoli canali Na^+ di cellule muscolari di Ratto in coltura. 1. Andamento temporale di un impulso depolarizzante a gradino di 10 mV applicato ai capi del tratto di membrana in esame (V_p = differenza di potenziale ai capi del tratto di membrana). 2. Sommatoria della corrente entrante dei canali Na^+ presenti nel tratto di membrana in esame ottenuta nel corso di 300 scansioni successive (I_p = corrente del tratto di membrana in esame). Il tracciato è stato ottenuto dopo blocco dei canali K^+ con tetraetilammonio e sottraendo elettronicamente l'intensità della corrente capacitiva. 3. Registrazioni di nove scansioni, di un gruppo di 300 eseguite in totale, che mostrano l'apertura di sei singoli canali Na^+ (cerchi). Questi tracciati dimostrano che la corrente totale ottenuta in una registrazione convenzionale di blocco del voltaggio (v. Figura 9.3C) è interamente giustificata dall'apertura e chiusura, con meccanismo di tutto-o-nulla, dei singoli canali Na^+ presenti nella membrana. (Da Sigworth e Neher, 1980.)

Per spiegare tale fenomeno, Clay Armstrong e Francisco Bezanilla hanno emesso l'ipotesi che l'inattivazione

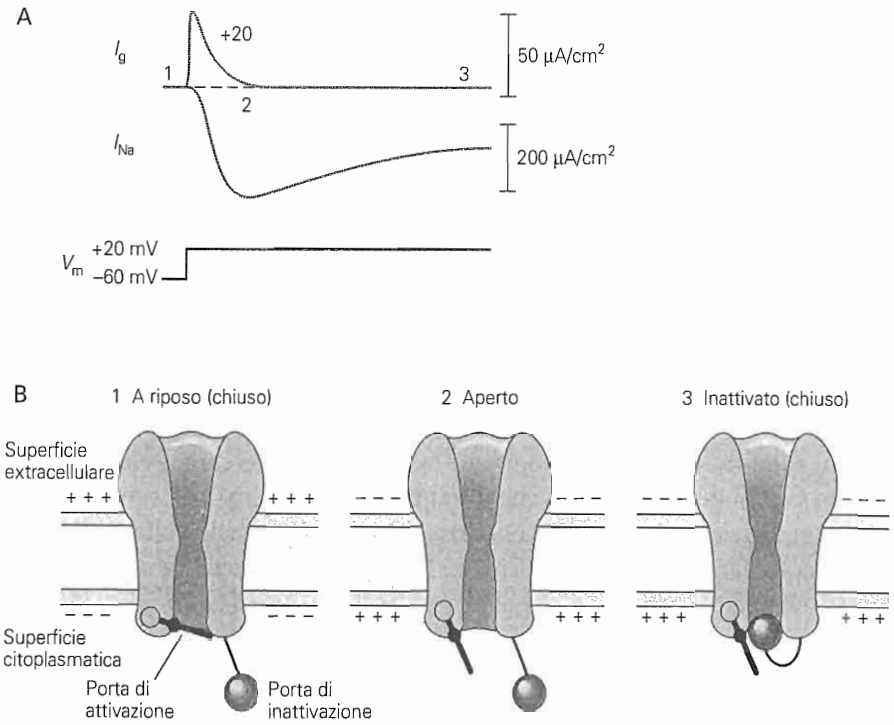


Figura 9.13 Le correnti d'accesso sono una misura diretta delle variazioni nella distribuzione delle cariche che si associa all'attivazione dei canali Na^+. A. Quando la membrana viene depolarizzata, la corrente Na^+ (I_{Na}) prima si attiva e poi si inattiva. L'attivazione della corrente Na^+ è preceduta da una fugace corrente d'accesso uscente (I_g), che è il corrispettivo del fatto che all'apertura della porta di attivazione si associa un movimento verso l'esterno di cariche positive appartenenti alla proteina del canale. Per mettere in evidenza questa piccola corrente d'accesso è necessario bloccare le correnti ioniche che passano attraverso i canali Na^+ e K^+ e sottrarre matematicamente la corrente capacitiva dovuta alle cariche che vanno a caricare il doppio strato lipidico della membrana.
B. Rappresentazione della posizione delle porte d'attivazione e di inattivazione nel canale a riposo (1), quando il canale Na^+ si è aperto (2) e quando il canale si è inattivato (3). Le correnti d'accesso sono dovute al movimento delle cariche positive della porta di attivazione nel campo elettrico della membrana.

dei canali Na^+ abbia luogo quando il canale aperto (attivato) viene bloccato da una struttura vincolata (pensiamo, per esempio, ad una palla legata a una catena) in modo tale da impedire la chiusura della porta d'accesso. In favore di quest'ipotesi sta l'osservazione che esponendo la superficie interna della membrana all'attività di enzimi proteolitici, l'inattivazione scompare ed i canali Na^+ rimangono aperti anche durante depolarizzazioni protratte, probabilmente in quanto gli enzimi rimuovono la "palla" inattivante.

La selettività del canale voltaggio-dipendente per il sodio dipende dalle dimensioni, dalla carica e dall'energia di idratazione di questo ione

Dopo l'apertura della via d'accesso al canale Na^+, in che modo le proteine del canale riescono a distinguere gli Na^+ dagli altri ioni? La selettività del canale Na^+ viene valutata misurandone la permeabilità relativa nei confronti di numerosi tipi di cationi organici e inorganici, diversi per dimensioni e per capacità di formare legami con l'idrogeno. Come abbiamo appreso nel Capitolo 6, il canale si comporta come se possedesse una specie di filtro, o sito di riconoscimento, che agisce come un filtro molecolare capace di selezionare i diversi ioni soprattutto in base alle loro dimensioni (v. Figura 6.3). La relativa facilità con cui riescono a passare attraverso il canale ioni che formano facilmente legami con l'idrogeno ha indotto ad ipotizzare che la parete interna del canale proteico sia in parte costituita da aminoacidi polarizzati o caricati negativamente che possono sostituirsi all'acqua di idratazione. Quando si riduce il pH del liquido extracellulare, la conduttanza dei canali allo stato aperto si riduce gradualmente in accordo con la curva di titolazione dei principali residui di aminoacidi carbossilici caricati negativamente.

Si ritiene che il filtro di selettività del canale Na^+ sia costituito da quattro tratti intramembranosi di molecola (il dominio P) di identica struttura (vedi in seguito). In due di questi tratti, e in punti equivalenti, è presente il residuo di un acido glutammico. Nei punti equivalenti degli altri due tratti sono presenti residui rispettivamente di lisina e di alanina. Il canale selezionerebbe gli ioni Na^+ in base ai seguenti meccanismi. I gruppi carbossilici caricati negativamente dell'acido glutammico, che sono localizzati a livello dell'apertura esterna del poro, effettuano il primo passaggio di selezione attraendo i cationi e respingendo gli anioni. I cationi incontrano quindi una strettoia del poro di forma rettangolare che costituisce il filtro di selettività ed avrebbe dimensioni di $0,3 \times 0,5$ nm. Tale sezione trasversa è appena sufficiente per far passare uno ione Na^+ in rapporto con una molecola d'acqua. I cationi di diametro maggiore sono troppo grandi per passare attraverso il poro, mentre quelli più piccoli di queste dimensioni critiche possono passare attraverso il canale, ma solo dopo aver perduto la maggior parte dell'acqua di idratazione dalla quale sono normalmente circondati quando sono liberi in soluzione.

I gruppi carbossilici negativi e altri atomi di ossigeno che stanno lungo le pareti del canale possono sostituirsi a quest'acqua di idratazione, ma l'efficacia di tale sostituzione è diversa a seconda della specie ionica considerata. Quanto maggiore è l'efficacia di questa sostituzione, tanto più facilmente gli ioni passano attraverso il canale Na^+. Il canale Na^+ non lascia passare i K^+ soprattutto perché essi non possono interagire in maniera efficiente con i gruppi carbossilici caricati negativamente, per via delle

 ISBN 88-408-1256-3

loro maggiori dimensioni. Anche i residui di lisina e di alanina contribuiscono a rendere selettivo il canale. Se si sostituiscono i residui di questi aminoacidi con residui di acido glutammico, mediante processi di mutagenesi mirata, il canale Na^+ funziona come se fosse un canale Ca^{2+}! (Il meccanismo di selettività dei K^+ è stato trattato nel Capitolo 6.)

I canali voltaggio-dipendenti per il potassio, il sodio e il calcio derivano tutti da un unico gene ancestrale

L'osservazione che cambiando il residuo di due aminoacidi il canale Na^+ si comporta come un canale Ca^{2+} suggerisce che i canali Na^+ e Ca^{2+} siano strettamente correlati. Una serie di approfonditi studi di biologia molecolare ha messo in evidenza che i canali ionici per i K^+, Na^+ e Ca^{2+} hanno in comune parecchi tratti di molecola funzionalmente importanti e sono, in effetti, del tutto simili. In realtà vi sono oggi prove sostanziali, derivate da ricerche condotte su batteri, piante ed animali, sia invertebrati che vertebrati, che la maggior parte dei canali cationici voltaggio-dipendenti derivano da un unico canale ancestrale comune, forse un canale K^+, che può venir fatto risalire a un organismo unicellulare vissuto più di 1,4 miliardi di anni fa, ancor prima che l'evoluzione separasse il regno vegetale da quello animale. Le sequenze aminoacidiche che si sono conservate attraverso l'evoluzione naturale ci hanno permesso di identificare i tratti di molecola dei canali cationici odierni che appaiono funzionalmente importanti.

Gli studi di biologia molecolare dei canali cationici voltaggio-dipendenti ebbero inizio con la caratterizzazione delle molecole che costituiscono il canale Na^+. Sono state isolate tre subunità: una grande glicoproteina (α) e due polipeptidi più piccoli ($\beta 1$ e $\beta 2$). La subunità α sembra avere una diffusione ubiquitaria e, una volta inserita in una membrana artificiale costituita da un doppio strato lipidico, dimostra di possedere le proprietà fondamentali del canale Na^+. Si pensa perciò che la subunità α formi il poro acquoso del canale. Le due subunità più piccole hanno una presenza variabile nelle diverse parti del sistema nervoso e si pensa che abbiano la funzione di regolare diversi aspetti della funzione delle subunità α.

L'esame della sequenza aminoacidica codificata dal gene clonato della subunità α del canale Na^+ ha messo in evidenza due caratteristiche fondamentali della sua struttura. Anzitutto, la subunità α è costituita da quattro sequenze ripetute, interne alla membrana (sequenze I-IV) di una catena polipeptidica che comprende all'incirca 150 aminoacidi e che, salvo poche varianti, è identica. Ciascuna di queste quattro sequenze ripetute possiede sei tratti intramembranosi idrofobici (S1-S6) che hanno sostanzialmente la struttura di una α-elica. Un settimo tratto, anch'esso idrofobico (il segmento P), che connette i tratti S5 e S6, sembra formare un'ansa che si approfonda nella membrana e ne fuoriesce senza attraversarla da parte a parte (Figura 9.14). Si ritiene che le quattro diverse sequenze ripetute siano disposte in maniera approssimativamente simmetrica e che il dominio P e una parte dei tratti di catena che attraversano interamente la membrana formino la parete del poro acquoso (Figura 9.15).

La seconda particolarità strutturale del canale Na^+, messa in evidenza dall'analisi delle sequenze aminoacidiche, risiede nel fatto che uno dei sei segmenti che si ritiene attraversino tutta la membrana, il tratto S4, è molto simile nei canali Na^+ di molte specie diverse. L'elevato grado di conservazione di questo tratto di molecola è in favore dell'ipotesi che esso svolga un ruolo particolarmente importante nella funzione del canale Na^+. Va notato inoltre che il tratto S4 ha caratteristiche simili a quelle delle regioni corrispondenti dei canali voltaggio-dipendenti per i Ca^{2+} e i K^+ (Figura 9.14), mentre manca nei canali K^+ che non vengono attivati dal voltaggio (vedi di seguito). Pertanto, il dominio S4 potrebbe rappresentare il sensore del voltaggio, cioè quella parte della proteina che opera la trasduzione delle variazioni del potenziale di membrana in variazioni delle condizioni di pervietà dei canali, aprendone la via di accesso. Questa ipotesi è suffragata dall'osservazione che il dominio S4 contiene uno spettro aminoacidico particolare. Infatti, lungo il decorso dell'α-elica S4 ogni tre aminoacidi è presente un residuo caricato positivamente (lisina o arginina) mentre gli aminoacidi compresi fra questi residui sono idrofobi. Una conformazione così ricca di cariche ha perciò molte probabilità di essere particolarmente sensibile alle variazioni del campo elettrico che si stabiliscono ai capi della membrana. Esperimenti di mutagenesi mirata hanno dimostrato che se si riduce la carica positiva netta in uno dei tratti S4 del canale, si riduce anche la sensibilità al voltaggio che determina l'attivazione del canale Na^+.

Ricerche sui rapporti struttura-funzione basati su esperimenti di ingegneria genetica della subunità α hanno permesso di formulare un'ipotesi circa il modo con cui le cariche del dominio S4 si spostano attraverso la membrana nel corso dell'attivazione del canale. Secondo tale schema, a riposo, uno dei residui aminoacidici caricati dell'α-elica S4 è completamente nascosto nella profondità della parete del canale e la sua carica è stabilizzata dall'interazione con un residuo aminoacidico caricato negativamente e situato in uno degli altri segmenti intramembranari del canale (Figura 9.16). Le altre cariche positive sono situate su domini dell'α-elica S4 che si trova in una lacuna acquosa della parete, in continuità con il citoplasma. Quando la membrana si depolarizza, la variazione delle forze elettrostatiche farebbe muovere l'elica S4 rispetto al resto della parete del canale spostando alcuni dei residui aminoacidici caricati positivamente verso l'esterno della membrana. Questo movimento si tradurrebbe infine nell'apertura della porta di accesso.

Sono stati clonati altresì i geni che codificano le principali subunità α di parecchi tipi di canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti. Le loro sequenze mettono in evidenza che,

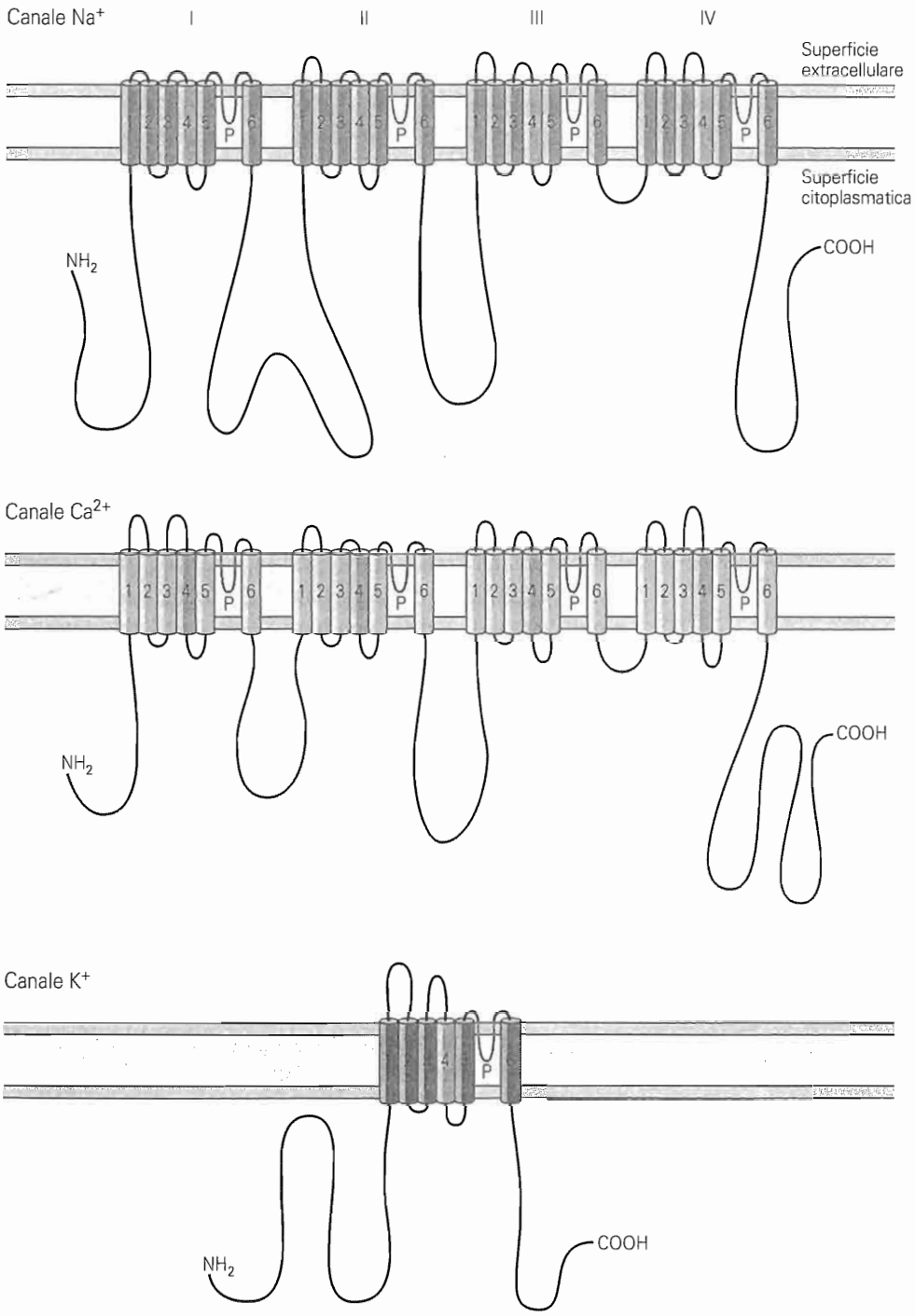


Figura 9.14 Le subunità dei canali Na^+, K^+ e Ca^{2+} voltaggio-dipendenti che formano il poro dei canali stessi sono caratterizzate da numerose replicazioni di un dominio comune. La subunità α dei canali Na^+ e Ca^{2+} è formata da un'unica catena polipeptidica con quattro sequenze ripetute (I-IV) di un comune dominio caratterizzato da sei tratti di catena intrinseci alla membrana con struttura ad α-elica (S1-S6). Una sequenza di aminoacidi, interposta fra le α-eliche 5 e 6, forma la cosiddetta regione P. Questo tratto di catena forma un'ansa che si approfonda e fuoriesce dalla membrana senza attraversarla completamente. Il segmento S4, che in figura è rappresentato in rosso, porta la carica positiva netta del canale. Si ritiene che le quattro repliche della regione P vadano a costituire la maggior parte della parete del poro del canale (Figura 9.15). Il canale K^+, al contrario, possiede un'unica sequenza ripetuta delle sei α-eliche e della regione P. Quattro subunità del canale K^+ si riuniscono per formare un canale completo (v. Figura 6.12). (Modificata, da Catterall, 1988; Stevens, 1991.)

analogamente ai canali Na^+, anche i canali Ca^{2+} posseggono quattro repliche composte da sei tratti di catene idrofobiche e da un'ansa P, strutturalmente omologhe a quelle presenti nei canali Na^+ voltaggio-dipendenti (v. Figura 9.14).

I geni dei canali K^+ contengono una copia sola del dominio che viene replicato quattro volte nei geni che codificano i canali Na^+ e Ca^{2+}. Ciò non ostante, la struttura generale di questi tre tipi di canali appare del tutto simile, in quanto anche per formare un canale K^+ è necessario che quattro subunità α si aggreghino simmetricamente attorno a un poro centrale. È questa impressionante omologia fra i canali voltaggio-dipendenti degli Na^+, Ca^{2+} e K^+ che suggerisce che tutti e tre questi canali discendano dalla stessa famiglia di geni e che si siano evoluti per duplicazione e modificazioni geniche da una struttura ancestrale comune, probabilmente costituita da un canale K^+.

Il meccanismo conservatore con cui l'evoluzione naturale crea nuove entità strutturali o funzionali modificando, rimescolando e ricombinando le sequenze di geni preesistenti, può venir bene illustrato analizzando l'architettura modulare dei diversi membri di quella grande famiglia di geni che comprende i canali voltaggio-dipendenti Na^+, K^+ e Ca^{2+}. Per esempio, la struttura elementare del canale K^+ Ca^{2+}-attivato, quella di un canale di tipo h che viene attivato dall'iperpolarizzazione e da nucleotidi ciclici intracellulari e quella di un canale cationico indipendente dal voltaggio e attivato da nucleotidi ciclici in-

 ISBN 88-408-1256-3

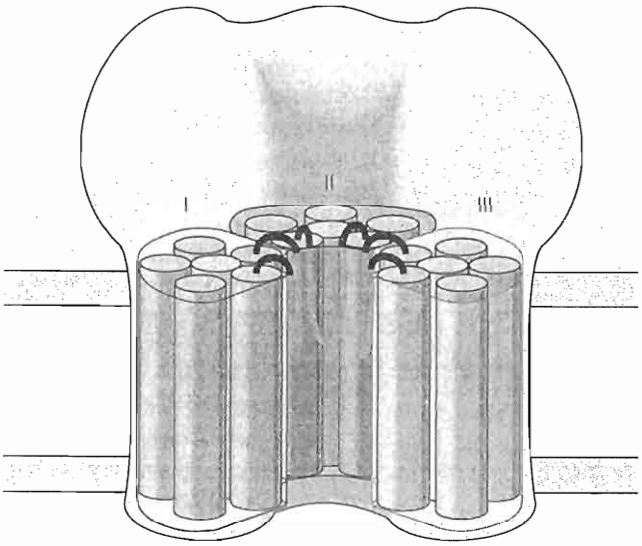


Figura 9.15 Nei canali Na^+ e Ca^{2+} voltaggio-dipendenti i quattro domini della subunità α intrinseci alla membrana formano le pareti del poro. La struttura terziaria che viene proposta nella figura si basa sulle strutture secondarie illustrate nella Figura 9.14. Il poro centrale è circondato dalle quattro replicazioni interne alla membrana (da S1 a S4). (Per maggior chiarezza, nella figura ne sono rappresentati soltanto tre). Ogni quadrante del canale comprende sei cilindri che rappresentano i sei tratti ad α-elica che, secondo il modello, attraversano tutto lo spessore della membrana. Si ritiene che il tratto di catena S4 (in rosso) sia quello interessato nei meccanismi di accesso al canale, in quanto possiede una notevole carica netta. L'ansa sporgente di ogni quadrante rappresenta il segmento della regione P che si approfonda nella membrana e forma il tratto più ristretto della parete del poro.

tracellulari appaiono, a parte qualche modificazione, essenzialmente identiche alla struttura di altri membri di questa grande famiglia di geni (sei α-eliche che attraversano tutta la membrana cellulare e un dominio P). Le differenze funzionali fra questi tipi di canali sono dovute essenzialmente all'addizione di domini regolatori che legano i Ca^{2+} o, rispettivamente, i nucleotidi ciclici al C-terminale della proteina. Come abbiamo già visto nel Capitolo 6, le subunità che compongono il canale K^+ a rettificazione ritardata non sono che versioni separate della struttura fondamentale rappresentata dal dominio P e dai due tratti di catena intrinseca della membrana che lo fiancheggiano. Quattro di queste subunità si combinano poi a formare il canale funzionante (Figura 9.17).

L'architettura modulare di questa grande famiglia di geni può anche venir illustrata confrontando i meccanismi di attivazione e di inattivazione di diversi canali appartenenti a questa stessa famiglia. Il tratto intrinseco alla membrana S4, che si ritiene sia il sensore del voltaggio nei canali appartenenti a questa famiglia, ha una carica netta piuttosto notevole nei canali Na^+, K^+ e Ca^2 che si aprono in risposta ad una depolarizzazione. Al contrario, nei canali attivati da secondi messaggeri, che sono assai poco sensibili al voltaggio, il tratto S4 possiede una carica netta molto minore e nei canali di tipo h taluni residui aminoacidici del tratto S4, che sono assai ben conservati, in altri canali possono mancare del tutto. Per di più, nei canali K^+ a rettificazione entrante che non hanno quasi sensibilità intrinseca al voltaggio, il tratto S4 può mancare del tutto. Questi canali a rettificazione ritardata vengono attivati dagli effetti che l'iperpolarizzazione esercita su particelle bloccanti positive e liberamente diffusibili nel citoplasma. A seconda del tipo di canale, tali particelle bloccanti possono essere Mg^{2+} o diverse poliamine organiche. Questi canali si aprono quando la particella cationica bloccante viene elettrostaticamente spinta fuori dal canale, a potenziali negativi dell'ordine del potenziale di riposo.

Anche l'inattivazione dei canali ionici voltaggio dipendenti può venir mediata da diversi moduli molecolari. Per esempio, l'inattivazione rapida sia del canale K^+ di tipo A che del canale Na^+ voltaggio-dipendente può essere attribuita a una struttura vincolata che si lega alla superficie interna del canale quando si apre la porta di attivazione. Nel canale K^+ di tipo A la struttura bloccante è rappresentata dal tratto citoplasmatico della catena dell'N-terminale della proteina del canale, mentre nei canali Na^+ voltaggio-dipendenti il blocco viene effettuato dal tratto di catena citoplasmatica che connette i domini III e IV della subunità α.

Diverse subunità minori forniscono un contributo alle proprietà funzionali dei canali voltaggio-dipendenti del sodio, del calcio e del potassio

La maggioranza, se non tutti i canali Na^+, K^+ e Ca^{2+} voltaggio-dipendenti posseggono subunità β e, in alcuni casi, anche γ e δ che modulano le proprietà funzionali delle subunità α che formano direttamente il canale. La funzione modulatoria di queste subunità dipende dal tipo di canale e può essere sia citoplasmatica che intrinseca alla membrana. Per esempio, alcune subunità possono migliorare l'accoppiamento con la porta d'accesso di attivazione o di inattivazione. Esse possono spostare altresì l'operatività delle funzioni d'accesso verso ambiti diversi di voltaggio. In alcuni canali K^+ nei quali la subunità α è priva di un elemento inattivante vincolato, l'addizione di un gruppo di subunità β che posseggono all'N-terminale un proprio elemento bloccante vincolato può conferire al canale la proprietà di inattivarsi rapidamente. Al contrario di quanto accade per le subunità α, non esiste alcuna omologia fra le subunità β, γ e δ delle tre principali famiglie di canali voltaggio-dipendenti.

La varietà dei tipi di canali voltaggio-dipendenti è dovuta a numerosi meccanismi genetici

Ogni singola specie ionica può attraversare la membrana passando per canali di tipo diverso, ciascuno dei quali ha proprie caratteristiche cinetiche, particolare sensibilità al voltaggio e differente suscettibilità verso gli elementi modulatori. Tale diversità dei canali voltaggio-dipendenti può venir ascritta ad uno dei seguenti meccanismi genetici: (1) All'interno di ciascuna classe di canali, più di un

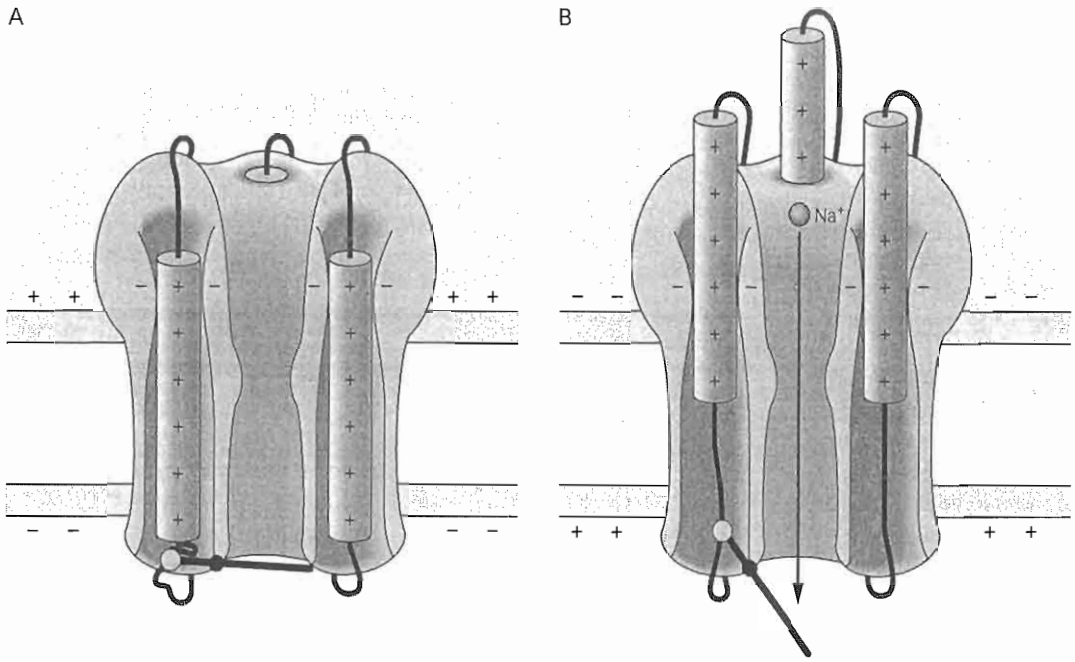


Figura 9.16 Si ritiene che le modalità d'accesso del canale Na^+ dipendano da una ridistribuzione di cariche nella regione S4.
A. A riposo, il campo elettrico che si stabilisce ai capi della membrana è negativo verso l'interno ed orienta perciò l'elica S4, che è caricata positivamente, verso l'interno della membrana. Una delle cariche di questo tratto di elica è stabilizzata tramite un'interazione con una carica negativa situata in un'altra regione del canale. Il resto della regione caricata sta in una cavità idrofila del canale in comunicazione diretta con il citoplasma.
B. Quando la cellula si depolarizza, la modificazione del campo elettrico ai capi della membrana attira la regione S4 verso la superficie esterna della membrana. Questo cambio di configurazione fa aprire la porta di attivazione con un meccanismo non ancora ben chiarito. (Modificata, da Yang e collaboratori, 1996.)

gene può codificare subunità α correlate. (2) Nelle diverse classi di neuroni ciascun prodotto genico può venir rimaneggiato in maniera alternativa dando origine a varianti diverse dell'mRNA che codifica la subunità α. (3) Le quattro subunità α che confluiscono a formare un canale K^+ possono venir codificate da geni diversi. Dopo la traduzione, i prodotti genici si mescolano e si accoppiano in combinazioni diverse, dando origine a sottoclassi diverse di canali etero-multimerici. (4) Una certa subunità α si accoppia con subunità β, γ, o δ diverse formando tipi di canali funzionalmente diversi. (5) La diversità di alcune subunità β è accresciuta o dal rimaneggiamento alternativo del precursore della molecola dell'mRNA o dalla codificazione di varianti diverse di una stessa subunità β elementare da parte di geni diversi. Tutte queste sorgenti di diversità conferiscono al sistema nervoso una vasta gamma di opportunità per diversificare, anche regionalmente, le proprietà funzionali dei singoli neuroni.

Le mutazioni a carico dei canali voltaggio-dipendenti sono alla base di diverse malattie neurologiche specifiche

Sappiamo oggi che numerose malattie neurologiche ereditarie sono determinate da mutazioni dei canali voltaggio-dipendenti. Per esempio, esiste una sindrome nervosa, detta paralisi iperkalemica periodica, nel corso della quale i pazienti vanno incontro alternativamente ad episodi di rigidità muscolare (miotonia) e di debolezza muscolare (paralisi) in risposta all'aumento dei livelli serici di K^+ dopo esercizio muscolare intenso. Ricerche genetiche hanno dimostrato che tale malattia è dovuta ad una mutazione puntiforme della subunità α del gene dei canali Na^+ voltaggio-dipendenti del muscolo scheletrico. Esperimenti di blocco del voltaggio eseguiti su colture di cellule muscolari scheletriche ottenute da biopsie di pazienti affetti da questa malattia hanno dimostrato che i canali Na^+ voltaggio-dipendenti presentano una inattivazione incompleta. Tale alterazione viene aggravata dall'aumento della concentrazione esterna di K^+. Si ritiene che una apertura prolungata di questi canali Na^+ determini la comparsa di scariche ripetitive di potenziali d'azione che provocano la comparsa di rigidità muscolare. Se la frazione dei canali che presentano inattivazione incompleta tende ad aumentare (in risposta al continuo aumento della concentrazione esterna dei K^+), il potenziale di riposo raggiunge un nuovo livello stabile di depolarizzazione (attorno ai –40 mV) al quale la maggioranza dei canali Na^+ è inattivata e la membrana non è più in grado di dare origine ad altri potenziali d'azione (paralisi).

I pazienti di atassia periodica presentano funzioni neurologiche normali meno che nei periodi di stress fisico od emotivo, che possono ingenerare uno stato di atassia generalizzata determinata da movimenti involontari. È stato dimostrato che questa malattia è dovuta a una delle numerose mutazioni puntiformi che possono manifestarsi a carico del canale voltaggio-dipendente K^+ a rettificazio-

 ISBN 88-408-1256-3

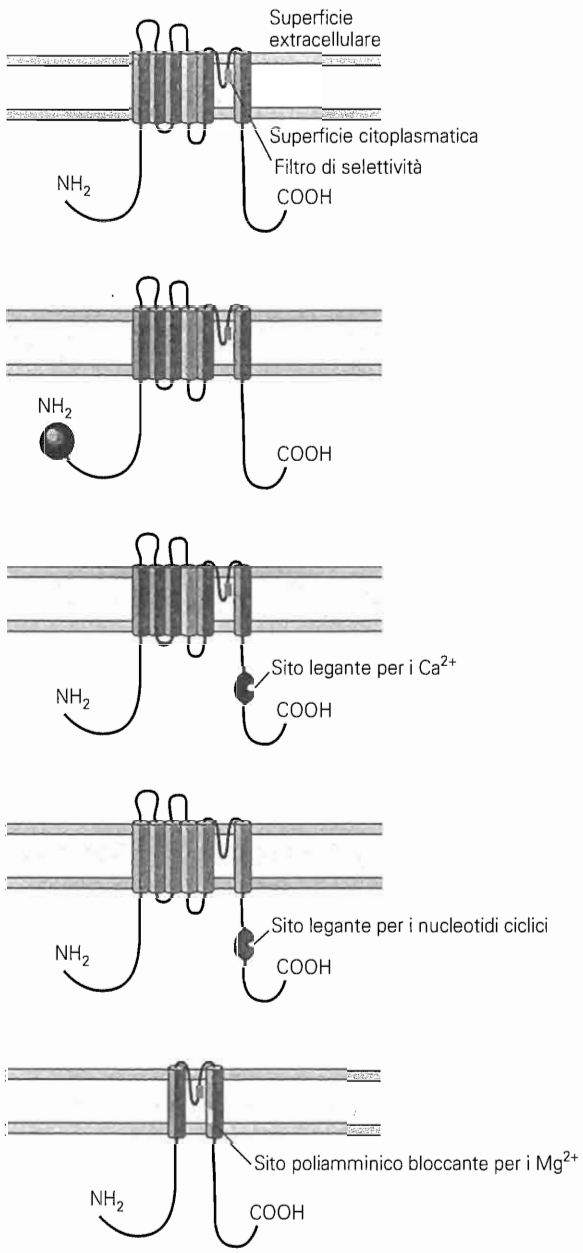


Figura 9.17 Tutti i canali che appartengono alla grande famiglia dei geni dei canali voltaggio-dipendenti sono varianti di un unico modello molecolare comune.
A. I canali K^+ attivati dalla depolarizzazione e che non si inattivano, sono costituiti da quattro copie di una subunità α che rappresenta il modulo elementare di tutti i canali voltaggio-dipendenti. Si ritiene che questa subunità α possegga sei domini intrinseci alla membrana e una regione che pesca nella membrana stessa senza attraversarla completamente (regione P).
La regione P contiene una sequenza selettiva per i K^+ (indicata nella Figura con un rettangolo).
B. Molti canali K^+ che vengono prima attivati e poi inattivati dalla depolarizzazione posseggono un segmento di catena vincolato all'N-terminale, che può venir assimilato ad una palla legata a una catena, e che inattiva il canale ostruendone l'apertura interna.
C. I canali K^+ che vengono attivati sia dalla depolarizzazione che dalla concentrazione intracellulare dei Ca^{2+} sono caratterizzati da una sequenza che lega i Ca^{2+} attaccata all'estremità C-terminale del canale.
D. I canali cationici attivati da nucleotidi ciclici hanno un dominio legante per i nucleotidi ciclici stessi attaccato all'estremità del C-terminale. Una classe di questi canali è rappresentata dai canali indipendenti dal voltaggio e modulati dai nucleotidi ciclici, che hanno un ruolo importante nella trasduzione degli stimoli olfattivi e visivi. Un'altra importante classe di canali è rappresentata dai canali di tipo h attivati dall'iperpolarizzazione, che svolgono importanti funzioni nelle attività ritmiche (v. Figura 9.11C).
E. I canali K^+ a rettificazione entrante, che sono modulati da particelle bloccanti presenti nel citoplasma, sono costituiti da una versione troncata del modulo elementare e posseggono soltanto due domini intramembranosi e la regione P.

ne ritardata. Tali mutazioni riducono la corrente che passa nel canale, in particolare, aumentandone il grado di inattivazione. Di conseguenza, essendo minore la corrente uscente disponibile per il processo di ripolarizzazione, la tendenza delle fibre nervose e delle cellule muscolari a scaricare raffiche d'impulsi tenderà ad aumentare. (Si noti che il primo canale K^+ ad esser clonato fu identificato proprio grazie a una manipolazione genetica che induce una mutazione simile del gene di un canale K^+ di *Drosophila* e dà origine ad un fenotipo chiamato *Shaker*). Sono anche state identificate alcune malattie muscolari che comportano la mutazione di canali Cl^- (miotonia congenita) e Ca^{2+} (paralisi ipokalemica periodica).

Una visione d'insieme

Il potenziale d'azione è determinato da un movimento di ioni che attraversano la membrana passando attraverso canali voltaggio-dipendenti. Questo movimento ha luogo soltanto dopo che i canali si sono aperti e modifica la distribuzione delle cariche presenti sulle due facce della membrana. Un ingresso di Na^+ e, talvolta anche di Ca^{2+}, depolarizza la membrana e dà inizio al potenziale d'azione. Un successivo efflusso di K^+ ripolarizza la membrana ripristinando la distribuzione iniziale delle cariche. Un sottogruppo particolarmente importante di canali ionici voltaggio-dipendenti si apre quando il potenziale di membrana è vicino alla soglia necessaria per la genesi del potenziale d'azione ed esercita perciò un effetto notevole sulla frequenza di scarica che può venir generata da ogni neurone.

Le attuali conoscenze sulle proprietà funzionali dei canali ionici hanno preso impulso sia dai recenti miglioramenti apportati alla tecnica di blocco del voltaggio, che sono oggi arrivati al punto da permettere di intravedere i singoli canali al lavoro, che dalle ricerche di biochimica e di biologia molecolare sulla struttura dei canali, che han-

no affrontato l'analisi delle sequenze aminoacidiche che formano le pareti dei canali stessi. Oggi si cerca di far confluire questi due filoni di ricerca in uno sforzo di sintesi che ci faccia capire a fondo le relazioni struttura-funzione di questi canali, il modo con cui essi si formano, che aspetto assumono i loro profili e la loro mappa superficiale, come essi interagiscono con altre molecole, quale sia la struttura del loro poro-canale e come si aprono le loro porte d'accesso.

In tal modo sembra probabile che presto saremo in grado di capire a fondo i meccanismi peculiari che consentono ai canali voltaggio-dipendenti di dare origine ad un potenziale d'azione. Questi approfondimenti avranno almeno due importanti implicazioni funzionali: essi ci permetteranno di capire meglio quali siano le basi molecolari di certe malattie genetiche che comportano la mutazione dei geni che li codificano e ci metteranno in condizione di progettare farmaci più sicuri ed efficaci per il trattamento di una varietà di malattie che comportano alterazioni dei meccanismi elettrici di segnalazione del sistema nervoso centrale (come l'epilessia, la sclerosi multipla, la miotonia e l'atassia).

John Koester
Steven A. Siegelbaum

LETTURE SCELTE

Armstrong CM. 1992. Voltage-dependent ion channels and their gating. Physiol Rev 72:S5–13.

Armstrong CM, Hille B. 1998. Voltage-gated ion channels and electrical excitability. Neuron 20:371–380.

Cannon SC. 1996. Ion-channel defects and aberrant excitability in myotonia and periodic paralysis. Trends Neurosci 19:3–10.

Catterall WA. 1994. Molecular properties of a superfamily of plasma-membrane cation channels. Curr Opin Cell Biol 6:607–615.

Hille B. 1991. *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer.

Hodgkin AL. 1992. *Chance & Design: Reminiscences of Science in Peace and War*. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Isom LL, De Jongh KS, Catterall WA. 1994. Auxiliary subunits of voltage-gated ion channels. Neuron 12:1183–1194.

Jan LY, Jan YN. 1997. Cloned potassium channels from eukaryotes and prokaryotes. Annu Rev Neurosci 20:91–123.

Kukuljan M, Labarca P, Latorre R. 1995. Molecular determinants of ion conduction and inactivation in K^+ channels. Am J Physiol 268:C535–C556.

Llinás RR. 1988. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. Science 242:1654–1664.

BIBLIOGRAFIA

Armstrong CM, Bezanilla F. 1977. Inactivation of the sodium channel. II. Gating current experiments. J Gen Physiol 70:567–590.

Catterall WA. 1988. Structure and function of voltage-sensitive ion channels. Science 242:50–61.

Cole KS, Curtis HJ. 1939. Electric impedance of the squid giant axon during activity. J Gen Physiol 22:649–670.

Dekin MS, Getting PA. 1987. In vitro characterization of neurons in the vertical part of the nucleus tractus solitarius. II. Ionic basis for repetitive firing patterns. J Neurophysiol 58:215–229.

Hartmann HA, Kirsch GE, Drewe JA, Taglialatela M, Joho RH, Brown AM. 1991. Exchange of conduction pathways between two related K^+ channels. Science 251:942–944.

Heinemann SH, Terlau H, Stühmer W, Imoto K, Numa S. 1992. Calcium channel characteristics conferred on the sodium channel by single mutations. Nature 356:441–443.

Hodgkin AL, Huxley AF. 1952. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol (Lond) 117:500–544.

Hodgkin AL, Katz B. 1949. The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. J Physiol (Lond) 108:37–77.

Jones SW. 1985. Muscarinic and peptidergic excitation of bull-frog sympathetic neurones. J Physiol 366:63–87.

Llinás R, Jahnsen H. 1982. Electrophysiology of mammalian thalamic neurones *in vitro*. Nature 297:406–408.

MacKinnon R. 1991. Determination of the subunit stoichiometry of a voltage-activated potassium channel. Nature 350:232–235.

McCormick DA, Huguenard JR. 1992. A model of electrophysiological properties of thalamocortical relay neurons. J Neurophysiol 68:1384–1400.

Noda M, Shimizu S, Tanabe T, Takai T, Kayano T, Ikeda T, Takahashi H, Nakayama H, Kanaoka Y, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H, Raferty MA, Hirose T, Inayama S, Hayashida H, Miyata T, Numa S. 1984. Primary structure of *Electrophorus electricus* sodium channel deduced from cDNA sequence. Nature 312:121–127.

Papazian DM, Schwarz TL, Tempel BL, Jan YN, Jan LY. 1987. Cloning of genomic and complementary DNA from *Shaker*, a putative potassium channel gene from *Drosophila*. Science 237:749–753.

Pongs O, Kecskemethy N, Müller R, Krah-Jentgens I, Baumann A, Kiltz HH, Canal I, Llamazares S, Ferrus A. 1988. *Shaker* encodes a family of putative potassium channel proteins in the nervous system of *Drosophila*. EMBO J 7:1087–1096.

Rosenberg RL, Tomiko SA, Agnew WS. 1984. Single-channel properties of the reconstituted voltage-regulated Na channel isolated from the electroplax of *Electrophorus electricus*. Proc Natl Acad Sci U S A 81:5594–5598.

Santoro B, Liu DT, Yao H, Bartsch D, Kandel ER, Siegelbaum SA, Tibbs GR. 1998. Identification of a gene encoding a hyperpolarization-activated pacemaker of brain. Cell 93:717–729.

Sigworth FJ, Neher E. 1980. Single Na^+ channel currents observed in cultured rat muscle cells. Nature 287:447–449.

Stühmer W, Conti F, Suzuki H, Wang X, Noda M, Yahagi N, Kubo H, Numa S. 1989. Structural parts involved in activation and inactivation of the sodium channel. Nature 339:597–603.

Takeshima H, Nishimura S, Matsumoto T, Ishida H, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H, Ueda M, Hanaoka M, Hirose T, Numa S. 1989. Primary structure and expression from complementary DNA of skeletal muscle ryanodine receptor. Nature 339:439–445.

 ISBN 88-408-1256-3

Vassilev PM, Scheuer T, Catterall WA. 1988. Identification of an intracellular peptide segment involved in sodium channel inactivation. Science 241:1658–1661.

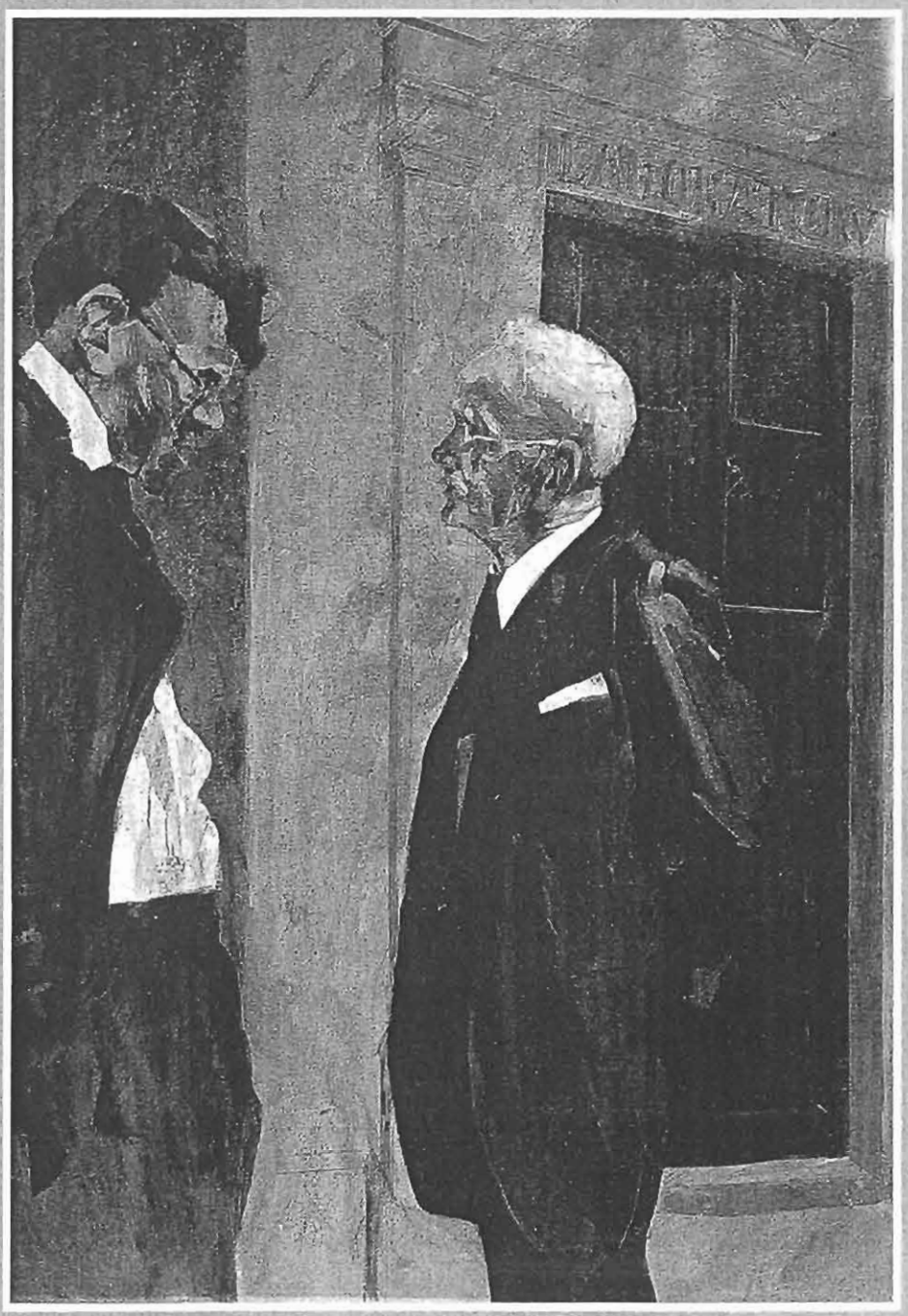
Woodhull AM. 1973. Ionic blockage of sodium channels in nerve. J Gen Physiol 61:687–708.

Yang N, George AL Jr, Horn R. 1996. Molecular basis of charge movement in voltage-gated sodium channels. Neuron 16:113–122.

Yellen G, Jurman ME, Abramson T, MacKinnon R. 1991. Mutations affecting internal TEA blockade identify the probable pore-forming region of a K^+ channel. Science 251:939–942.

Yool AJ, Schwarz TL. 1991. Alteration of ionic selectivity of a K^+ channel by mutation of the H5 region. Nature 349:700–704.

Parte III



Parte III

Capitolo 10	**Uno sguardo panoramico sui meccanismi della trasmissione sinaptica**
Capitolo 11	**La trasmissione a livello della sinapsi neuromuscolare: trasmissione sinaptica diretta**
Capitolo 12	**I meccanismi di integrazione sinaptica**
Capitolo 13	**Meccanismi di modulazione della trasmissione sinaptica: i sistemi di secondo messaggero**
Capitolo 14	**La liberazione dei neurotrasmettitori**
Capitolo 15	**I neurotrasmettitori**
Capitolo 16	**Disturbi della trasmissione chimica a livello della sinapsi neuromuscolare: la miastenia gravis**

PAGINA PRECEDENTE

Charles Sherrington, John Eccles e le moderne ricerche sulla trasmissione sinaptica. Il ritratto di Charles Sherrington e di John Eccles, dipinto dal pittore inglese Stan Smith, sta appeso ad un muro del Laboratorio di Fisiologia dell'Università di Oxford, nel quale vengono anche conservati la biblioteca e la strumentazione scientifica usata da Sherrington e molti altri cimeli. Fu Sherrington a coniare il termine *sinapsi* e a dare inizio alla sperimentazione sui riflessi spinali visti come paradigma dei meccanismi nervosi integrativi. Eccles fu allievo di Sherrington e fu il primo a studiare la trasmissione nervosa a livello delle sinapsi chimiche registrando, mediante microelettrodi intracellulari, i segnali trasmessi da singole cellule nervose. Eccles sottolineò anche l'importanza di affrontare lo studio del sistema nervoso a partire dall'esame dell'attività delle singole unità neuronali. (Per concessione di Stan Smith e del Prof. Colin Blakemore, Università di Oxford.)

III Interazioni elementari fra neuroni: la trasmissione sinaptica

Nella Parte II di questo libro abbiamo preso in esame le modalità con cui prendono inizio e si propagano i segnali elettrici all'interno dei singoli neuroni. Passeremo ora a considerare la trasmissione sinaptica, che è il meccanismo mediante il quale le cellule si scambiano mutuamente segnali. Un neurone può formare e ricevere, in media, circa 1.000 contatti sinaptici. Poiché il cervello umano contiene all'incirca 10^{11} cellule nervose, si può valutare che nel nostro sistema nervoso si possano formare approssimativamente 10^{14} connessioni sinaptiche. Vi sono dunque più neuroni e sinapsi in un solo cervello di quanti miliardi e miliardi di stelle vi siano nella nostra galassia! Per fortuna, i meccanismi fondamentali che stanno alla base della trasmissione sinaptica di questa miriade di connessioni sono relativamente pochi.

Salvo poche eccezioni, una sinapsi è costituita dalla terminazione di un assone presinaptico giustapposta a una cellula postsinaptica. A seconda dalla struttura della zona di apposizione, le sinapsi vengono suddivise in due gruppi principali: sinapsi elettriche e chimiche. Nelle sinapsi elettriche la terminazione presinaptica e la cellula postsinaptica non sono del tutto separate, e la corrente che nasce dal potenziale d'azione del neurone presinaptico passa direttamente nella cellula postsinaptica attraverso canali specializzati detti giunzioni comunicanti, che connettono fisicamente il citoplasma delle cellule pre- e postsinaptiche. A livello delle sinapsi chimiche una fessura separa, invece, le due cellule che non comunicano fra loro attraverso canali di connessione. A livello delle sinapsi chimiche una variazione del potenziale di membrana della cellula presinaptica determina la liberazione di un neurotrasmettitore di natura chimica dalle terminazioni presinaptiche. Il neurotrasmettitore diffonde attraverso la fessura sinaptica e va a legarsi ad una molecola recettrice situata sulla membrana della cellula postsinaptica, nella quale apre canali ionici attraverso i quali può passare un flusso di corrente.

Queste molecole recettrici possono venir classificate in due gruppi principali a seconda delle modalità con cui controllano i canali ionici della cellula postsinaptica. Un primo tipo di recettore, o recettore ionoforo, è un canale ionico che si apre quando vi si lega il neurotrasmettitore. Il secondo tipo, o recettore metabolico, agisce indirettamente sui canali ionici attivando un sistema di secondo messaggero nella cellula postsinaptica. Ogni singolo neurotrasmettitore può produrre numerosi e diversi effetti attivando tipi di recettori differenti. In tal modo, un numero relativamente ristretto di neurotrasmettitori può determinare la comparsa di una larga varietà di attività sinaptiche. La maggior parte dei neurotrasmettitori è costituita da molecole di basso peso molecolare, ma anche numerosi polipeptidi possono fungere da trasmettitori a livello delle sinapsi. I recenti metodi della biologia molecolare vengono oggi impiegati per caratterizzare i recettori delle cellule postsinaptiche che rispondono ai diversi messaggeri chimici. Questi stessi metodi hanno permesso, altresì, di chiarire

le modalità di trasduzione dei segnali impiegate dalle diverse vie di secondo messaggero.

In questa parte del libro prenderemo in esame i meccanismi più elementari della trasmissione sinaptica e, in particolare, i meccanismi di comunicazione fra un neurone presinaptico e una unica cellula postsinaptica e i meccanismi messi in opera dalla cellula postsinaptica per l'analisi del segnale ricevuto da un numero limitato di cellule presinaptiche. A questo elevato livello di risoluzione, la comprensione dei meccanismi sinaptici è indispensabile per poter comprendere in che modo lesioni o forme morbose possano interferire con i meccanismi della trasmissione sinaptica alterandone le funzioni. Poiché il corredo molecolare delle sinapsi chimiche è molto complesso, possono essere molte le forme patologiche in grado di alterarne i meccanismi. Una di queste forme verrà presa in esame in questa parte del libro. Si tratta della *miastenia gravis*, malattia che interrompe la trasmissione degli impulsi a livello della sinapsi interposta fra motoneurone spinale e muscolo scheletrico. L'analisi delle disfunzioni della trasmissione sinaptica che si associano a forme morbose dell'Uomo riveste grande importanza clinica. E, inversamente, anche numerose osservazioni cliniche hanno permesso fondamentali progressi nella conoscenza dei meccanismi che stanno alla base delle funzioni sinaptiche normali.

10 Uno sguardo panoramico sui meccanismi della trasmissione sinaptica

- **Le sinapsi possono essere elettriche o chimiche**
- **Nelle sinapsi elettriche la trasmissione dei segnali è praticamente istantanea**
  - Nelle sinapsi elettriche i canali delle giunzioni comunicanti mettono in connessione diretta una cellula con l'altra
  - La trasmissione elettrica permette la scarica rapida e sincrona delle cellule interconnesse dalle giunzioni comunicanti
  - Le giunzioni comunicanti sono importanti per le funzioni della glia e nelle sue alterazioni patologiche
- **Le sinapsi chimiche fungono da amplificatori dei segnali**
  - I neurotrasmettitori si legano a recettori postsinaptici
  - I recettori postsinaptici regolano l'accesso ai canali ionici con meccanismi sia diretti che indiretti

Qual è la caratteristica che conferisce alle cellule nervose la loro peculiare proprietà di comunicare l'una con l'altra, in maniera così rapida, su così grandi distanze e, soprattutto, con così grande precisione? Abbiamo già appreso come si propagano i segnali *all'interno* di un neurone, dai suoi dendriti e dal corpo cellulare fino alle sue terminazioni assonali. Inizieremo con questo capitolo, a prendere in esame i meccanismi cellulari necessari per trasmettere un segnale *da una cellula all'altra*. Il punto in cui i neuroni si mettono reciprocamente in comunicazione prende il nome di *sinapsi* e la trasmissione sinaptica è un meccanismo di importanza fondamentale per una serie di processi che prenderemo in considerazione in seguito e cioè la percezione, il movimento volontario e l'apprendimento.

Un neurone può formare, in media, circa 1.000 connessioni sinaptiche e riceverne anche di più, probabilmente anche 10.000. Le cellule del Purkinje del cervelletto ne ricevono fino a 100.000. Sebbene la maggior parte di queste connessioni siano altamente specializzate, tutti i neuroni fanno uso soltanto di due meccanismi fondamentali di trasmissione sinaptica: la trasmissione elettrica e la trasmissione chimica. Va aggiunto, altresì, che l'efficacia di entrambe queste forme di trasmissione può venir esaltata o depressa dall'attività cellulare. Tale *plasticità* delle cellule nervose ha un'importanza cruciale per i meccanismi della memoria ed altre funzioni nervose superiori.

Nel sistema nervoso la trasmissione elettrica avviene in maniera rapida e piuttosto stereotipata. Le sinapsi elettriche servono, anzitutto, per inviare segnali depolarizzanti semplici; esse non consentono, in prima istanza, l'invio di messaggi inibitori e non determinano variazioni di lunga durata delle proprietà elettriche delle cellule postsinaptiche. Al contrario, le sinapsi chimiche sono più duttili e tendono a produrre comportamenti più complessi. Le sinapsi chimiche evocano sia risposte eccitatorie che inibitorie nelle cellule postsinaptiche e vi possono indurre modificazioni dello stato elettrico di durata variabile da qualche millisecondo a molti minuti. Di particolare importanza appare la loro capacità di amplificare i segnali neuronali, facendo sì che anche una piccola terminazione presinaptica possa modificare la risposta di una cellula postsinaptica di grandi dimensioni. Poiché la trasmissione sinaptica assume una importanza fondamentale per la comprensione dei meccanismi del sistema nervoso e del comportamento, essa verrà esaminata in maniera particolareggiata nei Capitoli 11, 12 e 13.

Le sinapsi possono essere elettriche o chimiche

All'inizio del secolo scorso, Charles Sherrington introdusse il termine di *sinapsi* per indicare le zone di contatto specializzate a livello delle quali i neuroni comunicano fra loro; queste strutture erano state già descritte istologicamente (mediante la microscopia luce) da Ramón y Cajal. All'inizio, si riteneva che tutte le sinapsi funzionassero con meccanismi di trasmissione elettrica. Nel 1920, tuttavia, Otto Loewi dimostrò che una sostanza *chimica*, l'acetilcolina (ACh), trasmette segnali dal nervo

 ISBN 88-408-1256-3

Tabella 10.1 Proprietà caratteristiche delle sinapsi elettriche e chimiche

Tipo di sinapsi	Distanza fra le membrane cellulari pre- e postsinaptiche	Continuità citoplasmatica fra cellule pre- e postsinaptiche	Componenti ultrastrutturali	Fattore che opera la trasmissione	Ritardo sinaptico	Direzione della trasmissione
Elettrica	3,5 nm	Si	Canali delle giunzioni comunicanti	Correnti ioniche	Praticamente assente	In generale bidirezionale
Chimica	20-40 nm	No	Vescicole presinaptiche e zone attive; recettori postsinaptici	Neurotrasmettitori di natura chimica	Apprezzabile: al minimo 0,3 ms, in generale 1-5 ms o più	Unidirezionale

vago al cuore. La scoperta di Loewi determinò, intorno agli anni 1930, una accesa diatriba sulle modalità con cui segnali di natura chimica potessero dare origine a un'attività elettrica a livello di altre sinapsi, compresa la giunzione neuromuscolare e le sinapsi del sistema nervoso centrale.

Emersero, a questo proposito, due scuole di pensiero, una propugnata in particolare dai fisiologi e l'altra dai farmacologi. Ciascuna delle due scuole sosteneva l'esistenza di un unico meccanismo per ogni forma di trasmissione sinaptica. I fisiologi, guidati da John Eccles (un allievo di Sherrington), sostenevano che la trasmissione sinaptica è puramente elettrica; il potenziale d'azione, nato nella cellula presinaptica, avrebbe determinato una corrente che sarebbe passata passivamente in quella postsinaptica. I farmacologi, capeggiati da Henry Dale, affermavano invece che la trasmissione sinaptica era di tipo chimico, che il potenziale d'azione del neurone presinaptico determina la liberazione di sostanze chimiche che avrebbero dato inizio, a loro volta, ad un flusso di corrente nella cellula postsinaptica.

Risultò chiaro più tardi, fra il 1950 e il 1960, quando le tecniche fisiologiche si erano notevolmente affinate, che, in realtà, esistono entrambi i tipi di trasmissione. Sebbene la maggior parte delle sinapsi faccia impiego di neurotrasmettitori, alcune si avvalgono soltanto di meccanismi elettrici. Dopo che la microscopia elettronica ebbe messo in luce la fine struttura delle sinapsi, risultò chiaro che le sinapsi chimiche hanno caratteristiche morfologiche completamente diverse da quelle elettriche. A livello delle sinapsi chimiche i neuroni sono completamente indipendenti essendo separati da un piccolo spazio, la *fessura sinaptica*. Non esiste continuità citoplasmatica fra una cellula e l'altra. Al contrario, nelle sinapsi elettriche le cellule presinaptica e postsinaptica sono in comunicazione tramite particolari canali ionici, i canali delle *giunzioni comunicanti*, che stabiliscono un ponte fra il citoplasma delle due cellule.

Le proprietà più importanti dei due tipi di sinapsi sono riassunte nella Tabella 10.1. Le principali differenze possono venir osservate iniettando corrente nella cellula presinaptica per evocare la comparsa di un segnale (Figura 10.1). In entrambi i tipi di sinapsi le correnti tendono ad uscire attraverso la membrana della cellula presinaptica. Lungo il tragitto queste correnti depositano cariche positive all'interno della membrana della cellula presinaptica riducendone in tal modo la carica negativa e depolarizzando la cellula stessa (v. Capitolo 8).

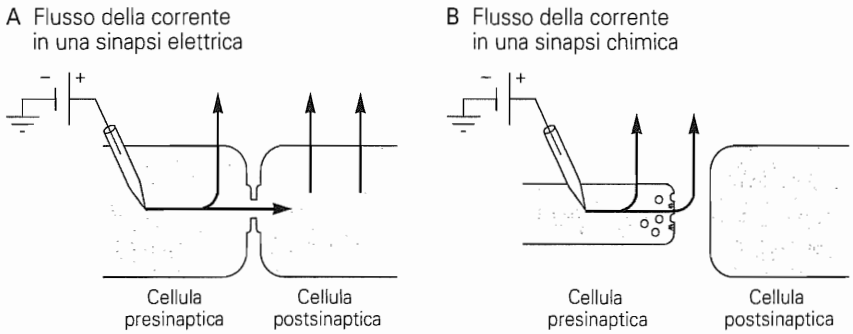


Figura 10.1 Il flusso delle correnti segue cammini diversi a livello delle sinapsi elettriche e chimiche.
A. Nelle sinapsi elettriche una parte della corrente iniettata nella cellula presinaptica sfugge all'esterno passando attraverso i canali passivi della membrana cellulare. Una parte della corrente, tuttavia, passa direttamente nella cellula postsinaptica attraverso canali ionici specializzati, detti canali delle giunzioni comunicanti, che mettono in comunicazione il citoplasma della cellula pre- e postsinaptica.
B. Nelle sinapsi chimiche tutta la corrente iniettata sfugge all'esterno attraverso i canali della cellula presinaptica. La depolarizzazione che ne consegue determina, tuttavia, la liberazione di molecole di neurotrasmettitore, racchiuse in vescicole sinaptiche (cerchi vuoti), che si legano infine a recettori presenti sulla membrana della cellula postsinaptica. Tale legame fa aprire canali ionici che determinano una variazione del potenziale di membrana della cellula postsinaptica.

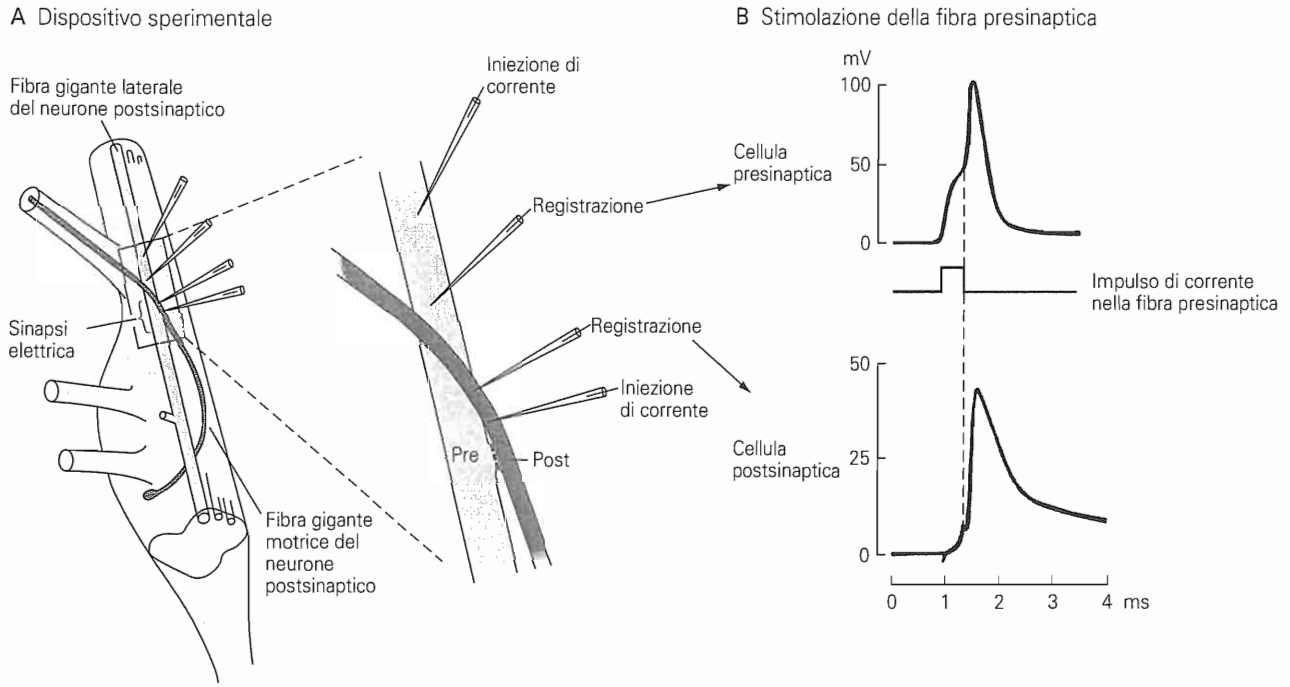


Figura 10.2 La trasmissione elettrica fu messa in evidenza, per la prima volta, nella sinapsi gigante del Gambero d'acqua dolce. (Modificata, da Furshpan e Potter, 1957 e 1959.)
A. Il neurone presinaptico è rappresentato dalla fibra gigante laterale che decorre lungo la corda nervosa. Il neurone postsinaptico è la fibra motrice il cui corpo cellulare sta nel ganglio e che proietta verso la periferia. Sia nell'elemento pre- che in quello postsinaptico sono inseriti microelettrodi di stimolazione e di registrazione.
B. A livello delle sinapsi elettriche la trasmissione dei segnali è virtualmente istantanea; la risposta postsinaptica segue la stimolazione presinaptica di una frazione di millisecondo. La linea punteggiata mostra la corrispondenza temporale della risposta delle due cellule. Al contrario, nelle sinapsi chimiche vi è un ritardo apprezzabile fra i potenziali pre- e postsinaptici (v. Figura 10.7).

A livello delle sinapsi elettriche, i canali delle giunzioni comunicanti che connettono la cellula presinaptica con quella postsinaptica creano una via di bassa resistenza (alta conduttanza), che permette alla corrente di passare da una cellula all'altra. Pertanto, una parte della corrente iniettata passa nella cellula postsinaptica attraverso questi canali. Tale corrente deposita cariche positive sulla membrana della cellula postsinaptica depolarizzandola. La corrente esce quindi all'esterno attraverso i canali passivi della cellula postsinaptica (Figura 10.1A). Se la depolarizzazione supera il valor soglia, i canali voltaggio-dipendenti della cellula postsinaptica si aprono e danno origine ad un potenziale d'azione.

Nelle sinapsi chimiche non esiste, al contrario, alcuna via diretta di bassa resistenza fra le cellule pre- e postsinaptiche. Di conseguenza, la corrente iniettata esce semplicemente all'esterno nella fessura sinaptica attraversando i canali passivi del neurone presinaptico che costituiscono le vie di minor resistenza. La quantità di corrente che può attraversare la membrana plasmatica della cellula postsinaptica, che possiede una elevata resistenza, è del tutto trascurabile (Figura 10.1B). Il potenziale d'azione presinaptico determina invece la liberazione di una sostanza trasmettitrice che diffonde attraverso la fessura sinaptica e interagisce con un recettore specifico situato sulla membrana della cellula postsinaptica. L'attivazione di tale recettore produce, infine, la depolarizzazione o l'iperpolarizzazione della cellula postsinaptica.

Nelle sinapsi elettriche la trasmissione dei segnali è praticamente istantanea

A livello delle sinapsi elettriche, la corrente che depolarizza la cellula postsinaptica è quella che prende origine dai canali voltaggio-dipendenti della cellula presinaptica. Questi canali, pertanto, non solo devono depolarizzare la cellula presinaptica al di sopra della soglia necessaria per la genesi di un potenziale d'azione, ma devono anche fornire una corrente ionica sufficiente per produrre una variazione significativa del potenziale della cellula postsinaptica. Per dare origine a una corrente così intensa, la terminazione deve essere abbastanza grande da far sì che la sua membrana contenga un elevato numero di canali ionici. Dall'altra parte, la terminazione postsinaptica deve essere relativamente piccola in quanto una cellula piccola possiede una resistenza d'ingresso (R_{in}) maggiore di quella di una cellula grande. Pertanto, secondo la legge di Ohm ($\Delta V = \Delta I \times R_{in}$), essa andrà incontro ad una variazione di potenziale (ΔV) maggiore in risposta ad una data variazione della corrente presinaptica (ΔI).

L'esistenza di una trasmissione sinaptica elettrica fu dimostrata, per la prima volta, a livello della sinapsi motrice gigante del Gambero d'acqua dolce dove la fibra presinaptica, in realtà, è molto più grande della fibra postsinaptica (Figura 10.2A). In queste condizioni, il potenziale d'azione della fibra presinaptica determina l'insorgenza di un potenziale postsinaptico depolarizzante che,

 ISBN 88-408-1256-3

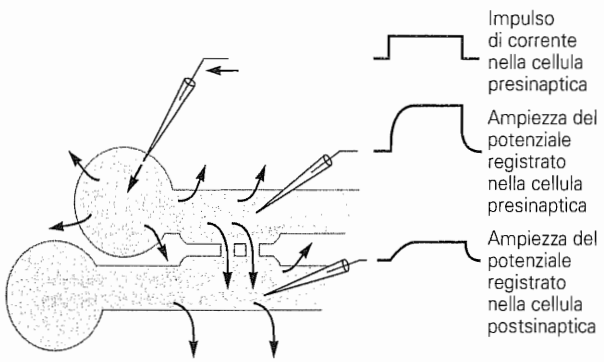


Figura 10.3 La trasmissione elettrica è graduata ed ha luogo anche quando le correnti della cellula presinaptica sono sotto la soglia necessaria per generare un potenziale d'azione. È possibile dimostrare questa proprietà depolarizzando la cellula presinaptica con un debole impulso di corrente uscente. Con un elettrodo si inietta corrente e con un secondo si registra il potenziale di membrana. Uno stimolo depolarizzante sotto soglia determina una depolarizzazione passiva sia nella cellula presinaptica che in quella postsinaptica. (Nei tracciati, la corrente uscente è indicata da una deflessione verso l'alto.)

in generale, è ampio abbastanza per innescare a sua volta un nuovo potenziale d'azione. La *latenza*, vale a dire il tempo che intercorre fra il potenziale d'azione presinaptico e il potenziale postsinaptico è particolarmente breve (Figura 10.2B).

Una latenza così breve è incompatibile con una trasmissione di tipo chimico che comporta numerosi passaggi biochimici: il rilascio di un neurotrasmettitore da parte del neurone presinaptico, la diffusione del neurotrasmettitore fino alla cellula postsinaptica, il suo legame con un recettore e la successiva apertura di canali ionici (tutti questi eventi saranno descritti in seguito, in questo stesso capitolo). La trasmissione quasi istantanea che si osserva a livello della sinapsi motrice gigante può esser prodotta soltanto da una corrente che passi direttamente dall'elemento presinaptico a quello postsinaptico.

Una prova ulteriore in favore della natura elettrica della trasmissione a livello di questa sinapsi è data dall'osservazione che la variazione di potenziale della cellula postsinaptica è direttamente proporzionale all'ampiezza e alla forma della variazione di potenziale che ha avuto luogo nella cellula presinaptica. Nelle sinapsi elettriche, qualsiasi impulso di corrente che invade la terminazione presinaptica è in grado di produrre una risposta nella cellula postsinaptica. Anche se nella terminazione presinaptica viene iniettata una corrente depolarizzante sotto soglia, la corrente iniettata riesce a passare nella cellula postsinaptica depolarizzandola (Figura 10.3). In una sinapsi chimica, al contrario, la corrente presinaptica deve raggiungere la soglia necessaria per la genesi di un potenziale d'azione perché la cellula liberi il neurotrasmettitore.

La maggior parte della sinapsi elettriche è in grado di trasmettere sia correnti depolarizzanti che iperpolarizzanti. Per esempio, un potenziale d'azione presinaptico che presenta un potenziale postumo iperpolarizzante di notevole ampiezza determinerà una variazione di potenziale bifasica (depolarizzante-iperpolarizzante) nella cellula postsinaptica. La trasmissione a livello delle sinapsi elettriche è analoga alla propagazione elettrotonica passiva dei segnali elettrici sotto soglia lungo il decorso degli assoni (v. Capitolo 8) ed è chiamata spesso, per tale motivo, *trasmissione elettrotonica*. Una trasmissione elettrotonica è stata osservata anche a livello di giunzioni nelle quali, a differenza della sinapsi motrice gigante del Gambero d'acqua dolce, le dimensioni degli elementi pre- e postsinaptici sono all'incirca uguali. Poiché nelle sinapsi elettriche la trasmissione dei segnali da un neurone all'altro dipende dalle loro proprietà passive, tali sinapsi sono bidirezionali e sono in grado di trasmettere con la stessa efficienza segnali depolarizzanti da una cellula all'altra e viceversa.

Nelle sinapsi elettriche i canali delle giunzioni comunicanti mettono in connessione diretta una cellula con l'altra

La trasmissione elettrica dei segnali ha luogo a livello di una zona specializzata di contatto fra due neuroni detta *giunzione comunicante*. Nelle sinapsi elettriche lo spazio che separa i due neuroni è molto più stretto (3,5 nm) dello spazio non sinaptico che normalmente intercorre fra neuroni (20 nm). Questo spazio è attraversato da speciali strutture proteiche, i *canali delle giunzioni comunicanti*, attraverso i quali passa il flusso delle correnti che vanno dal neurone presinaptico a quello postsinaptico (Figura 10.4).

Tutti i canali delle giunzioni comunicanti sono composti da un paio di *emicanali*, uno dei quali appartiene alla cellula presinaptica e l'altro a quella postsinaptica. I due emicanali vengono a mutuo contatto a livello della fessura fra le due membrane, formando una sorta di ponte continuo che pone in comunicazione il citoplasma delle due cellule (Figura 10.4A). Il poro di questo canale ha un grande diametro di circa 1,5 nm, che permette il passaggio da una cellula all'altra anche di piccoli metaboliti intracellulari e di traccianti sperimentali come, per esempio, alcuni coloranti fluorescenti.

Ogni emicanale vien detto *connessone*. Ogni connessone è, a sua volta, costituito da sei subunità proteiche identiche chiamate *connessine* (Figura 10.4B). Ogni connessina è dotata di due funzioni di riconoscimento. In primo luogo, ogni connessina appartenente all'emicanale di una cellula deve riconoscere le altre cinque subunità della stessa cellula con le quali forma l'emicanale. In secondo luogo, essa deve anche riconoscere il dominio extracellullare della connessina corrispondente dell'emicanale dell'altra cellula, insieme al quale va a costituire il canale completo che mette in comunicazione le due cellule.

Le connessine dei diversi tessuti appartengono tutte a una sola grande famiglia di geni. Ogni subunità di connessina possiede quattro segmenti proteici idrofobici, che si ritiene attraversino da parte a parte la mem-

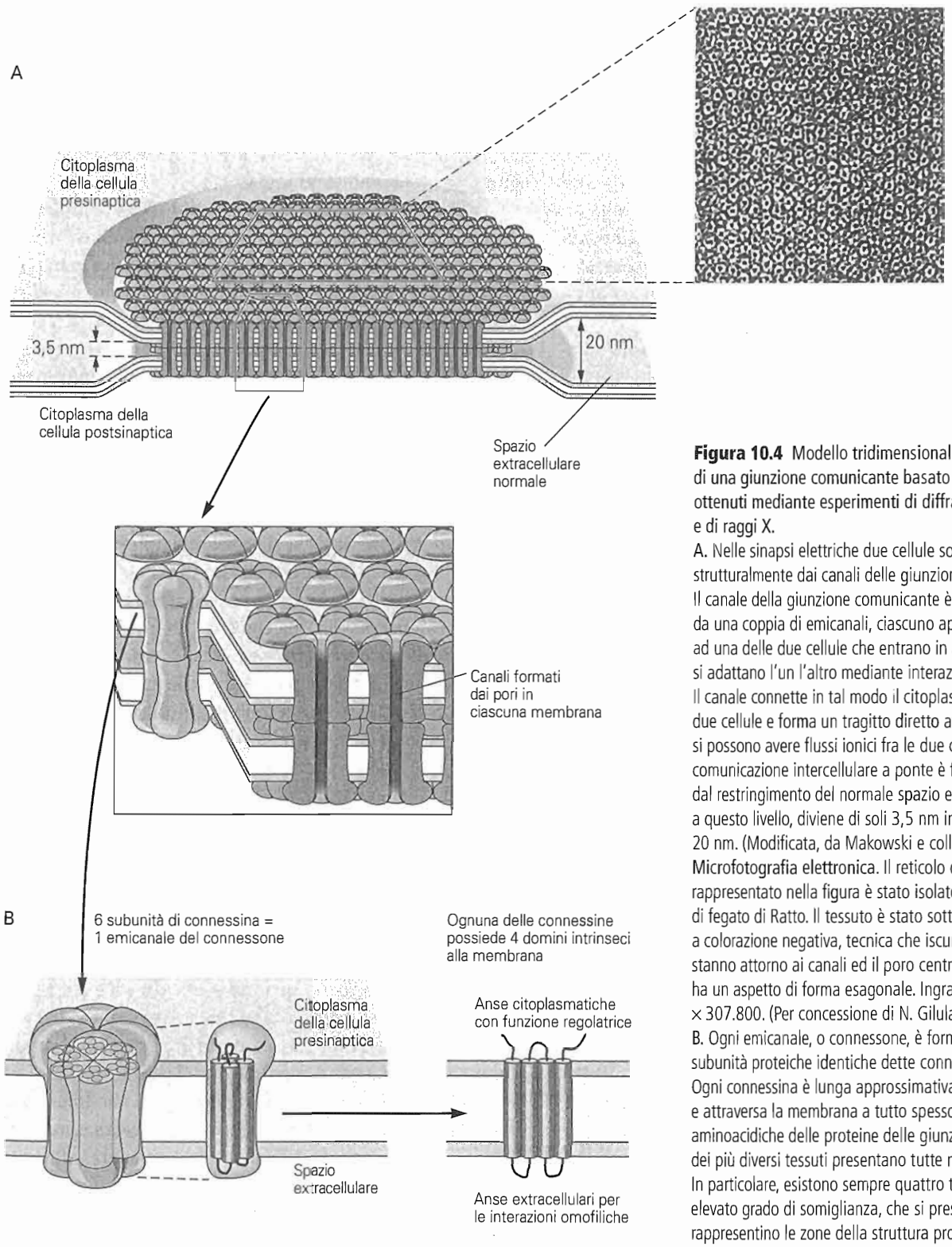


Figura 10.4 Modello tridimensionale del canale di una giunzione comunicante basato sui risultati ottenuti mediante esperimenti di diffrazione di elettroni e di raggi X.
A. Nelle sinapsi elettriche due cellule sono connesse strutturalmente dai canali delle giunzioni comunicanti. Il canale della giunzione comunicante è formato da una coppia di emicanali, ciascuno appartenente ad una delle due cellule che entrano in apposizione, che si adattano l'un l'altro mediante interazioni omofiliche. Il canale connette in tal modo il citoplasma delle due cellule e forma un tragitto diretto attraverso il quale si possono avere flussi ionici fra le due cellule. Questa comunicazione intercellulare a ponte è facilitata dal restringimento del normale spazio extracellulare che, a questo livello, diviene di soli 3,5 nm invece dei normali 20 nm. (Modificata, da Makowski e collaboratori, 1977.) **Microfotografia elettronica.** Il reticolo di canali rappresentato nella figura è stato isolato da membrane di fegato di Ratto. Il tessuto è stato sottoposto a colorazione negativa, tecnica che iscurisce gli spazi che stanno attorno ai canali ed il poro centrale. Ogni canale ha un aspetto di forma esagonale. Ingrandimento × 307.800. (Per concessione di N. Gilula.)
B. Ogni emicanale, o connessone, è formato da sei subunità proteiche identiche dette connessine. Ogni connessina è lunga approssimativamente 7,5 nm e attraversa la membrana a tutto spessore. Le sequenze aminoacidiche delle proteine delle giunzioni comunicanti dei più diversi tessuti presentano tutte notevoli analogie. In particolare, esistono sempre quattro tratti idrofobici con elevato grado di somiglianza, che si presume rappresentino le zone della struttura proteica che attraversano la membrana cellulare. Esistono inoltre due tratti di catena a sede extracellulare, che appaiono assai ben conservati nei diversi tessuti e che probabilmente hanno la funzione di consentire il riconoscimento omofilico che permette la giustapposizione degli emicanali contrapposti.
C. Le connessine sono disposte in modo che al centro della struttura si formi un poro. Il connessone che risulta così formato ha un diametro totale di circa 1,5-2 nm e una caratteristica sagoma esagonale, come si può osservare nella microfotografia elettronica illustrata in A. Il poro si apre quando la base citoplasmatica di ciascuna subunità ruota di circa 0,9 nm in senso orario. (Da Unwin e Zampighi, 1980.)

 ISBN 88-408-1256-3

brana. Questi tratti di catena proteica che attraversano la membrana plasmatica sono molto simili nelle giunzioni comunicanti dei diversi tessuti, così come lo sono anche i due domini extracellulari che si ritiene debbano essere implicati nel riconoscimento omofilico degli emicanali della cellula contrapposta (Figura 10.4C). Le regioni citoplasmatiche delle diverse connessine, al contrario, sono molto diverse e questa potrebbe essere la ragione per la quale le giunzioni comunicanti dei diversi tessuti hanno una sensibilità così diversa nei confronti dei fattori di modulazione che controllano la loro apertura e chiusura.

Per esempio, la maggior parte delle giunzioni comunicanti si chiudono in risposta ad un abbassamento del pH del citoplasma o ad elevate concentrazioni di Ca^{2+}. Queste due proprietà sono utili in quanto servono ad isolare le cellule alterate dalle altre cellule, in quanto nelle cellule alterate sono presenti elevate concentrazioni sia di Ca^{2+} che di protoni. A livello di alcune giunzioni comunicanti specializzate, i canali posseggono porte d'accesso voltaggio-sensibili che permettono loro di condurre correnti depolarizzanti in una sola direzione, dalla cellula presinaptica a quella postsinaptica. Queste giunzioni sono dette *sinapsi rettificanti* (la sinapsi motrice gigante del Gambero d'acqua dolce ne costituisce un esempio). Infine, i neurotrasmettitori liberati da sinapsi chimiche poste in vicinanza possono modulare l'apertura dei canali delle giunzioni comunicanti attraverso reazioni metaboliche intracellulari (v. Capitolo 13).

Qual è il meccanismo d'apertura e chiusura di questi canali? Una delle ipotesi che sono state formulate prevede che perché il poro del canale si apra sia necessario che le sei connessine di ciascun emicanale ruotino leggermente, l'una rispetto all'altra, all'incirca come fanno gli elementi del diaframma di una camera fotografica. La rotazione simultanea di ogni connessina, anche di pochi ångstrom, ad una delle estremità del canale determinerebbe uno spostamento un po' maggiore all'estremità opposta, allargando così il poro centrale (Figura 10.4B). Come abbiamo visto nel Capitolo 7, le modificazioni della conformazione strutturale dei canali ionici costituiscono uno dei più diffusi meccanismi di regolazione del loro accesso.

La trasmissione elettrica permette la scarica rapida e sincrona delle cellule interconnesse dalle giunzioni comunicanti

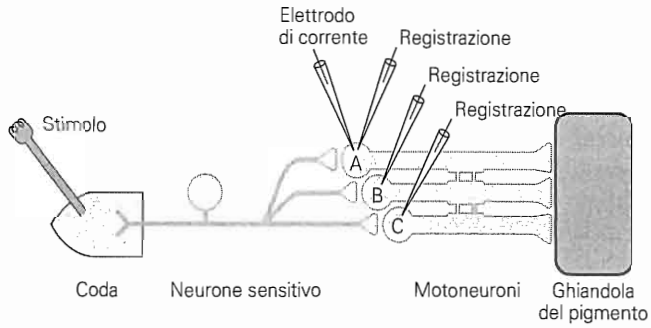
Quale ruolo funzionale svolgono le sinapsi elettriche? Come abbiamo visto, la trasmissione attraverso le sinapsi elettriche è estremamente rapida in quanto comporta semplicemente un flusso diretto di corrente dal neurone presinaptico alla cellula postsinaptica. Questo tipo di trasmissione rapida riveste notevole importanza per certe risposte comportamentali di fuga da un pericolo. Per esempio, il colpo di coda del pesce rosso è mediato da un neurone gigante presente nel tronco dell'encefalo (noto come cellula di Mauthner), che riceve afferenze da parte di neuroni sensitivi, a livello di sinapsi elettriche. Queste sinapsi elettriche depolarizzano istantaneamente la cellula di Mauthner che, a sua volta, attiva i motoneuroni che azionano i muscoli della coda e permettono al pesce di sfuggire rapidamente ad un pericolo.

La trasmissione elettrica può anche essere utile per mettere in mutua connessione interi aggregati di neuroni. Poiché, in questi casi, la corrente sinaptica passa simultaneamente attraverso la membrana di tutte le cellule accoppiate elettricamente, l'azione coordinata di parecchie cellule piccole può esercitare effetti che, in generale, si ottengono soltanto dall'attività di cellule molto più grandi. Inoltre, essendo queste cellule accoppiate elettricamente, la resistenza effettiva dell'intero aggregato cellulare diviene notevolmente minore della resistenza di ciascuna cellula. Come abbiamo visto dalla legge di Ohm ($\Delta V = \Delta I \times R$), quanto minore è la resistenza di un neurone, tanto minore sarà la depolarizzazione prodotta da una certa corrente sinaptica eccitatoria. Perciò, per depolarizzare a livello di soglia le cellule accoppiate elettricamente, sarà necessaria una corrente sinaptica molto maggiore di quella necessaria per farne scaricare una sola. Tale proprietà renderà perciò difficile far sì che queste cellule inizino a scaricare potenziali d'azione; tuttavia, una volta superata la soglia, tutta la popolazione delle cellule accoppiate elettricamente inizierà a scaricare in maniera sincrona perché le correnti attive Na^+ generate da una cellula si trasmetteranno rapidamente a tutte le altre cellule.

Pertanto, i comportamenti controllati da gruppi di cellule accoppiate elettricamente presentano un importante vantaggio adattativo: essi compaiono in maniera improvvisa e in forma di tutto-o-nulla. Per esempio, la lumaca marina *Aplysia*, quando viene seriamente disturbata, emette una grande quantità di pigmento di color porpora che funge da cortina protettiva. Questo comportamento stereotipato è mediato da tre cellule effettrici accoppiate elettricamente e di soglia elevata che innervano la ghiandola del pigmento. Quando viene raggiunta la soglia, queste cellule scaricano in maniera sincrona (Figura 10.5). In certi tipi di pesci, anche i movimenti rapidi degli occhi (detti saccadici) sono mediati dall'azione sincrona di motoneuroni elettricamente accoppiati.

Oltre a conferire velocità e sincronia alla trasmissione dei messaggi nervosi, le sinapsi elettriche possono altresì trasmettere *segnali metabolici* da una cellula all'altra. Poiché i canali delle giunzioni comunicanti sono relativamente grandi e non selettivi, essi lasciano passare facilmente ogni tipo di catione o di anione inorganico. In realtà, i canali delle giunzioni comunicanti sono abbastanza grandi da lasciar passare, da una cellula all'altra, composti organici di medie dimensioni (peso molecolare inferiore a 1.000), come il secondo messaggero IP_3 (inositol trifosfato), l'AMPc e perfino piccoli polipeptidi.

A Circuito nervoso per l'emissione di pigmento



B Risposta dei motoneuroni alla stimolazione della coda

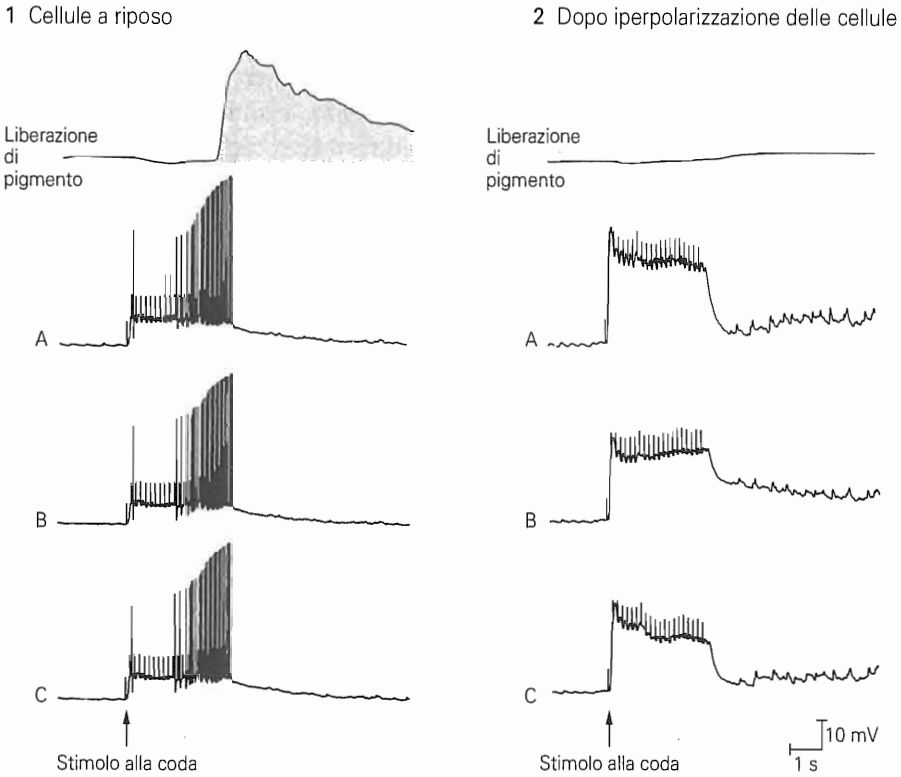


Figura 10.5 La scarica sincrona di un gruppo di motoneuroni accoppiati elettricamente costituisce un meccanismo ottimale per provocare la comparsa di un comportamento istantaneo. Il comportamento illustrato nella figura è la secrezione di una nuvola protettiva di pigmento rosso da parte della lumaca marina *Aplysia*. (Modificata, da Carew e Kandel, 1976.)
A. I neuroni sensitivi del ganglio della coda fanno sinapsi con tre motoneuroni che proiettano alla ghiandola del pigmento. I motoneuroni sono connessi mediante sinapsi elettriche.
B. Una raffica di stimoli applicati alla coda determina la scarica sincrona di tutti e tre i motoneuroni. 1. Quando le cellule sono a riposo, lo stimolo innesca una scarica di potenziali d'azione identici nelle tre cellule. Questa attività sincrona dei motoneuroni mette capo alla liberazione del pigmento.
2. Se le cellule vengono iperpolarizzate, lo stimolo non arriva ad innescare potenziali d'azione in quanto le cellule sono troppo lontane dal loro livello di soglia. In queste condizioni la secrezione del pigmento è bloccata.

Le giunzioni comunicanti sono importanti per le funzioni della glia e nelle sue alterazioni patologiche

Le giunzioni comunicanti pongono in mutua connessione sia neuroni che cellule gliali. Si ritiene oggi che nelle cellule gliali le giunzioni comunicanti consentano lo stabilirsi sia di comunicazioni intercellulari che intracellulari. Le funzioni delle giunzioni comunicanti nella trasmissione di segnali fra cellule della glia si possono studiare al meglio nel sistema nervoso centrale, dove queste giunzioni connettono i singoli astrociti formando una specie

 ISBN 88-408-1256-3

di rete di cellule gliali. La stimolazione elettrica delle vie nervose, su fettine di tessuto cerebrale, determina in alcuni astrociti un aumento della concentrazione intracellulare di Ca^{2+}. Tale aumento si propaga attraverso tutta la rete degli astrociti come un'onda che viaggia alla velocità di circa 1 μm/ms. Si ritiene che questa specie di onda di Ca^{2+} si propaghi per diffusione attraverso i canali delle giunzioni comunicanti. Sebbene non si conosca ancora con precisione quale sia la funzione di queste onde di Ca^{2+}, la loro esistenza suggerisce che nel sistema nervoso centrale la glia possa svolgere un ruolo attivo nella trasmissione dei segnali.

Alcune osservazioni fatte sulle cellule di Schwann che formano la guaina mielinica suggeriscono che le giunzioni comunicanti possano anche migliorare il sistema delle comunicazioni intracellulari. Come abbiamo visto nel Capitolo 4, i successivi strati di mielina sono connessi fra loro tramite giunzioni comunicanti che servono a mantenerli uniti. Queste giunzioni, tuttavia, possono anche avere importanza in quanto favoriscono il passaggio di ioni e di piccoli metaboliti attraverso i successivi strati di mielina, e, in particolare, dalla zona perinucleare più esterna della cellula di Schwann a quella periassonale più interna. L'importanza di questi canali delle giunzioni comunicanti viene messa in luce da alcune malattie neurologiche di origine genetica. Per esempio, la malattia di Charcot-Marie-Tooth, che è una malattia demielinizzante legata al cromosoma X, è dovuta ad un'unica mutazione in uno dei geni delle connessine (connessina 32), espresso nella cellula di Schwann. La mutazione a carico di questa connessina compromette la funzionalità dei canali delle giunzioni comunicanti, compromettendo così il normale flusso di metaboliti attraverso la cellula di Schwann.

Le sinapsi chimiche fungono da amplificatori dei segnali

A differenza di quanto accade nelle sinapsi elettriche, nelle sinapsi chimiche non esiste continuità strutturale fra il neurone presinaptico e quello postsinaptico. Infatti, a livello delle sinapsi chimiche, la zona di separazione fra le cellule pre- e postsinaptica, o *fessura sinaptica*, è, in generale, un po' più larga (20-40 nm), e talvolta anche molto più larga degli spazi intercellulari adiacenti (20 nm). Di conseguenza, la trasmissione sinaptica di natura chimica deve dipendere dalla liberazione di un neurotrasmettitore da parte del neurone presinaptico. Un *neurotrasmettitore* è una sostanza chimica in grado di legarsi a recettori specifici presenti sulla membrana della cellula postsinaptica. Nella maggior parte delle sinapsi chimiche il neurotrasmettitore viene liberato dalle *terminazioni presinaptiche*, che sono dei rigonfiamenti specializzati dell'assone. Nelle terminazioni presinaptiche sono presenti agglomerazioni di particolari strutture vescicolari, le cosiddette *vescicole sinaptiche*, ciascuna delle quali contiene parecchie migliaia di molecole di un particolare neurotrasmettitore (Figura 10.6).

Le vescicole sinaptiche si accumulano in alcune regioni della membrana specializzate per la liberazione di neurotrasmettitori e dette *zone attive*. In concomitanza con l'arrivo di un potenziale d'azione presinaptico, ioni Ca^{2+} entrano nella terminazione presinaptica attraverso i canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti della zona attiva. L'aumento della concentrazione intracellulare di questi ioni fa sì che le vescicole si fondano con la membrana presinaptica e liberino il loro neurotrasmettitore nella fessura sinaptica mediante un processo detto di *esocitosi*.

Il neurotrasmettitore diffonde attraverso la fessura sinaptica e si lega al proprio recettore localizzato sulla cellula postsinaptica. Il legame con il neurotrasmettitore attiva il recettore determinando l'apertura o la chiusura di canali ionici specifici. I flussi ionici che ne derivano alterano infine la conduttanza di membrana e il potenziale della cellula postsinaptica (Figura 10.7).

Tutti questi passaggi giustificano la presenza di un ritardo sinaptico a livello delle sinapsi chimiche, ritardo che spesso dura diversi millisecondi o anche più, ma che può anche ridursi soltanto a 0,3 ms. Anche se la trasmissione chimica non possiede la velocità di trasmissione che caratterizza le sinapsi elettriche, possiede però l'importante proprietà dell'*amplificazione*. La liberazione anche di una sola vescicola sinaptica mette capo alla liberazione di migliaia di molecole di neurotrasmettitore custodite nella vescicola stessa. In generale, per l'apertura di un canale ionico postsinaptico è sufficiente il legame di due molecole di neurotrasmettitore. Di conseguenza, la liberazione di una sola vescicola sinaptica determina l'apertura di migliaia di canali ionici nella cellula postsi-

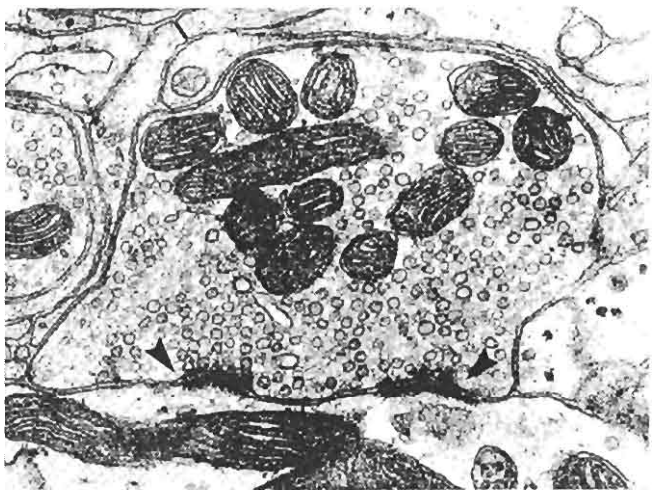


Figura 10.6 Nelle sinapsi chimiche la membrana presinaptica e quella postsinaptica sono separate dalla fessura sinaptica. Questa microfotografia elettromicroscopica mostra la fine struttura di una terminazione presinaptica cerebellare. Le grandi strutture scure sono mitocondri. I numerosi corpiccioli rotondeggianti sono vescicole che contengono il neurotrasmettitore. Gli ispessimenti scuri e sfumati (frecce) distribuiti lungo il lato presinaptico della fessura sono detti zone attive e rappresentano strutture specializzate che fungono da siti di accumulo e di liberazione delle vescicole. (Per concessione di J.E. Heuser e T.S. Reese.)

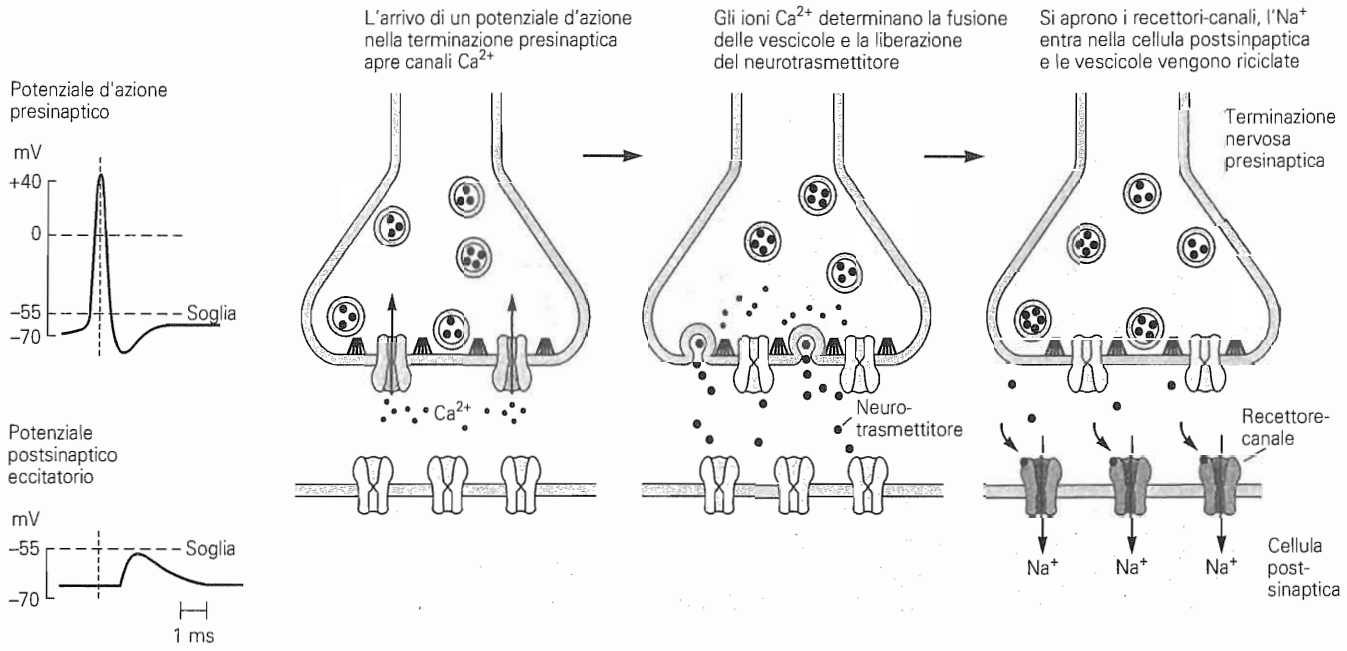


Figura 10.7 A livello delle sinapsi chimiche, la trasmissione sinaptica comporta una serie di passaggi. L'arrivo di un potenziale d'azione nella terminazione di un assone presinaptico determina l'apertura di canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti localizzati nelle zone attive. Di conseguenza, la concentrazione degli ioni Ca^{2+} aumenta notevolmente in queste zone e ciò determina la fusione delle vescicole sinaptiche che contengono il neurotrasmettitore, con la membrana citoplasmatica. Tale fusione fa sì che le vescicole liberino il loro contenuto nella fessura sinaptica mediante un processo detto di esocitosi. Il neurotrasmettitore così liberato diffonde attraverso la fessura sinaptica e si lega a recettori specifici sulla membrana postsinaptica. I recettori, a loro volta, determinano l'apertura (o la chiusura) di canali ionici che fanno variare la conduttanza e il potenziale di membrana della membrana postsinaptica. La complessa sequenza di passaggi che la trasmissione sinaptica chimica comporta è causa del ritardo con cui compaiono i potenziali d'azione, rispettivamente nella cellula pre- e postsinaptica, in contrasto con la trasmissione praticamente istantanea dei segnali nelle sinapsi elettriche (v. Figura 10.2B). I filamenti in grigio rappresentano i siti di ancoraggio e di liberazione delle zone attive.

naptica. In tal modo, una piccola terminazione nervosa in grado di generare soltanto correnti elettriche molto deboli può tuttavia liberare migliaia di molecole di neurotrasmettitore che sono in grado di depolarizzare anche cellule postsinaptiche di grandi dimensioni.

I neurotrasmettitori si legano a recettori postsinaptici

La trasmissione sinaptica chimica comporta due diversi processi: un processo di *trasmissione*, che provvede alla liberazione di una sostanza chimica capace di trasmettere il messaggio, e un processo *recettivo*, mediante il quale il neurotrasmettitore si lega a molecole di recettori situati sulla membrana della cellula postsinaptica.

In un certo qual modo, si potrebbe dire che il processo di trasmissione sia analogo ad un processo di secrezione endocrina e che la trasmissione sinaptica di natura chimica rappresenti una forma modificata di secrezione ormonale. Infatti, sia le ghiandole endocrine che le terminazioni presinaptiche liberano una sostanza chimica che trasmette un messaggio ed entrambe posseggono meccanismi che regolano la secrezione (Capitolo 4). Inoltre, sia le ghiandole endocrine che i neuroni sono, in generale, localizzati a una certa distanza dalle loro cellule bersaglio. Esiste, tuttavia, un'importante differenza. Gli ormoni liberati dalle ghiandole sono trasportati a distanza dal torrente circolatorio finché non interagiscono con tutte le cellule che posseggono un recettore specifico. I neuroni, invece, entrano in comunicazione soltanto con le cellule con cui formano una sinapsi. Tale comunicazione consiste nell'invio lungo l'assone di un potenziale d'azione, da parte di un neurone presinaptico, fino a livello delle sue terminazioni, dove il segnale elettrico innesca la liberazione di un neurotrasmettitore di natura chimica, mirata esclusivamente alla sua cellula bersaglio immediatamente circostante. Pertanto, nella trasmissione sinaptica, il segnale chimico, a differenza di quanto accade nel sistema endocrino, deve percorre una distanza brevissima prima di raggiungere il proprio bersaglio. Il sistema di comunicazione delle cellule nervose ha perciò almeno due vantaggi rispetto a quello endocrino: è più rapido e più proiettivo.

Nella maggior parte dei neuroni, questa liberazione così diretta e mirata del segnale chimico viene effettuata a livello di strutture secretorie specializzate che sono le zone attive. Nei neuroni che non posseggono zone attive, le differenze fra la trasmissione nervosa e quella endocrina diventano assai più sfumate. Per esempio, nei neuroni del sistema nervoso autonomo deputati all'innervazione dei muscoli lisci che sono posti a una certa distanza dalle cellule postsinaptiche e non posseggono, nelle loro terminazioni nervose, siti attivi specializzati per la liberazione dei neurotrasmettitori, la trasmissione sinaptica è assai più lenta e diffusa. Per di più, in alcuni gruppi di termi-

 ISBN 88-408-1256-3

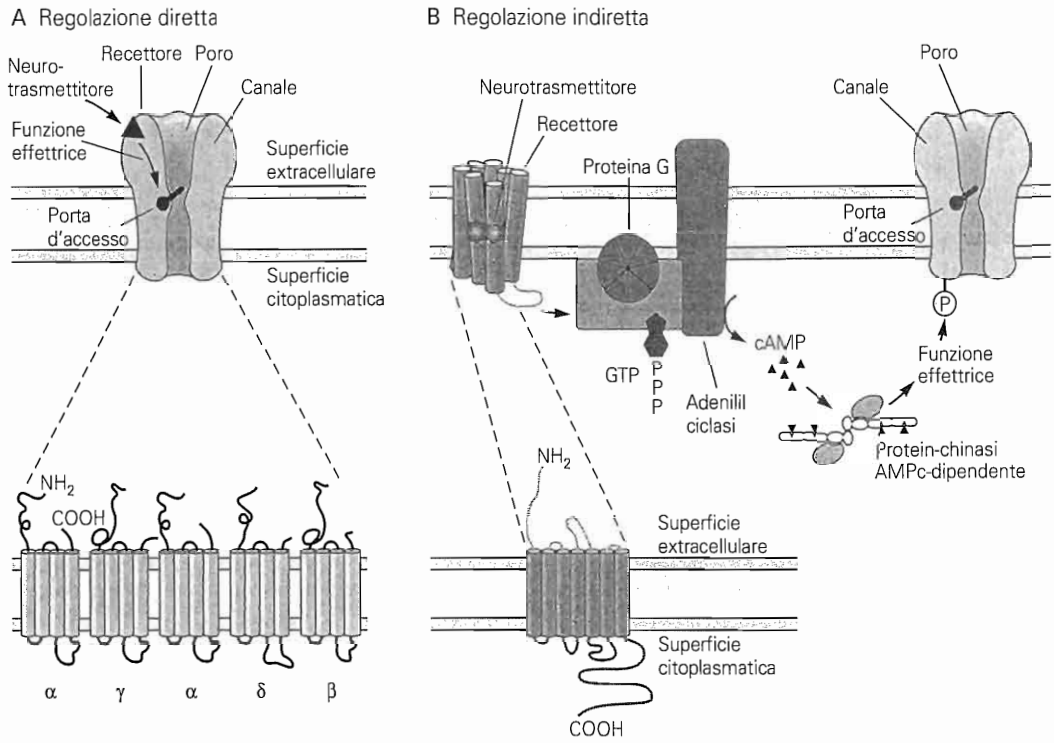


Figura 10.8 I neurotrasmettitori possono agire direttamente o indirettamente sui canali ionici che regolano i flussi di corrente nei neuroni.

A. La regolazione diretta dell'accesso dei canali ionici è mediata dai recettori ionotropici. Questi recettori sono parte integrante della stessa macromolecola che costituisce il canale da essi stessi regolato e sono perciò talvolta indicati come canali dei recettori o canali regolati da ligandi. Molti recettori ionotropici sono composti da cinque subunità, ciascuna delle quali contiene quattro segmenti di catena con struttura ad α-elica che attraversano la membrana da parte a parte (v. i Capitoli 11 e 12).

B. La regolazione indiretta dell'accesso dei canali è dovuta all'attivazione dei recettori metabotropici. Questi recettori costituiscono unità strutturali distinte rispetto ai canali di cui provvedono la regolazione. Il recettore attiva una proteina legante del GTP (proteina G) che, a sua volta, attiva una cascata di reazioni promosse da secondi messaggeri che modulano l'attività del canale. Nell'esempio della figura, una proteina G stimola l'adenilil ciclasi che converte l'ATP in AMPc. L' AMPc attiva la protein-chinasi AMPc-dipendente (AMPc-chinasi) che fosforila il canale (P) modificandone il funzionamento. (L'azione dei secondi messaggeri nella regolazione dei canali ionici verrà trattata estesamente nel Capitolo 13). Un tipico recettore metabotropico è composto da una sola subunità con sette tratti di catena ad α-elica intrinseci alla membrana, che si associano al ligando nel piano della membrana stessa.

nazioni il neurotrasmettitore viene liberato a livello di zone attive e si comporta come un trasmettitore convenzionale, agendo direttamente sulle cellule bersaglio circostanti; in altre terminazioni esso può venir liberato in maniera meno proiettiva e fungere da modulatore determinando risposte più diffuse; in altre zone, infine, esso viene riversato nel torrente circolatorio ed agisce come un neuro-ormone.

Una vasta gamma di sostanze chimiche può fungere da neurotrasmettitore, a partire da molecole di basso peso molecolare per arrivare ai peptidi (v. Capitolo 15), ma l'azione che essi esercitano sull'elemento postsinaptico non dipende tanto dalla loro struttura chimica quanto dalle proprietà dei recettori che li riconoscono e con i quali essi si legano. Per esempio, l'acetilcolina (ACh) eccita alcune cellule postsinaptiche e ne inibisce altre, mentre su altre cellule ancora può addirittura esercitare entrambe le azioni. È dunque il tipo di recettore che determina se una sinapsi colinergica sarà eccitatoria o inibitoria e se un certo canale ionico sarà attivato direttamente dal neurotrasmettitore o indirettamente per il tramite di un secondo messaggero.

In gruppi animali strettamente correlati, ogni neurotrasmettitore tende a legarsi con particolari famiglie di recettori conservate dai processi evolutivi, svolgendo funzioni fisiologiche specifiche. Per esempio, nei vertebrati l'acetilcolina determina sempre eccitamento sinaptico a livello della giunzione neuromuscolare agendo su un particolare tipo di recettore, mentre rallenta costantemente il ritmo cardiaco agendo su un altro tipo di recettore di carattere inibitorio.

Il concetto di recettore venne introdotto verso la fine del diciannovesimo secolo dal batteriologo tedesco Paul Erlich per spiegare l'azione selettiva di certe tossine e di certi agenti farmacologici, nonché la grande specificità delle reazioni immunitarie. Nel 1900 Erlich scriveva: "Le sostanze chimiche sono in grado di esercitare la propria azione soltanto su quegli elementi tissutali con i quali possono stabilire intime relazioni chimiche... [Queste relazioni] devono essere specifiche. I gruppi [chimici] devono potersi adattare l'un l'altro... come una chiave alla serratura." Nel 1906 il farmacologo inglese John Langley postulò che la sensibilità del muscolo scheletrico verso il curaro e la nicotina fosse dovuta alla presenza di una "molecola recettrice". La teoria dei recettori fu poi sviluppata dagli allievi di Langley (in particolare da Eliot Smith e Henry Dale), e questo sviluppo fu influenzato notevolmente dai progressi raggiunti in quegli stessi

anni dagli studi sulla cinetica enzimatica e sull'interazione cooperativa fra piccole molecole e proteine. Come vedremo nel prossimo capitolo, la "molecola recettrice" postulata da Langley è stata isolata e caratterizzata come il recettore per l'ACh della giunzione neuromuscolare.

Tutti i recettori dei neurotrasmettitori hanno due caratteristiche biochimiche in comune:

1. Sono proteine che attraversano le membrane a tutto spessore. La zona che entra in contatto con l'ambiente esterno che circonda la cellula ha la funzione di riconoscere e di legare il neurotrasmettitore liberato dalla terminazione presinaptica.
2. Essi esercitano una funzione effettrice sulla cellula bersaglio modulando l'apertura o la chiusura dei canali ionici.

I recettori postsinaptici regolano l'accesso ai canali ionici con meccanismi sia diretti che indiretti

I neurotrasmettitori chimici controllano l'apertura dei canali ionici della cellula postsinaptica sia direttamente che in maniera indiretta. Questi due tipi di attività sono mediati da recettori proteici che derivano da famiglie diverse di geni.

I recettori che agiscono direttamente sull'accesso dei canali ionici, come il recettore nicotinico per l'ACh a livello della giunzione neuromuscolare, sono costituiti da proteine integrali di membrana. In generale, questi recettori sono costituiti da un'unica macromolecola suddivisa in diverse subunità e comprendono un dominio extracellulare, che forma il recettore del neurotrasmettitore, ed un dominio intrinseco alla membrana, che costituisce il canale ionico vero e proprio (Figura 10.8A). I recettori di questo tipo sono anche detti *ionotropici*. Quando essi si legano ad un neurotrasmettitore, vanno incontro a una modificazione della propria conformazione che determina l'apertura del canale. Le attività dei recettori ionotropici, detti anche canali dei recettori o canali regolati da ligandi, verranno discusse dettagliatamente nel Capitolo 11.

Al contrario, i recettori che regolano indirettamente l'accesso ai canali ionici, come quelli per la noradrenalina o per la serotonina a livello delle sinapsi della corteccia cerebrale, sono costituiti da macromolecole distinte dai canali ionici sui quali agiscono. Questi recettori effettuano la propria azione modificando particolari reazioni metaboliche intracellulari e sono spesso chiamati *recettori metabotropici*. L'attivazione di questi recettori catalizza la formazione dei cosiddetti secondi messaggeri, che sono piccoli metaboliti intracellulari liberamente diffusibili, come l'AMPc e il diacilglicerolo. Molti di questi secondi messaggeri attivano specifiche protein-chinasi, che costituiscono un gruppo di enzimi in grado di fosforilare numerosi substrati proteici. In molti casi le protein-chinasi fosforilano direttamente i canali ionici determinandone l'apertura o la chiusura. I meccanismi che regolano le funzioni dei recettori metabotropici saranno estesamente trattate nel Capitolo 13.

I recettori ionotropici e metabotropici svolgono funzioni diverse. I recettori ionotropici determinano l'insorgenza di potenziali sinaptici relativamente rapidi che durano, in generale, pochi millisecondi. Questi potenziali vengono per lo più impiegati nei circuiti nervosi che mediano comportamenti rapidi come il riflesso da stiramento. I recettori metabotropici determinano, invece, la comparsa di attività sinaptiche assai più lente che possono durare dei secondi o addirittura dei minuti. Queste attività lente servono spesso a modulare le manifestazioni del comportamento, modificando l'eccitabilità dei neuroni e l'efficacia delle connessioni sinaptiche nei circuiti nervosi responsabili del comportamento stesso. Per esempio, alcune vie sinaptiche modulatorie servono come stimoli di rinforzo nel corso dei processi di apprendimento.

Eric R. Kandel
Steven A. Siegelbaum

LETTURE SCELTE

Bennett MV. 1997. Gap junctions as electrical synapses. J Neurocytol 26:349–366.

Eccles JC. 1976. From electrical to chemical transmission in the central nervous system. The closing address of the Sir Henry Dale Centennial Symposium. Notes Rec R Soc Lond 30:219–230.

Furshpan EJ, Potter DD. 1959. Transmission at the giant motor synapses of the crayfish. J Physiol (Lond) 145:289–325.

Goodenough DA, Goliger JA, Paul DL. 1996. Connexins, connexons, and intercellular communication. Ann Rev Biochem 65:475–502.

Jessell TM, Kandel ER. 1993. Synaptic transmission: a bidirectional and a self-modifiable form of cell-cell communication. Cell 72(Suppl):1–30.

Unwin N. 1993. Neurotransmitter action: opening of ligand-gated ion channels. Cell 72(Suppl):31–41.

BIBLIOGRAFIA

Beyer EC, Paul DL, Goodenough DA. 1987. Connexin43: a protein from rat heart homologous to a gap junction protein from liver. J Cell Biol 105:2621–2629.

Bruzzone R, White TW, Scherer SS, Fischbeck KH, Paul DL. 1994. Null mutations of connexin 32 in patients with x-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Neuron 13:1253–1260.

Carew TJ, Kandel ER. 1976. Two functional effects of decreased conductance EPSP's: synaptic augmentation and increased electrotonic coupling. Science 192:150–153.

Cornell-Bell AH, Finkbeiner SM, Cooper MS, Smith SJ. 1990. Glutamate induces calcium waves in cultured astrocytes: long-range glial signaling. Science 247:470–473.

Dale H. 1935. Pharmacology and nerve-endings. Proc R Soc Med (Lond) 28:319–332.

Eckert R. 1988. Propagation and transmission of signals. In:

 ISBN 88-408-1256-3

Animal Physiology: Mechanisms and Adaptations, 3rd ed, pp. 134–176. New York: Freeman.

Ehrlich P. 1900. On immunity with special reference to cell life. Croonian Lect Proc R Soc Lond 66:424–448.

Furshpan EJ, Potter DD. 1957. Mechanism of nerve-impulse transmission at a crayfish synapse. Nature 180:342–343.

Heuser JE, Reese TS. 1977. Structure of the synapse. In: ER Kandel (ed), *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts*, Sect. 1, *The Nervous System*. Vol. 1, *Cellular Biology of Neurons*, Part 1, pp. 261–294. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Jaslove SW, Brink PR. 1986. The mechanism of rectification at the electrotonic motor giant synapse of the crayfish. Nature 323:63–65.

Langley JN. 1906. On nerve endings and on special excitable substances in cells. Proc R Soc Lond B Biol Sci 78:170–194.

Loewi O, Navratil E. 1926. Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. X. Mitteilung: über das Schicksal des Vagusstoffs. Pflügers Arch. 214:678–688; 1972. Translated in: On the humoral propagation of cardiac nerve action. Communication X. The fate of the vagus substance. In: I Cooke, M Lipkin Jr (eds). *Cellular Neurophysiology: A Source Book*, pp. 478–485. New York: Holt, Rinehart and Winston.

Makowski L, Caspar DLD, Phillips WC, Baker TS, Goodenough DA. 1984. Gap junction structures. VI. Variation and conservation in connexon conformation and packing. Biophys J 45:208–218.

Pappas GD, Waxman SG. 1972. Synaptic fine structure—morphological correlates of chemical and electrotonic transmission. In: GD Pappas, DP Purpura (eds). *Structure and Function of Synapses*, pp. 1–43. New York: Raven.

Ramón y Cajal S. 1894. La fine structure des centres nerveux. Proc R Soc Lond 55:444–468.

Ramón y Cajal S. 1911. *Histologie du Système Nerveux de l'Homme & des Vertébrés*, Vol. 2. L Azoulay (transl). Paris: Maloine; 1955. Reprint. Madrid: Instituto Ramón y Cajal.

Sherrington C. 1947. *The Integrative Action of the Nervous System*, 2nd ed. New Haven: Yale Univ. Press.

Unwin PNT, Zampighi G. 1980. Structure of the junction between communicating cells. Nature 283:545–549.

11 La trasmissione a livello della sinapsi neuromuscolare: trasmissione sinaptica diretta

- **La giunzione neuromuscolare costituisce il modello d'elezione per lo studio della trasmissione sinaptica diretta**
- **I motoneuroni eccitano il muscolo aprendo canali ionici a livello della placca motrice**
  - Il potenziale sinaptico della placca motrice è determinato da correnti ioniche che passano attraverso canali il cui accesso è regolato dall'acetilcolina
  - Il canale ionico della placca motrice è permeabile sia al sodio che al potassio
- **La tecnica del patch-clamp permette l'analisi dei flussi di corrente che passano attraverso singoli canali ionici**
  - Attraverso ogni singolo canale dipendente dall'acetilcolina passa una corrente unitaria di intensità costante
  - La corrente di placca è determinata da quattro fattori
- **Le proprietà molecolari del canale dipendente dall'acetilcolina sono oggi ben note**
  - I canali regolati dai neurotrasmettitori hanno caratteristiche diverse dai canali voltaggio-dipendenti
  - Sia il recettore nicotinico per l'acetilcolina che il relativo canale sono costituiti dalla stessa macromolecola
- **Una visione d'insieme**
- **Appendice. È possibile calcolare la corrente di placca partendo da un modello di circuito equivalente**

Nel sistema nervoso centrale la forma prevalente di trasmissione sinaptica è quella chimica. Tuttavia, prima di prendere in esame i complessi fattori che caratterizzano le sinapsi cerebrali, appare utile analizzare gli elementi essenziali della trasmissione sinaptica chimica a livello della struttura dove essa è stata studiata per la prima volta ed è ancor oggi meglio conosciuta, e cioè la sinapsi neuromuscolare, ovvero la giunzione fra un motoneurone e una fibra muscolare scheletrica.

La sinapsi fra nervo e muscolo costituisce una struttura ideale per studiare la trasmissione chimica dei segnali perché è relativamente semplice e si presta molto bene all'indagine sperimentale. Infatti le fibre muscolari sono abbastanza grandi da permettere l'inserimento al loro interno di due o più microelettrodi per la rilevazione delle misure elettriche. Inoltre, a differenza di quanto accade per le sinapsi del sistema nervoso centrale, la cellula muscolare postsinaptica è normalmente innervata da un solo assone presinaptico. Per di più, il meccanismo della trasmissione chimica, a livello della sinapsi neuromuscolare, è relativamente semplice in quanto comporta la liberazione da parte della terminazione presinaptica di un solo neurotrasmettitore che apre un solo tipo di canale ionico nella membrana postsinaptica.

La giunzione neuromuscolare costituisce il modello d'elezione per lo studio della trasmissione sinaptica diretta

L'assone del motoneurone innerva una zona specializzata della membrana muscolare che è detta *placca motrice* (v. Figura 11.1). In prossimità della placca, la fibra motrice perde la guaina mielinica e si suddivide in numerose, sottili branche terminali. Ciascuna di queste forma alla sua estremità un grappolo di varicosità, dette *bottoni sinaptici*, a livello delle quali il motoneurone libera il proprio neurotrasmettitore (Figura 11.1). I bottoni sinaptici sono situati in corrispondenza di profonde depressioni della superficie della fibra muscolare, dette *pieghe giunzionali*, che contengono i recettori del neurotrasmettitore (Figura 11.2). Il neurotrasmettitore liberato dalle terminazioni assonali è l'acetilcolina (ACh) e il recettore presente sulla membrana del muscolo è il recettore per l'ACh di tipo nicotinico (Figura 11.3)[1].

1. Vi sono due tipi principali di recettori per l'ACh: nicotinico e muscarinico. Il recettore nicotinico è ionotropico, mentre il recettore muscarinico è metabotropico (v. Capitolo 10). I due recettori si distinguono altresì in quanto certe sostanze che mimicano le attività dell'ACh, come la nicotina e la muscarina, si legano solo all'uno o all'altro tipo di recettore. Altre particolarità del recettore muscarinico saranno illustrate nel Capitolo 13.

 ISBN 88-408-1256-3

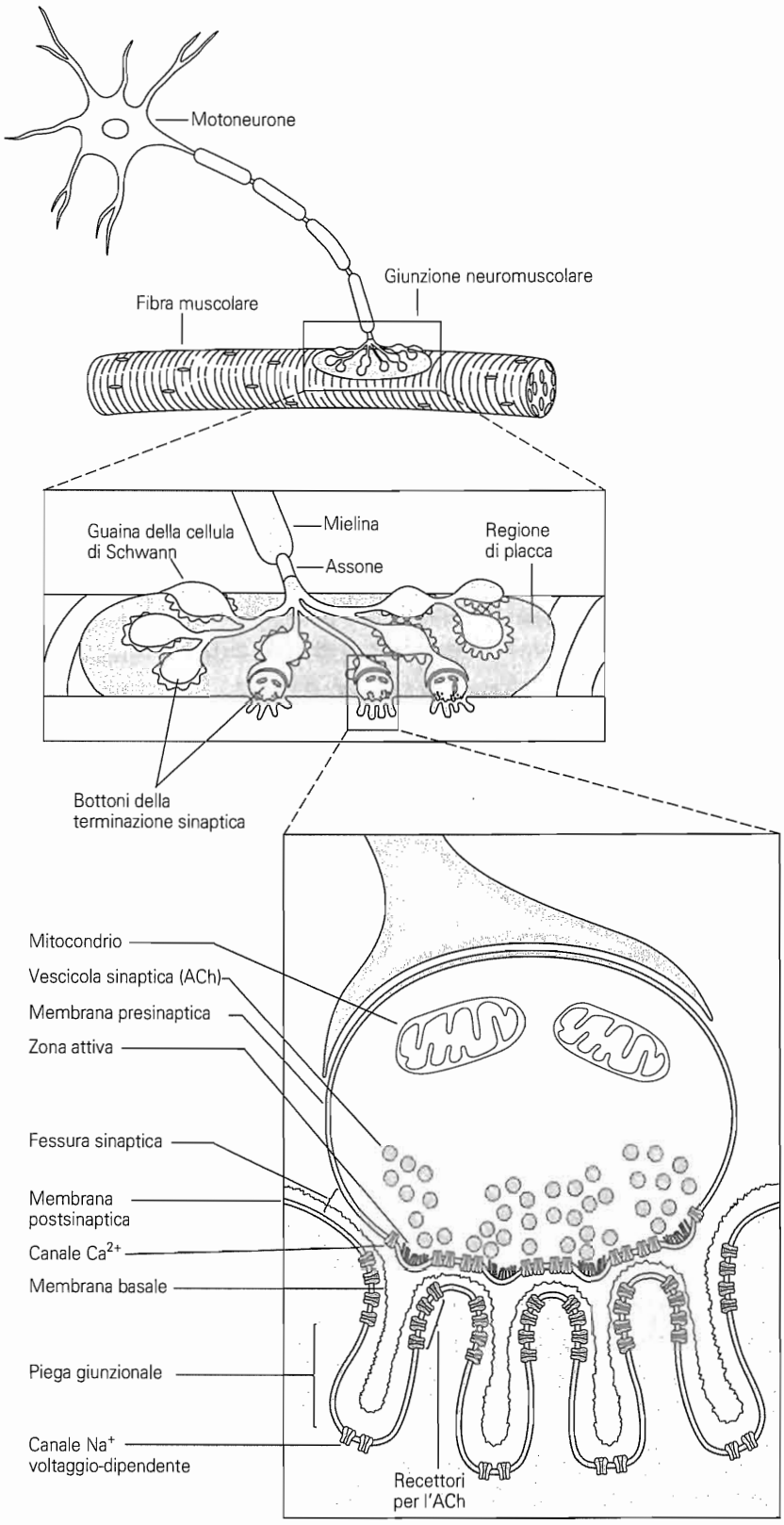


Figura 11.1 La giunzione neuromuscolare è facilmente osservabile con il microscopio luce. A livello del muscolo, la fibra motrice si suddivide in numerose sottili branche dello spessore di circa 2 μm. Ogni branca forma numerose espansioni dette bottoni sinaptici, ricoperti da un sottile strato di cellule di Schwann. Questi bottoni riposano sopra una regione specializzata del muscolo detta *placca motrice* e sono separati dalla membrana del muscolo stesso da una *fessura sinaptica* larga all'incirca 100 nm. Ogni bottone presinaptico contiene mitocondri e vescicole sinaptiche che si raggruppano attorno a *zone attive*, che sono i siti dove viene liberata l'acetilcolina (ACh). Immediatamente al di sotto di ogni bottone sinaptico della placca si trovano numerose *pieghe giunzionali* i cui apici posseggono una densità elevata di recettori per l'ACh. Sulla superficie della fibra muscolare è disposto uno strato di tessuto connettivo detto *membrana basale* (o lamina basale), costituita da collagene e glicoproteine. Sia la terminazione presinaptica che la fibra muscolare secernono proteine che raggiungono la lamina basale. Fra queste v'è l'enzima acetilcolinesterasi, che inattiva l'ACh liberata dalla terminazione presinaptica, scindendola in acetato e colina. La membrana basale contribuisce anche all'organizzazione strutturale della sinapsi, mettendo in registro i bottoni presinaptici con le pieghe giunzionali postsinaptiche. (Modificata in parte, da McMahan e Kuffler, 1971.)

Le membrane pre- e postsinaptiche sono separate da una fessura larga circa 100 nm. Nella fessura è presente una membrana basale costituita da collagene e da altre proteine della matrice extracellulare. Alle fibrille del collagene della membrana basale è ancorato un enzima, l'acetilcolinesterasi, in grado di idrolizzare rapidamente l'ACh. Nella zona interposta fra le creste delle pieghe giunzionali e nella profondità di queste, la membrana della cellula muscolare è ricca di canali Na^+ voltaggio-dipendenti.

Ogni bottone presinaptico contiene tutti i componenti necessari per la liberazione del neurotrasmettitore. Questi elementi funzionali comprendono, infatti, le *vescicole sinaptiche* che contengono l'ACh e le *zone attive* che sono siti della membrana specializzati per la liberazione del neurotrasmettitore (v. Figura 11.1). Ogni zona attiva della

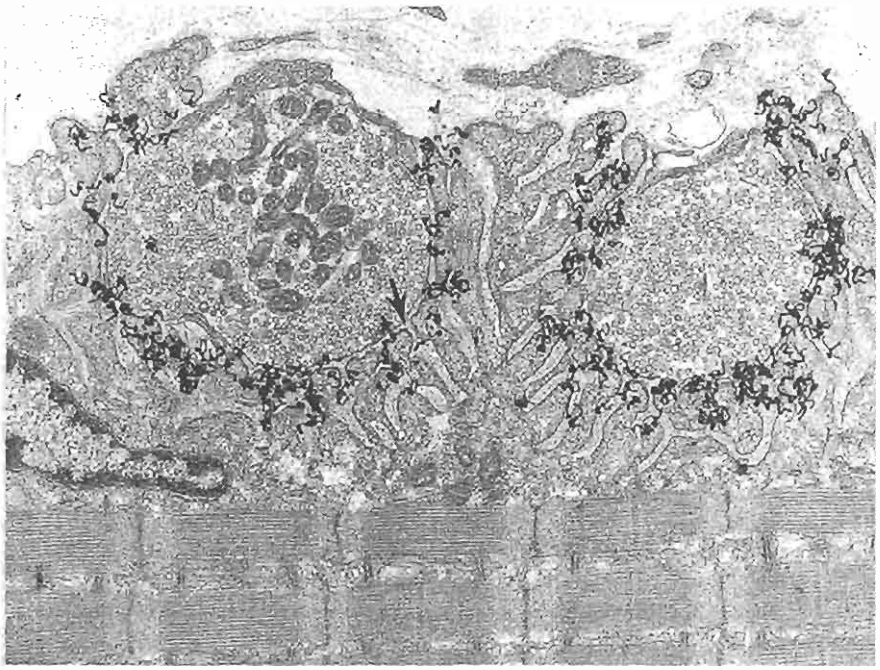


Figura 11.2 Autoradiografia al microscopio elettronico di una giunzione neuromuscolare di vertebrato che mette in evidenza la localizzazione dei recettori per l'ACh (puntini neri) localizzati nel terzo più esterno delle pieghe giunzionali postsinaptiche. La regione ricca di recettori è caratterizzata dall'accentuata densità della membrana postgiunzionale (frecce). La membrana è stata incubata in presenza di α-bungarotossina marcata che si lega con i recettori per l'ACh. I processi di decadimento della sostanza tracciante determinano l'emissione di particelle radioattive che fissano i cristalli di argento (puntini neri). Ingrandimento × 18.000.

membrana presinaptica è localizzata di fronte a una piega giunzionale della cellula postsinaptica. All'apice di ogni piega giunzionale i recettori per l'ACh formano una specie di reticolo nel quale possono raggiungere una densità di circa 10.000 recettori per micrometro quadro (Figure 11.2 e 11.3). I bottoni contengono inoltre canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti che, ad ogni potenziale d'azione, fanno entrare Ca^{2+} nella terminazione (v. Figura 11.1). Questo ingresso di Ca^{2+}, infine, innesca il processo di fusione delle vescicole sinaptiche delle zone attive con la membrana plasmatica e tale fusione determina da ultimo la liberazione del contenuto delle vescicole nella fessura sinaptica.

I motoneuroni eccitano il muscolo aprendo canali ionici a livello della placca motrice

In seguito alla liberazione dell'ACh dalle terminazioni del nervo motore, la membrana della placca motrice si depolarizza rapidamente. Il potenziale postsinaptico eccitatorio della fibra muscolare è detto *potenziale di placca*. Questo potenziale ha un'ampiezza particolarmente elevata; ogni fibra motrice produce un potenziale sinaptico di circa 70 mV. Normalmente, tale potenziale sinaptico è sufficientemente ampio per attivare i canali Na^+ localizzati nelle pieghe giunzionali, dando origine ad un potenziale d'azione che si propaga lungo tutta la fibra muscolare. (Al contrario, il potenziale presinaptico della maggior parte dei neuroni del sistema nervoso centrale genera un potenziale postsinaptico che non raggiunge 1 mV di ampiezza, ed è perciò necessaria la convergenza di molti neuroni presinaptici perché una cellula postsinaptica possa dare origine ad un potenziale d'azione.)

Il potenziale sinaptico della placca motrice è determinato da correnti ioniche che passano attraverso canali il cui accesso è regolato dall'acetilcolina

Paul Fatt e Bernard Katz furono i primi a studiare in dettaglio, negli anni intorno al 1950, il potenziale di placca mediante registrazioni intracellulari. Fatt e Katz riuscirono a ridurre l'ampiezza del potenziale sinaptico al di sotto della soglia necessaria per la genesi del potenziale

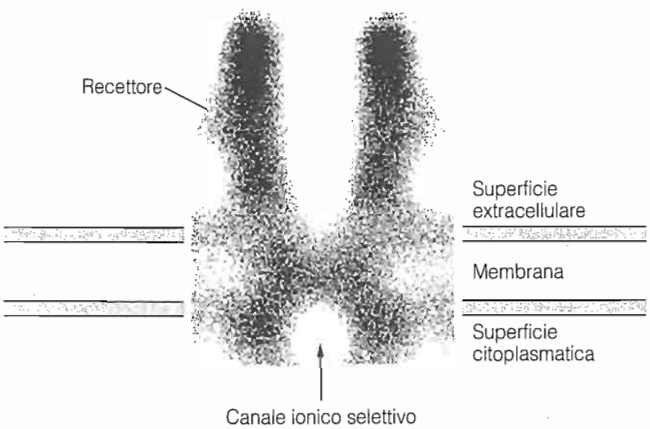


Figura 11.3 Ricostruzione dell'immagine del complesso di un recettore-canale per l'ACh del pesce *Torpedo californica*. L'immagine è stata ottenuta mediante analisi computerizzate di immagini di recettori per l'ACh colorati negativamente. La risoluzione ottica di 1,7 nm è sufficientemente accurata per mettere in evidenza la struttura nel suo complesso, mentre è ancora troppo grossolana per permettere di individuare le singole strutture atomiche. Il diametro totale del recettore e del suo canale è di circa 8,5 nm. Il poro centrale appare largo a livello delle superfici esterna e interna della membrana ma si restringe considerevolmente nella compagine della matrice lipidica. Il canale sporge per una lunghezza notevole nello spazio extracellulare. (Modificata, da Toyoshima e Unwin, 1988.)

 ISBN 88-408-1256-3

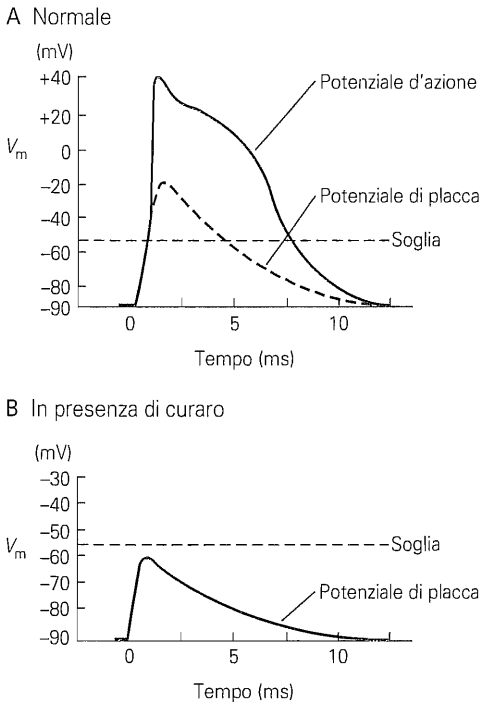


Figura 11.4 Con mezzi farmacologici è possibile registrare e studiare isolatamente il potenziale di placca.
A. In condizioni normali, la stimolazione dell'assone motore determina la comparsa di un potenziale d'azione nelle cellule muscolari scheletriche. La linea tratteggiata indica l'andamento temporale presunto del potenziale di placca che dà innesco al potenziale d'azione.
B. In presenza di curaro, il potenziale di placca può venir studiato isolatamente. Il curaro blocca il legame dell'ACh al suo recettore impedendo in tal modo al potenziale di placca di raggiungere la soglia necessaria per la genesi di un potenziale d'azione (linea tratteggiata). In queste condizioni diviene possibile lo studio delle correnti e dei canali che danno origine al potenziale di placca, che sono del tutto diversi da quelli che determinano il potenziale d'azione. I valori del potenziale di riposo (−90 mV), del potenziale di placca e del potenziale d'azione riportati nei tracciati della figura sono quelli tipici di un muscolo scheletrico di vertebrato.

d'azione trattando il muscolo con curaro[2] (Figura 11.4). Fatt e Katz osservarono anzitutto che il potenziale sinaptico che insorge nelle cellule muscolari è di ampiezza massima in prossimità della placca motrice. Se si allontana l'elettrodo intracellulare dalla regione di placca, l'ampiezza del potenziale sinaptico diminuisce progressivamente (Figura 11.5). Da queste osservazioni questi AA. trassero la conclusione che il potenziale sinaptico è dovuto ad un flusso di corrente entrante, localizzato nella regione della placca motrice, che si propaga passivamente, man mano che ci si allontana dalla placca stessa. (Si ricordi che una corrente entrante corrisponde all'ingresso di cariche positive, che depolarizzano la faccia interna della membrana). Il flusso della corrente è limitato alla regione di placca in quanto i canali ionici attivati dall'ACh sono localizzati in questa zona, proprio di fronte alla terminazione presinaptica dalla quale viene liberato il neurotrasmettitore.

A livello della placca, il potenziale sinaptico insorge rapidamente ma diminuisce d'ampiezza assai più lentamente. L'insorgenza rapida del potenziale di placca è dovuta alla liberazione istantanea dell'ACh nella fessura sinaptica in seguito all'arrivo di un potenziale d'azione nella terminazione presinaptica. Una volta liberata, l'ACh diffonde rapidamente verso i recettori della placca. Non tutta l'ACh liberata, tuttavia, raggiunge i recettori postsinaptici, in quanto si mettono in moto due diversi processi che ne riducono rapidamente la concentrazione: l'idrolisi dell'ACh e la sua rapida diffusione fuori dalla fessura sinaptica.

È stato possibile analizzare le proprietà della corrente che determina l'insorgenza del potenziale di placca mediante la tecnica di blocco del voltaggio (v. Scheda 9.1). Queste analisi misero in luce che la corrente di placca insorge e decade molto più velocemente del potenziale di placca che essa determina (Figura 11.6). Infatti l'andamento temporale della corrente di placca riflette direttamente la rapida apertura e chiusura dei canali ionici attivati dall'ACh. Poiché, al contrario, questa corrente ionica impiegherà tempo per caricare e scaricare la capacità della membrana del muscolo, e quindi per farne variare il voltaggio, il decorso temporale del potenziale di placca sarà necessariamente assai più lento (v. Figura 8.3 e l'Appendice che chiude questo capitolo).

Il canale ionico della placca motrice è permeabile sia al sodio che al potassio

Perché l'apertura dei canali ionici attivati dall'ACh determina la comparsa di un flusso di corrente entrante che dà origine al potenziale di placca depolarizzante? E quali sono i flussi ionici che attraversano i canali ionici attivati dall'ACh e sono responsabili di questa corrente? Un elemento importante per l'identificazione dello ione (o degli ioni) responsabili della corrente sinaptica può essere messo in evidenza mediante esperimenti atti a misurare la forza motrice chimica che spinge gli ioni attraverso il canale. Ricordiamo, da quanto fu detto nel Capitolo 7, che il flusso di corrente che passa attraverso un elemento di conduttanza della membrana è dato dal prodotto della conduttanza stessa per la forza motrice elettrochimica che agisce sugli ioni che passano nei canali della membrana. La corrente di placca che determina il potenziale postsinaptico eccitatorio (EPSP) è definita come:

$$I_{EPSP} = g_{EPSP} \times (V_m - E_{EPSP}) \qquad (11.1)$$

dove I_{EPSP} è la corrente di placca, g_{EPSP} è la conduttanza dei canali attivati dall'ACh, V_m è il potenziale di membrana ed E_{EPSP} è la forza motrice chimica, o batteria, che

2. Il curaro è una miscela di tossine vegetali usata dagli Indios dell'America del Sud che la applicano alle punte di freccia per paralizzare le loro prede. La sostanza attiva purificata è la tubocurarina che blocca la trasmissione neuromuscolare legandosi al recettore nicotinico e impedendo in tal modo la sua attivazione da parte dell'ACh.

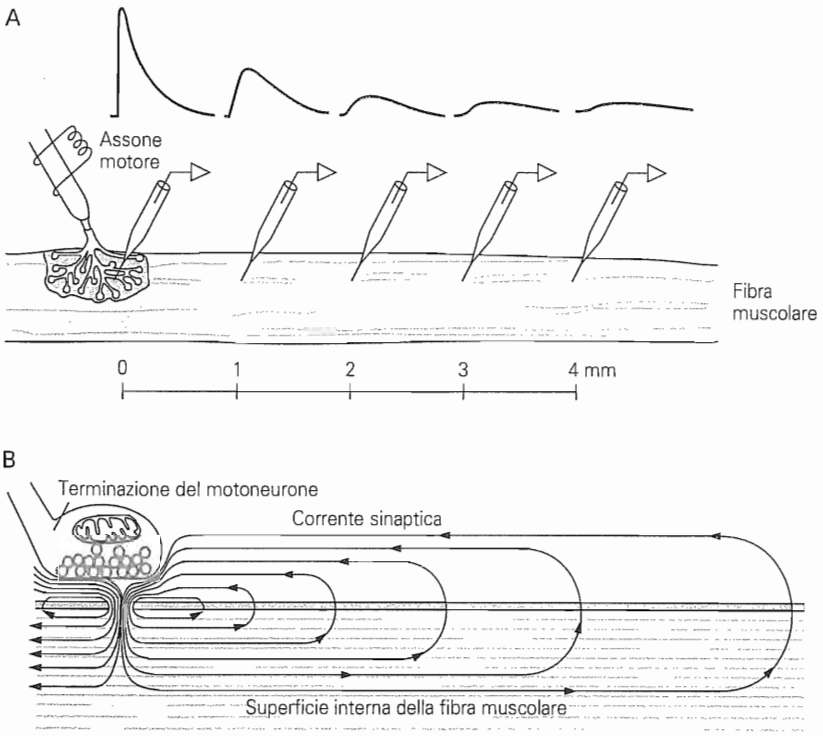


Figura 11.5 Il potenziale sinaptico del muscolo ha la sua massima ampiezza nel sito d'insorgenza, a livello della placca motrice, e si propaga passivamente con la distanza. (Modificata, da Miles, 1969.)
A. L'ampiezza del potenziale sinaptico si riduce progressivamente e il suo decorso temporale si fa più lento via via che ci si allontana dalla regione della placca dove il potenziale ha preso inizio.
B. La riduzione d'ampiezza dipende dall'imperfetto isolamento della membrana della fibra muscolare. Dato che il flusso delle correnti deve effettuarsi lungo un circuito chiuso, la corrente sinaptica che entra a livello della regione di placca dà origine a un flusso di correnti che escono attraverso i canali passivi e la capacità della membrana (che funge da condensatore). È appunto il flusso delle correnti che escono attraverso la capacità della membrana che è responsabile della depolarizzazione. Poiché si ha una continua perdita di corrente attraverso la superficie della membrana, l'intensità della corrente stessa continuerà a diminuire man mano che aumenta la distanza dalla placca. Perciò, a differenza del potenziale d'azione, che ha un carattere rigenerativo, la depolarizzazione locale determinata dal potenziale sinaptico diminuirà con la distanza.

dipende dai gradienti di concentrazione degli ioni che passano attraverso i canali attivati dall'ACh. Poiché la corrente di placca è entrante al normale potenziale di riposo della cellula muscolare (–90 mV), anche la forza motrice elettrochimica che grava sugli ioni che trasportano la corrente attraverso i canali attivati dall'ACh, a questo potenziale, dovrà essere entrante (negativa). Pertanto, E_{EPSP} dovrà essere più positiva di –90 mV.

Dall'equazione (11.1) è possibile arguire che il valore di E_{EPSP} può venir determinato modificando il potenziale di membrana nel corso di esperimenti di blocco del voltaggio e osservandone gli effetti sulla corrente sinaptica. La depolarizzazione della membrana ridurrà la forza elettrochimica netta entrante e determinerà una riduzione dell'intensità della corrente di placca entrante. Se si pone il potenziale di membrana ad un valore uguale a quello erogato dalla batteria che rappresenta la forza motrice chimica (E_{EPSP}), non vi sarà più alcuna corrente sinaptica netta a livello della placca motrice, in quanto la forza motrice elettrica (dovuta a V_m) sarà esattamente controbilanciata dalla forza motrice chimica (dovuta a E_{EPSP}). Il potenziale al quale la corrente ionica netta si riduce a zero è il *potenziale d'inversione* per il flusso della corrente che passa attraverso i canali ionici. La determinazione del potenziale d'inversione permette, altresì, la misura sperimentale del valore di E_{EPSP} vale a dire della forza motrice chimica che spinge gli ioni attraverso i canali di placca attivati dall'ACh. Se si rende il potenziale di membrana più positivo di E_{EPSP}, comparirà una forza motrice uscente netta. In queste condizioni, la stimolazione del nervo motore, aprendo i canali attivati dall'ACh, determinerà la comparsa di una corrente ionica uscente che iperpolarizzerà la membrana.

Se il potenziale di placca fosse dovuto soltanto ad un ingresso di Na^+, il potenziale d'inversione del po-

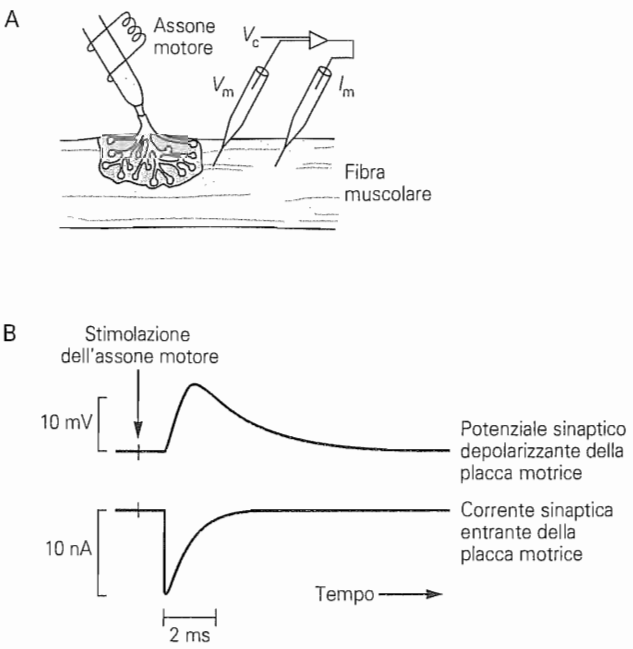


Figura 11.6 L'andamento temporale della corrente di placca è molto più rapido di quello del potenziale di placca.
A. A livello della placca motrice, la membrana del muscolo è mantenuta in condizione di blocco del voltaggio mediante l'inserzione di due microelettrodi. Un elettrodo misura il potenziale (V_m) e l'altro inietta corrente (I_m). Entrambi gli elettrodi sono connessi ad un amplificatore a feed-back che provvede ad erogare la corrente necessaria (I_m) perché V_m resti bloccato al potenziale imposto V_c. La corrente sinaptica evocata dalla stimolazione del nervo motore può quindi venir misurata a potenziale costante, per esempio –90 mV (v. Scheda 9.1).
B. Il potenziale di placca misurato in assenza di blocco del voltaggio cambia con lentezza e si instaura con ritardo rispetto alla corrente sinaptica entrante misurata in condizioni di blocco del voltaggio. Ciò accade in quanto la corrente sinaptica deve anzitutto modificare la carica presente sulla capacità della membrana del muscolo prima che questa possa depolarizzarsi (v. Capitolo 8 e l'Appendice di questo capitolo).

 ISBN 88-408-1256-3

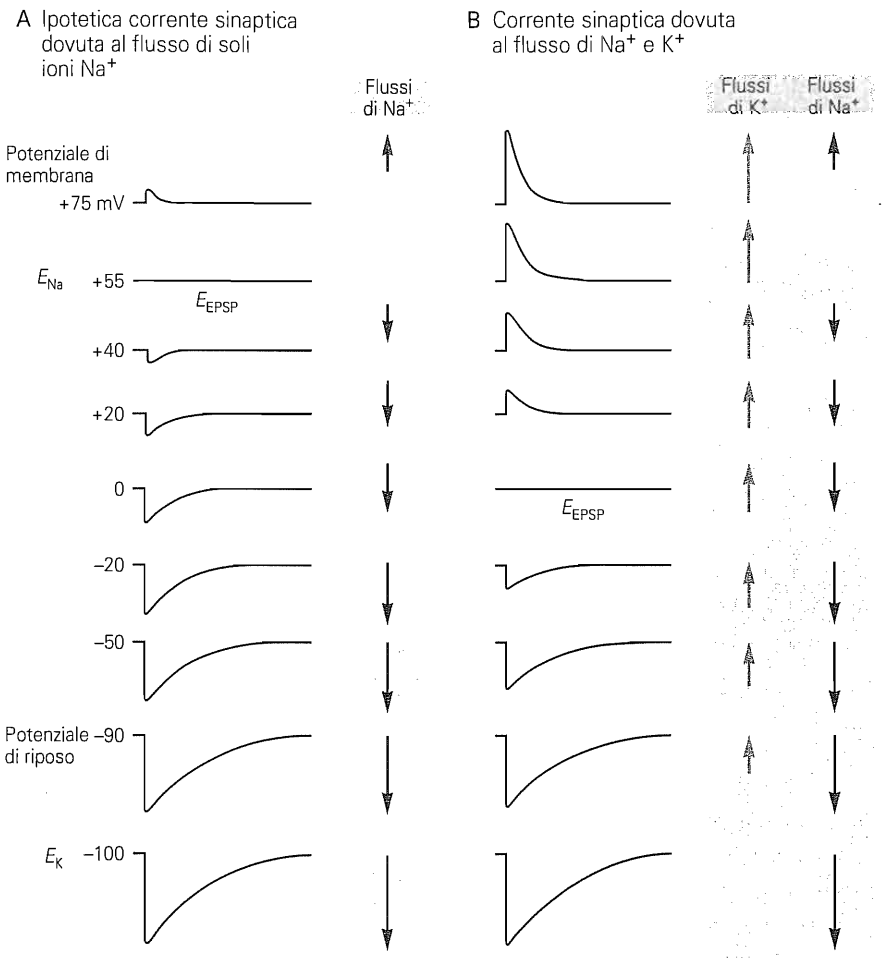


Figura 11.7 Il potenziale di placca è determinato da un flusso simultaneo di Na^+ e di K^+ che attraversano un unico canale attivato dall'ACh.
A. Le correnti ioniche responsabili del potenziale di placca vengono determinate esaminando il potenziale d'inversione della corrente di placca. La membrana viene sottoposta a blocco del voltaggio a diversi valori di potenziale e si misura la corrente sinaptica mentre il nervo viene stimolato. Quando il potenziale di membrana viene portato al potenziale d'equilibrio dello ione responsabile del potenziale sinaptico, non si ha alcun passaggio di corrente. Se soltanto gli Na^+ fossero responsabili della corrente di placca, il potenziale di inversione si troverebbe a +55 mV, che è il potenziale d'equilibrio degli Na^+ (E_{Na}). La freccia posta accanto ai tracciati delle diverse correnti indica l'entità del flusso netto di Na^+ osservato ai corrispondenti potenziali di membrana. B. In realtà, la corrente di placca si inverte a 0 mV perché il canale ionico responsabile del potenziale sinaptico è permeabile sia agli Na^+ che ai K^+ che sono in grado di entrare ed uscire simultaneamente dalla cellula (v. Scheda 11.1). La corrente netta è la somma algebrica dei flussi di Na^+ e K^+ attraverso i canali della placca. Al potenziale d'inversione (E_{EPSP}) il flusso entrante degli Na^+ è controbilanciato dal flusso uscente dei K^+ in modo tale che la corrente netta si annulla.

tenziale postsinaptico eccitatorio sarebbe identico al potenziale d'equilibrio degli Na^+, ovvero +55 mV. Pertanto, se si fa variare sperimentalmente il potenziale di membrana da −100 a +55 mV, la corrente di placca dovrebbe ridursi progressivamente di intensità per la diminuzione del potenziale elettrochimico che grava sugli Na^+ ($V_m - E_{Na}$). A +55 mV la corrente entrante diverrebbe nulla, mentre per potenziali più positivi di +55 mV la corrente di placca dovrebbe cambiare direzione e diventare uscente.

Al contrario, esperimenti di questo tipo condotti a livello della placca motrice hanno dimostrato che, riducendo progressivamente il potenziale di membrana, la corrente entrante diminuisce rapidamente e si annulla a 0 mV! Portando il potenziale di membrana a valori più positivi di 0 mV, la corrente di placca si inverte e diviene uscente (Figura 11.7). In realtà, questo potenziale di membrana non corrisponde al potenziale d'equilibrio degli Na^+ né a quello di qualsiasi altro dei principali cationi o anioni conosciuti. In effetti, questo potenziale non è dovuto ad una sola specie ionica ma ad una combinazione di diversi ioni. Infatti, i canali sinaptici della placca motrice sono all'incirca ugualmente permeabili ad entrambi i cationi principali, Na^+ e K^+. Perciò, nel corso del potenziale sinaptico, gli Na^+ entrano nella cellula mentre i K^+ ne fuoriescono. Il potenziale d'inversione è 0 mV perché tale valore rappresenta la media ponderata dei potenziali d'equilibrio degli Na^+ e dei K^+ (Scheda 11.1). A questo potenziale, l'ingresso degli Na^+ è controbilanciato da un eguale efflusso di K^+.

Come mai i canali della placca attivati dall'ACh non sono selettivi per un'unica specie ionica, come lo sono i canali voltaggio-dipendenti degli Na^+ e dei K^+? Si ritiene che il diametro del poro dei canali attivati dall'ACh sia apprezzabilmente più largo di quello dei canali voltaggio-dipendenti. Le misure elettrofisiologiche suggeriscono che tale poro, nei mammiferi, possa arrivare ad un diametro di 0,8 nm. Questa valutazione si basa sulle dimensioni dei cationi più grandi che possono attraversare il canale. Per esempio, il catione tetrametilammonio (TMA) passa per questo canale ed ha un diametro di circa 0,6 nm. Il canale Na^+ voltaggio-dipendente, al contrario, è permeabile soltanto a cationi organici con una sezione trasversa minore di 0,5 × 0,3 nm, e il canale K^+ voltaggio-dipendente lascia passare soltanto ioni con un diametro minore di 0,3 nm.

Si pensa che il diametro relativamente largo del poro ACh serva a creare un ambiente acquoso che permette ai cationi di diffondere attraverso il canale come se fossero in soluzione libera. Ciò spiega anche perché il canale non discrimini fra Na^+ e K^+. Ciò spiegherebbe altresì perché perfino cationi bivalenti come i Ca^{2+} riescano ad attraversare il canale. Gli anioni vengono, tuttavia, esclusi dalla presenza di cariche negative fisse presenti

Scheda 11.1

Il potenziale d'inversione del potenziale di placca

Il potenziale d'inversione di una corrente di membrana trasportata da più di una specie ionica, come la corrente di placca attivata dal recettore-canale per l'ACh, è determinato da due fattori: (1) la conduttanza relativa degli ioni che trasportano la corrente (g_{Na} e g_K nel caso della corrente di placca) e (2) il potenziale d'equilibrio degli ioni stessi (E_{Na} ed E_K).

Al potenziale d'inversione del recettore-canale per l'ACh, la corrente entrante trasportata dagli Na^+ è controbilanciata dalla corrente uscente trasportata dai K^+. Perciò:

$$I_{Na} + I_K = 0 \qquad (11.2)$$

Le singole correnti degli Na^+ e dei K^+ si ottengono da:

$$I_{Na} = g_{Na} \times (V_m - E_{Na}) \qquad (11.3a)$$

e

$$I_K = g_K \times (V_m - E_K) \qquad (11.3b)$$

È necessario ricordare che queste correnti non rappresentano flussi di Na^+ e K^+ che attraversano canali diversi (come accade per il potenziale d'azione) ma movimenti di Na^+ e K^+ attraverso un unico recettore-canale per l'ACh. Sapendo che al potenziale d'inversione $V_m = E_{EPSP}$, nell'equazione (11.2) possiamo sostituire le equazioni (11.3a) e (11.3b) al posto di I_{Na} e I_K come segue:

$$g_{Na} \times (E_{EPSP} - E_{Na}) + g_K \times (E_{EPSP} - E_K) = 0 \qquad (11.4)$$

Risolvendo quest'equazione per E_{EPSP} si ottiene:

$$E_{EPSP} = \frac{(g_{Na} \times E_{Na}) + (g_K \times E_K)}{g_{Na} + g_K} \qquad (11.5)$$

Se dividiamo sia il numeratore che il denominatore del membro di destra di questa equazione per g_K, otteniamo

$$E_{EPSP} = \frac{E_{Na}(g_{Na} / g_K) + E_K}{(g_{Na} / g_K) + 1} \qquad (11.6)$$

Perciò, se $g_{Na} = g_K$, allora $E_{EPSP} = (E_{Na} + E_K)/2$.

Queste equazioni possono anche fornire il valore del rapporto g_{Na}/g_K se sono noti E_{EPSP}, E_K, ed E_{Na}. Infatti, riordinando l'equazione (11.4) si ottiene:

$$\frac{g_{Na}}{g_K} = \frac{E_{EPSP} - E_K}{E_{Na} - E_{EPSP}} \qquad (11.7)$$

A livello della giunzione neuromuscolare E_{EPSP} = 0 mV, E_K = –100 mV, ed E_{Na} = +55 mV. Si desume perciò, dall'equazione (11.7), che g_{Na}/g_K ha un valore di circa 1,8; ciò permette di stabilire che la conduttanza del recettore-canale per l'ACh è alquanto maggiore per gli Na^+ che per i K^+. Una simile procedura può venire usata per analizzare il potenziale d'inversione e i flussi ionici che si verificano nel sistema nervoso centrale nel corso di potenziali sinaptici eccitatori e inibitori (Capitolo 12).

nel canale, come verrà descritto in seguito, in questo stesso capitolo.

La tecnica del patch-clamp permette l'analisi dei flussi di corrente che passano attraverso singoli canali ionici

La corrente che determina il potenziale di placca passa attraverso diverse centinaia di migliaia di canali. Le registrazioni della corrente che attraversa i singoli canali ionici attivati dall'ACh, effettuate con la tecnica del patch-clamp (v. Scheda 6.1), hanno permesso di approfondire le nostre conoscenze sugli eventi molecolari che stanno alla base del potenziale di placca. Prima dell'introduzione della tecnica del patch-clamp, i fisiologi non avevano un'opinione concorde su quale potesse essere l'andamento temporale del flusso di corrente nei singoli canali. Alcuni ritenevano che le correnti di singolo canale altro non fossero che una versione microscopica della corrente di placca registrata nel corso di un esperimento di blocco del voltaggio e presentassero, pertanto, una fase di crescita rapida e una fase decrescente con andamento più lento. Altri pensavano, invece, che i canali si aprissero con un meccanismo di tutto-o-nulla, dando origine a correnti a gradino, simili a quelle che erano state osservate nei canali della gramicidina (v. Capitolo 6).

Attraverso ogni singolo canale dipendente dall'acetilcolina passa una corrente unitaria di intensità costante

Le prime registrazioni dell'attività di un singolo canale attivato dall'ACh furono ottenute, in cellule muscolari scheletriche, da Erwin Neher e Bert Sakmann, nel 1976. Queste osservazioni dimostrarono che i canali si aprono e chiudono a gradino, dando origine a piccolissimi impulsi rettangolari di corrente ionica (Figura 11.8). Se il potenziale di membrana resta costante, ogni volta che si aprono questi canali lasciano passare sempre lo stesso impulso di corrente. Ad un potenziale di riposo di –90 mV la corrente del singolo canale è di circa –2,7 pA. Anche se questa intensità di corrente appare molto piccola, essa corrisponde pur sempre ad un flusso di 17 milioni di ioni al secondo per ogni canale aperto.

Il gradino di corrente unitaria cambia dimensioni in funzione del potenziale di membrana. Ciò accade in quanto la corrente che passa in ogni singolo canale dipende dalla forza motrice elettrochimica ($V_m - E_{EPSP}$). Ricordiamo che la legge di Ohm applicata alla corrente sinaptica è:

$$I_{EPSP} = g_{EPSP} \times (V_m - E_{EPSP})$$

L'espressione equivalente per ogni singolo canale sarà pertanto:

 ISBN 88-408-1256-3

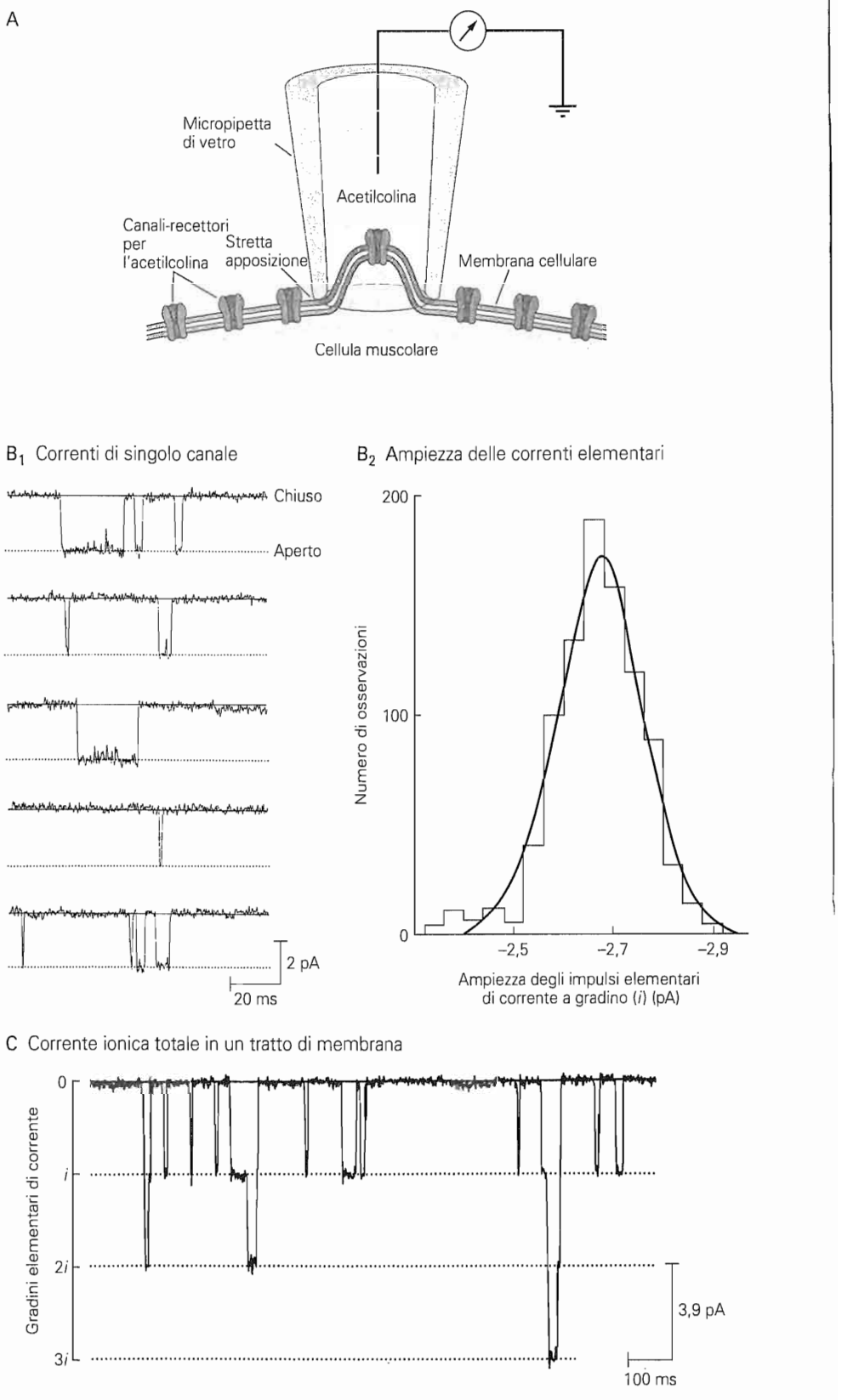


Figura 11.8 I singoli canali attivati dall'ACh si aprono in maniera di tutto-o-nulla. A. Per registrare da singoli canali attivati dall'ACh viene impiegata la tecnica del patch-clamp. L'elettrodo per il patch-clamp è una micropipetta di vetro riempita di una soluzione salina, cui si aggiunge ACh a bassa concentrazione. L'elettrodo viene poi applicato a stretto contatto con la superficie della membrana del muscolo in modo che vi aderisca perfettamente (v. Scheda 6.1). B. Tracciati della corrente di singoli canali registrati da un tratto di membrana muscolare di Rana, in presenza di ACh 100 nM, ad un potenziale di riposo di –90 mV. 1. L'apertura di un canale determina la comparsa di un impulso di corrente entrante (registrato come una deflessione verso il basso). Poiché il tratto di membrana isolato conteneva un gran numero di canali attivati dall'ACh, le successive aperture che si osservano nel tracciato derivano probabilmente da canali distinti. 2. Gli istogrammi delle ampiezze di questi impulsi di corrente presentano un solo picco. Ciò dimostra che il tratto di membrana da cui si deriva contiene un unico tipo di canale attivo; l'entità della corrente elementare che passa attraverso il canale oscilla a caso intorno a un valor medio di –2,7 pA (1 pA = 10^{-12}A). Questo valor medio è la *corrente elementare* del canale. Essa equivale a una conduttanza elementare di circa 30 pS. (Per concessione di B. Sakmann.) C. Se si porta il potenziale di membrana a –130 mV, le correnti dei singoli canali vanno incontro ad incrementi a gradino, in maniera di tutto-o-nulla, di 3,9 pA (corrispondenti a 30 pS). Talvolta più di un canale si apre simultaneamente. In questo caso le correnti si sommano linearmente. Nella figura si può osservare l'apertura simultanea di uno, due o tre canali, a tempi diversi. (Per concessione di B. Sakmann.)

$$i_{EPSP} = \gamma_{EPSP} \times (V_m - E_{EPSP})$$

dove i_{EPSP} è l'intensità del flusso di corrente che passa attraverso un singolo canale e γ_{EPSP} è la conduttanza del singolo canale. La relazione fra i_{EPSP} e il voltaggio della membrana è lineare e perciò la conduttanza del singolo canale è costante e indipendente dal potenziale della membrana; in altri termini, il canale si comporta come un semplice resistore. Dalla pendenza di questa relazione si può calcolare che i canali abbiano una conduttanza di 30 pS. Il potenziale d'inversione di 0 mV, ottenuto dall'intercetta della funzione con l'asse del voltaggio, è identico a quello della corrente di placca (Figura 11.9).

Sebbene l'intensità della corrente che passa attraverso ogni singolo canale ACh non vari da un'apertura all'altra, la durata di ogni apertura e il tempo che intercorre fra un'apertura e la successiva possono variare significativamente nello stesso canale. Queste variazioni hanno

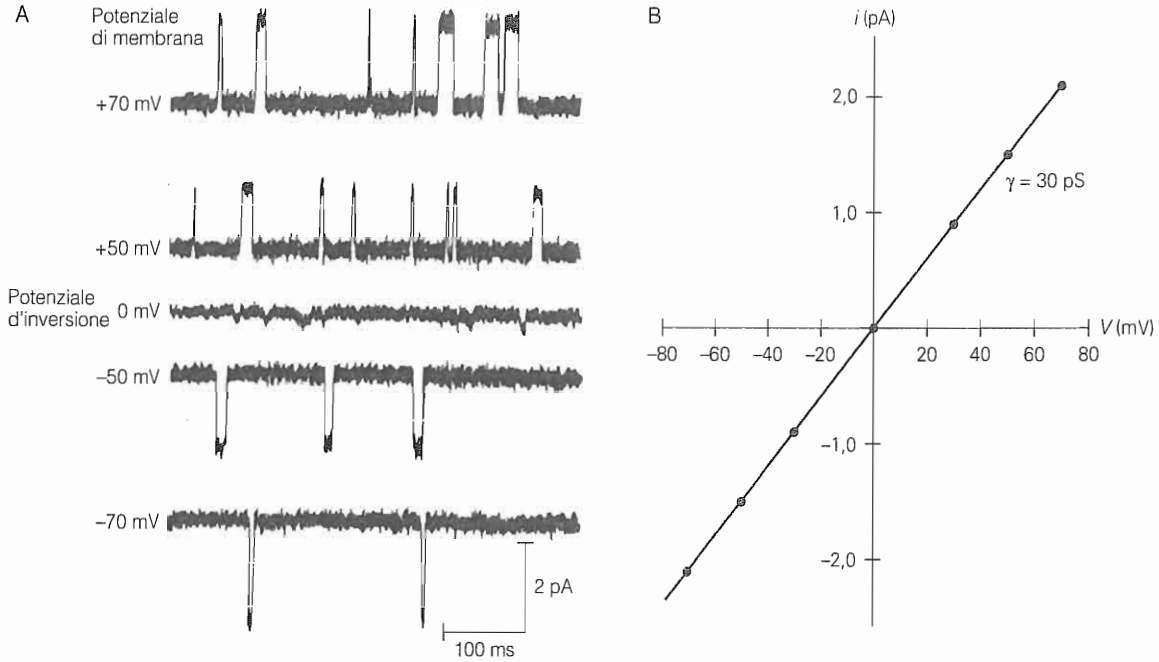


Figura 11.9 I singoli canali attivati dall'ACh, quando sono aperti si comportano come semplici resistori.
A. Il voltaggio esistente ai capi del tratto di membrana da cui sono stati tratti i tracciati della figura veniva fatto variare continuamente mentre la membrana era esposta ad ACh 2 μM. La corrente è entrante per voltaggi inferiori a 0 mV e uscente per voltaggi superiori e permette di determinare il potenziale d'inversione.
B. Il flusso della corrente che passa per un singolo canale attivato dall'ACh dipende dal voltaggio della membrana. La relazione lineare corrente-voltaggio dimostra che i canali si comportano come semplici resistori di conduttanza pari a circa 30 pS.

luogo perché l'apertura e la chiusura dei canali sono eventi stocastici. Essi seguono la stessa legge che descrive il decadimento della radioattività. Per via delle oscillazioni termiche e delle fluttuazioni cui vanno incontro i canali, è impossibile prevedere con esattezza quanto tempo possa passare prima che un canale si leghi con l'ACh o quanto tempo esso resterà aperto prima che l'ACh si dissoci dal canale e questo si chiuda. Tuttavia, il tempo medio di apertura di ciascun tipo di canale è una proprietà ben definita del canale stesso, allo stesso modo con cui il tempo medio del decadimento radioattivo è una proprietà costante di ciascun radioisotopo. Il tempo medio di apertura di un canale attivato dall'ACh si aggira su 1 ms. Pertanto, l'apertura di un canale si accompagna al passaggio di circa 17.000 ioni.

A differenza dei canali voltaggio-dipendenti, i canali attivati dall'ACh non sono sensibili alla depolarizzazione della membrana. È invece un ligando (ACh) che fa aprire il canale. Si ritiene che ogni canale possegga due siti leganti per l'ACh; per aprirsi, ogni canale deve dunque legarsi con due molecole di ACh. Quando la molecola dell'ACh si dissocia dal canale, questo si chiude e resta chiuso fintanto che non leghi di nuovo altre molecole di ACh.

La corrente di placca è determinata da quattro fattori

La stimolazione di un nervo motore determina la liberazione di grandi quantità di ACh nella fessure sinaptica. L'ACh diffonde rapidamente nella fessura e si lega ai recettori per l'ACh facendone aprire, quasi simultaneamente, più di 200.000. (Questo numero risulta dal confronto fra la corrente di placca totale, che è di circa –500 nA, con la corrente di un singolo canale, che si aggira sui –2,7 pA). Ci si può domandare, allora, in che modo una moltitudine di brevi impulsi di corrente a gradino, che passano attraverso 200.000 singoli canali attivati dall'ACh, possa dar luogo alla forma d'onda continua che caratterizza la corrente di placca.

Il notevole e rapido aumento di concentrazione dell'ACh che segue la stimolazione del nervo motore dà luogo ad un sostanziale aumento della conduttanza totale della membrana di placca (Figura 11.10). La concentrazione dell'ACh diminuisce poi molto rapidamente nella fessura (in meno di 1 ms) sia per idrolisi dell'ACh che per diffusione. In seguito alla diminuzione della concentrazione dell'ACh, i canali cominciano a chiudersi nella maniera casuale che abbiamo già descritto. Date le caratteristiche di tutto-o-nulla della corrente dei canali, ad ogni canale che si chiude si avrà una diminuzione a gradino della corrente di placca. Tuttavia, poiché ogni gradino unitario di corrente è assai piccolo in confronto alla corrente trasportata da parecchie migliaia di canali, il venir meno, in maniera casuale, di un gran numero di correnti unitarie fa sì che il decadimento della corrente totale di placca appaia come un fenomeno continuo (Figura 11.10).

La conduttanza sinaptica globale di tutti i canali aperti, in una grande popolazione di canali ACh, è la conduttanza sinaptica totale, $g_{EPSP} = n \times \gamma$, dove n è il numero

 ISBN 88-408-1256-3

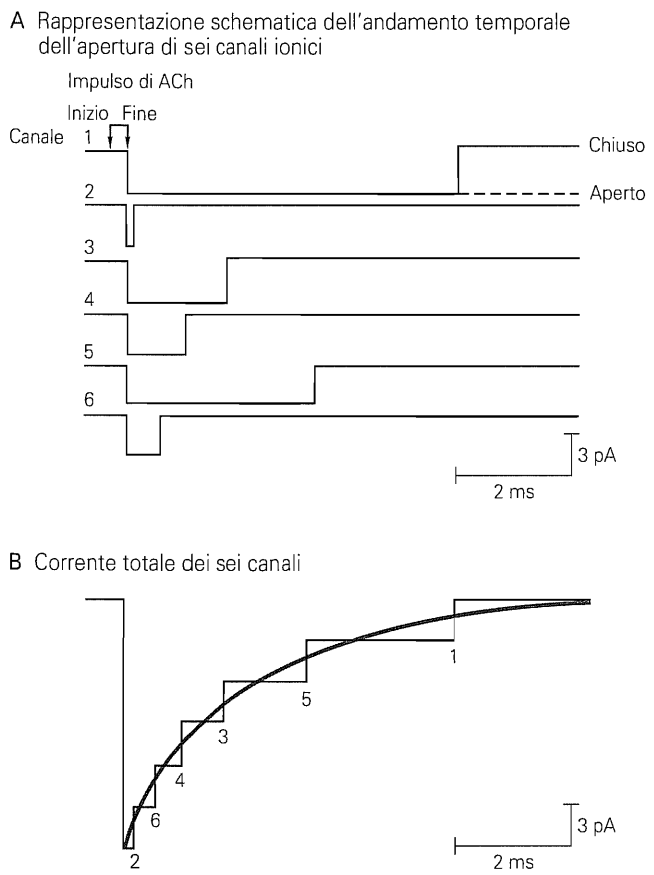


Figura 11.10 L'andamento temporale della corrente totale di placca è la sommatoria degli impulsi di corrente che passano attraverso i tanti singoli canali attivati dall'ACh. (Modificata, da Colquhoun, 1981.)
A. I singoli canali attivati dall'ACh si aprono in risposta a brevi somministrazioni di ACh. Tutti i canali (1-6) si aprono rapidamente e quasi simultaneamente, restano aperti per tempi diversi e si chiudono dopo tempi diversi.
B. Il tracciato a gradini rappresenta la somma delle sei registrazioni illustrate in A. Esso raffigura l'effetto della successiva chiusura di singoli canali di una ipotetica placca contenente sei canali (il numero indica quale canale si è chiuso). Nella parte finale del tracciato si ha flusso di corrente soltanto attraverso il canale 1 rimasto aperto. Nella fibra muscolare intera, nella quale i canali presenti sono migliaia, non è possibile osservare la chiusura dei singoli canali, in quanto la corrente totale di placca è molto più grande (centinaia di nanoampère) di quella dei singoli canali (–2,7 pA). Di conseguenza, la corrente totale di placca sembra decadere in maniera continua.

medio dei canali aperti dall'ACh liberata e γ è la conduttanza di un singolo canale. Per un gran numero di canali ACh, $n = N \times p_0$, dove N è il numero totale dei canali ACh presenti nella membrana della placca motrice e p_0 è la probabilità che un singolo canale ACh sia aperto. La probabilità che ogni singolo canale sia aperto dipende dalla concentrazione del neurotrasmettitore a livello del recettore e non dal valore del potenziale della membrana, in quanto i canali si aprono per via del legame con l'ACh e non del voltaggio esistente. La corrente di placca totale sarà perciò data da:

$$I_{EPSP} = N \times p_0 \times \gamma \times (V_m - E_{EPSP})$$

ovvero

$$I_{EPSP} = n \times \gamma \times (V_m - E_{EPSP}).$$

Questa equazione dimostra che la corrente relativa al potenziale di placca dipende da quattro fattori: (1) il numero totale dei canali della placca motrice (N); (2) la probabilità che un canale sia aperto (p_0); (3) la conduttanza di ogni canale aperto (γ); e (4) la forza elettromotrice che agisce sugli ioni ($V_m - E_{EPSP}$).

Le relazioni che intercorrono fra la corrente di ogni singolo canale, la corrente di placca totale e il potenziale di placca sono rappresentate nella Figura 11.11 per un'ampia gamma di potenziali di membrana.

Le proprietà molecolari del canale dipendente dall'acetilcolina sono oggi ben note

I canali regolati dai neurotrasmettitori hanno caratteristiche diverse dai canali voltaggio-dipendenti

I canali ionici attivati da ligandi, come quello attivato dall'ACh che determina la comparsa del potenziale di placca, presentano due fondamentali differenze rispetto ai canali voltaggio-dipendenti che danno origine al potenziale d'azione a livello della giunzione neuromuscolare. Una prima differenza è che, per generare un potenziale d'azione, devono venir attivati, in tempi successivi, due tipi diversi di canali voltaggio-dipendenti, uno selettivo per gli Na^+ e l'altro per i K^+. Il canale attivato dall'ACh, al contrario, è il solo responsabile della genesi del potenziale di placca; questo canale è, infatti, sufficientemente largo per far passare sia gli Na^+ che i K^+ con selettività approssimativamente uguale.

Una seconda differenza fra i canali attivati dall'ACh e quelli voltaggio-dipendenti è che il flusso degli Na^+ attraverso i canali voltaggio-dipendenti è rigenerativo: l'aumento della depolarizzazione della cellula, determinato dall'ingresso degli Na^+, dà luogo all'apertura di un numero crescente di altri canali Na^+ voltaggio-dipendenti. Ed è proprio questa proprietà rigenerativa che sta alla base del carattere di tutto-o-nulla del potenziale d'azione. Al contrario, il numero dei canali attivati dall'ACh che si aprono nel corso di un potenziale sinaptico dipende esclusivamente dalla quantità di ACh disponibile. In questo caso, la depolarizzazione prodotta dall'ingresso degli Na^+ non ha infatti la proprietà di determinare l'apertura di un numero maggiore di canali attivati dall'ACh e questa limitazione fa sì che essa non possa metter capo direttamente all'insorgenza di un potenziale d'azione. Per dare origine a un potenziale d'azione, il potenziale di placca deve essere in grado di attivare i canali voltaggio-dipendenti circostanti (Figura 11.12).

Come ci si può attendere da queste differenze nelle proprietà fisiologiche, i canali attivati dall'ACh e quelli voltaggio-dipendenti sono formati da macromolecole diverse e presentano una diversa sensibilità verso farmaci e tossine. La tetrodotossina, che blocca il canale Na^+ voltaggio-dipendente, non blocca l'ingresso degli Na^+ attraverso il canale

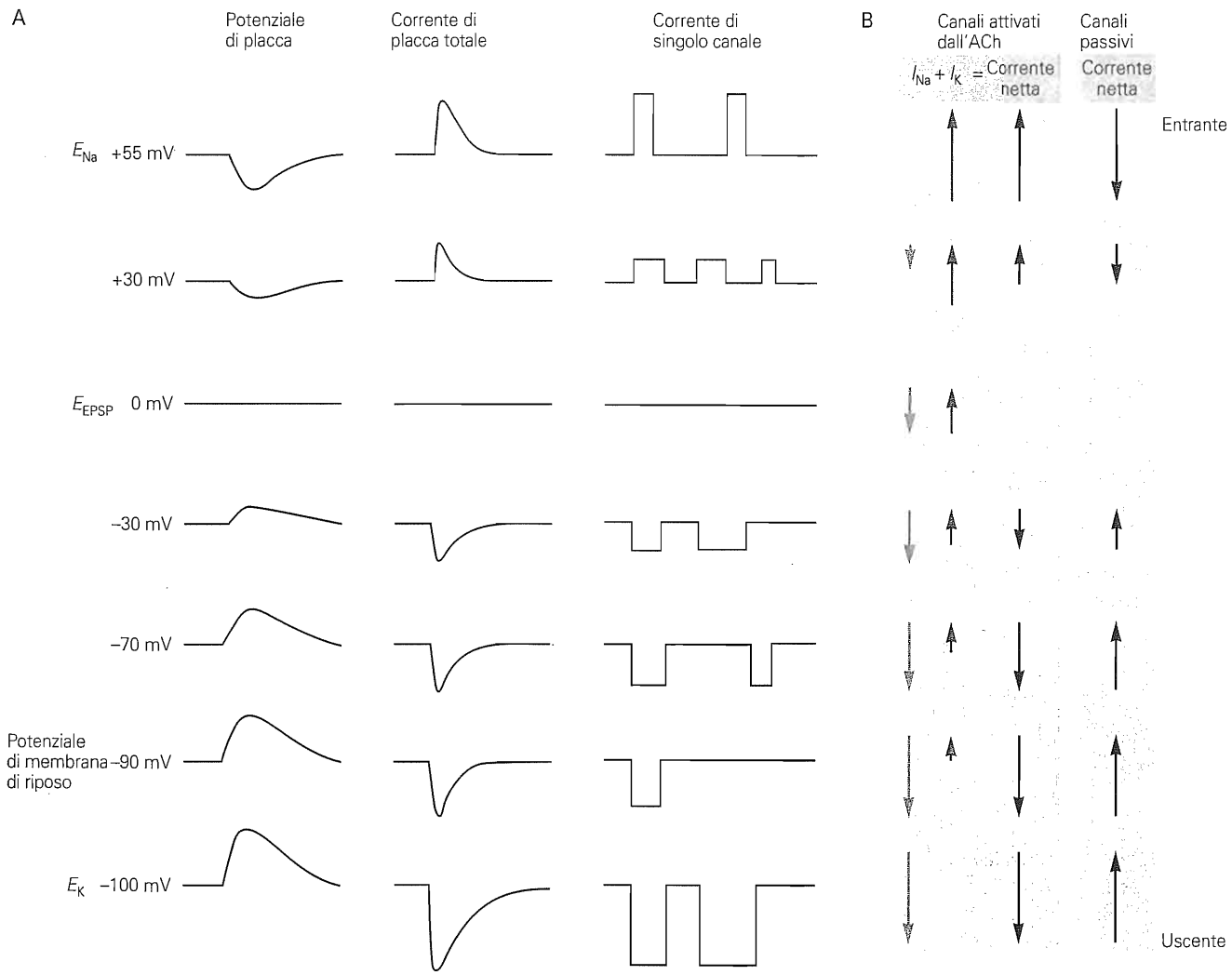


Figura 11.11 Il potenziale di membrana esercita gli stessi effetti sul potenziale di placca, sulla corrente di placca totale e sulla corrente elementare dei singoli canali attivati dall'ACh.
A. Al normale potenziale di riposo del muscolo, di –90 mV, sia le correnti elementari dei singoli canali che la corrente di placca totale (che rappresenta la somma dell'attività di più di 200.000 canali) sono ampie ed entranti per via della notevole forza motrice entrante che determina il passaggio di corrente attraverso i canali attivati dall'ACh. Questa intensa corrente entrante dà luogo all'insorgenza di un ampio potenziale di placca depolarizzante. Man mano che il potenziale di membrana si fa più positivo (si depolarizza), la forza elettromotrice entrante che agisce sugli Na^+ diminuisce, mentre aumenta quella uscente che agisce sui K^+. Tutto ciò produce una diminuzione, sia dell'intensità della corrente che passa attraverso i singoli canali, che della corrente totale di placca; ovviamente, anche l'ampiezza del potenziale di placca dovrà diminuire. Al potenziale d'inversione (0 mV), l'ingresso degli Na^+ verrà controbilanciato dalla fuoriuscita dei K^+ e, a livello della placca, non vi sarà perciò né passaggio di corrente netta né variazione di V_m. Un'ulteriore depolarizzazione, fino a +30 mV, determinerà l'inversione del senso della corrente di placca, in quanto la forza elettromotrice uscente che agisce sui K^+ sarà divenuta maggiore di quella entrante che sospinge gli Na^+. Di conseguenza, il flusso uscente dei K^+ iperpolarizzerà la membrana. Per valori di potenziale leggermente superiori o inferiori al potenziale d'inversione, la corrente di placca tenderà a portare il potenziale di membrana verso il potenziale d'inversione stesso.
B. Variando il valore di V_m varia anche la direzione dei flussi di Na^+ e K^+ nei singoli canali. La somma algebrica dei flussi degli Na^+ e dei K^+, I_{Na} e I_K, dà la corrente *netta* che passa attraverso i canali attivati dall'ACh. Tale corrente sinaptica netta ha intensità uguale ma direzione opposta a quella della corrente netta extrasinaptica che ritorna all'esterno attraverso i canali passivi e la capacità della membrana. (La lunghezza delle frecce sta a indicare l'intensità delle rispettive correnti).

nicotinico attivato dall'ACh. Del pari, la α-bungarotossina, che è una proteina tratta da un veleno di serpente e che si lega al recettore nicotinico bloccando l'azione dell'ACh, non interferisce con i canali Na^+ o K^+ voltaggio-dipendenti. (L' α-bungarotossina si è rivelata una sostanza preziosa per la caratterizzazione biochimica del recettore per l'ACh).

Nel Capitolo 12 apprenderemo le proprietà di un altro tipo di ligando, l'N-metil-D-aspartato o recettore NMDA per il glutammato, che è presente nella maggior parte dei neuroni cerebrali. L'accesso di questo canale ha una doppia regolazione in quanto è in grado di rispondere *sia* al voltaggio *che* ad un neurotrasmettitore.

Sia il recettore nicotinico per l'acetilcolina che il relativo canale sono costituiti dalla stessa macromolecola

Il canale nicotinico, dipendente dall'ACh, della sinapsi neuromuscolare è un canale attivato direttamente o cana-

 ISBN 88-408-1256-3

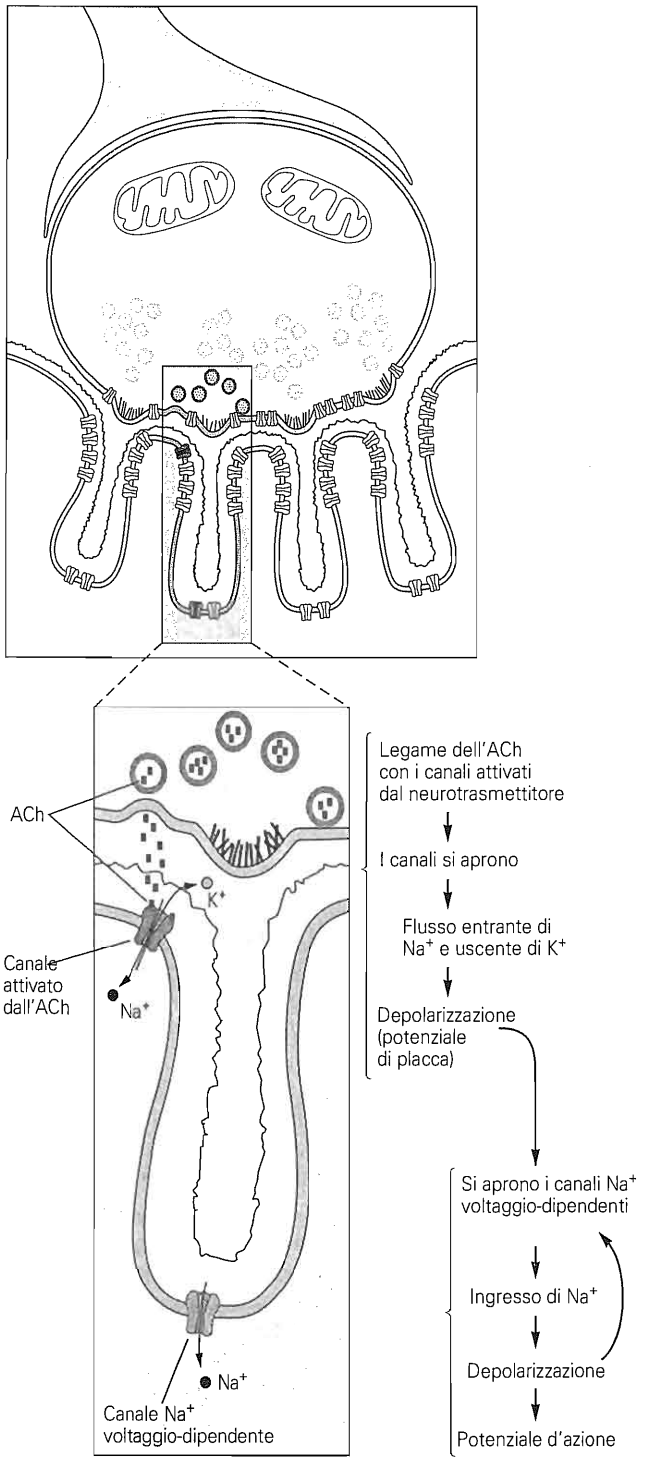


Figura 11.12 Il legame dell'ACh alla membrana della cellula muscolare postsinaptica apre canali che sono permeabili sia agli Na^+ che ai K^+. Il flusso di questi ioni, dentro e fuori dalla cellula, depolarizza la membrana plasmatica determinando la comparsa del potenziale di placca. Tale depolarizzazione fa aprire canali Na^+ voltaggio-dipendenti situati in vicinanza nella cellula muscolare. Perché abbia ad insorgere un potenziale d'azione, la depolarizzazione prodotta dal potenziale di placca deve essere tale da aprire un numero di canali Na^+ sufficienti a far varcare alla cellula la soglia necessaria per la genesi del potenziale d'azione stesso. (Da Alberts e collaboratori, 1989.)

le ionotropico: sia il poro della membrana, attraverso il quale passano gli ioni, che il sito legante per il neurotrasmettitore (ACh) che regola l'apertura del poro stesso fanno parte di un'unica macromolecola. Dov'è localizzato il sito legante? Qual è la struttura del poro? Quali le sue proprietà? Una serie di ricerche di biologia molecolare condotte sulle proteine che costituiscono il recettore-canale attivato dall'ACh e sui geni che lo codificano hanno permesso di chiarire molti di questi interrogativi.

Le ricerche biochimiche di Arthur Karlin e Jean Pierre Changeaux hanno messo in evidenza che il recettore nicotinico completo per l'ACh è una glicoproteina di membrana formata da cinque subunità: due subunità α e una subunità rispettivamente β, γ e δ (Figura 11.13). La terminazione aminica di tutte le subunità compare libera sulla superficie esterna della membrana. Sulla terminazione aminica della subunità α è presente un sito che lega l'ACh con alta affinità. In realtà, Karlin e collaboratori hanno dimostrato la presenza di due siti leganti extracellulari per l'ACh in ciascun canale. Tali siti sono localizzati in una fessura della molecola, interposta fra ciascuna delle due subunità α e le circostanti subunità γ o δ. Perché il canale abbia ad aprirsi in maniera efficiente è necessario che una molecola di ACh si leghi a ciascuna delle due subunità α (Figura 11.13). Anche il veleno inibitorio di serpente, α-bungarotossina, si lega alla subunità α.

Un notevole approfondimento delle nostre conoscenze sulla struttura del canale è stato fornito dall'analisi delle sequenze aminoacidiche primarie delle diverse subunità che lo costituiscono e da ricerche di tipo biofisico. I lavori di Shosaku Numa e collaboratori hanno dimostrato che le quattro diverse subunità sono codificate da geni diversi ma correlati. Il confronto delle sequenze delle diverse subunità dimostra che esse presentano un notevole grado di somiglianza; la metà dei residui aminoacidici sono identici o presentano solo lievi sostituzioni. Queste analogie inducono a pensare che anche la loro struttura sia simile. Inoltre, anche i quattro geni che codificano le diverse subunità sono omologhi, e cioè derivati da un gene ancestrale comune.

L'analisi della distribuzione degli aminoacidi polari e non polari delle diverse subunità ha permesso di conseguire importanti progressi nella conoscenza del modo con cui le subunità stesse sono collegate fra loro nella matrice lipidica della membrana. Tutte le subunità contengono quattro regioni idrofobiche, formate da circa 20 aminoacidi, e dette M1-M4, e si ritiene che ciascuna di esse abbia una struttura ad α-elica che attraversa la membrana da parte a parte. Le loro sequenze aminoacidiche suggeriscono che queste subunità siano disposte in maniera simmetrica in modo da creare al centro un poro che attraversa tutta la membrana (Figura 11.14).

Si pensa che le pareti del poro centrale siano formate dalla regione M2 e dal segmento di catena che connette M2 ad M3 (Figura 11.14B). Alcuni farmaci che si legano ad un anello di residui di serina e a due anelli di residui idrofobici localizzati nella regione del poro del dominio M2 sono in grado di inibire il flusso della corrente attraverso il poro stesso. Inoltre, la presenza di tre anelli di cariche negative adiacenti alla regione M2 (Figura 11.15B) contribuisce a determinare la selettività del canale verso i

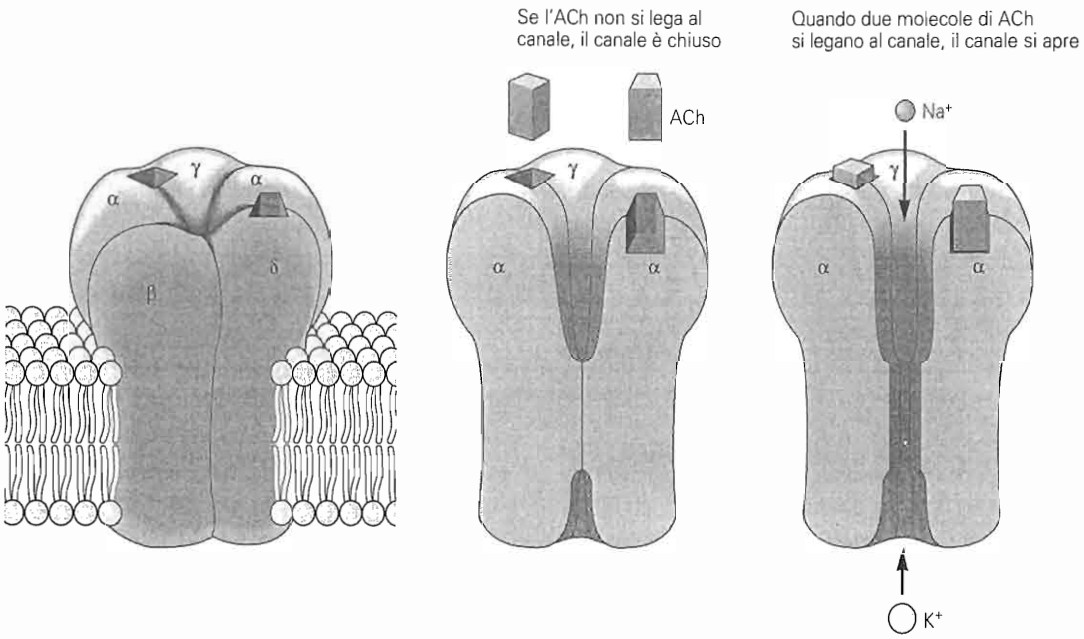


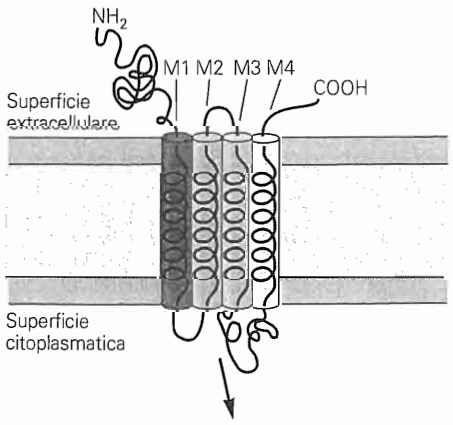
Figura 11.13 Modello tridimensionale del canale ionico nicotinico attivato dall'ACh. Il complesso recettore-canale comprende cinque subunità che contribuiscono a formare un poro centrale. Quando due molecole di ACh si legano alla parte delle subunità α che sporge dalla superficie esterna della membrana, il recettore-canale cambia conformazione, determinando l'apertura di un poro nella parte del recettore che sta immersa nella matrice lipidica della membrana. Ciò consente sia agli ioni K^+ che a quelli Na^+ di passare attraverso il canale aperto, seguendo il proprio gradiente elettrochimico.

cationi. Ogni anello è costituito da tre o quattro cariche negative allineate che appartengono a residui aminoacidici di subunità diverse.

Sulla base di analisi di dispersione neutronica e di diffrazione di fasci di elettroni, Arthur Karlin e Nigel Unwin hanno proposto un modello tridimensionale del recettore per l'ACh (Figura 11.3). Il complesso recettore-canale appare diviso in tre parti: un largo vestibolo d'entrata sulla superficie esterna della membrana, un poro ristretto che attraversa tutta la membrana ed è responsabile della selettività verso i cationi e una uscita più larga a livello della superficie interna della membrana (Figura 11.15A). La regione che si protende nello spazio extracellulare appare particolarmente estesa e raggiunge i 6 nm di lunghezza. Sulla superficie esterna, il canale ha una larga apertura del diametro di circa 2,5 nm. Il canale si restringe poi gradualmente all'interno del doppio strato lipidico della membrana.

La regione ristretta è molto breve, soltanto 3 nm di lunghezza all'incirca, e corrisponde molto bene sia alla lunghezza del segmento M2 che allo spessore della matrice idrofobica del doppio strato lipidico della membrana (Figura 11.15B). Quando il canale è aperto, il segmento M2 assume una pendenza rivolta verso l'asse centrale del canale, restringendo in maniera continua il poro dall'esterno all'interno (Figura 11.15C). In prossimità della superficie interna della membrana il poro raggiunge il suo dia-

A Struttura di una subunità del recettore-canale per l'ACh



B Probabile disposizione delle subunità di un canale

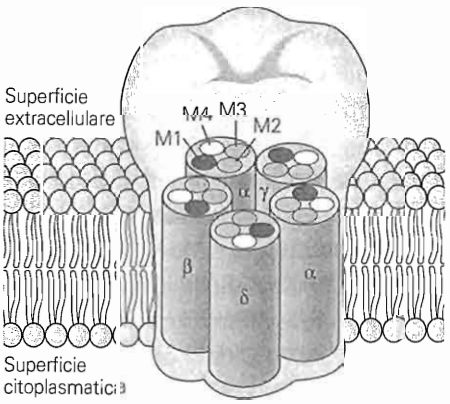


Figura 11.14 Modello molecolare della disposizione delle subunità del recettore-canale nicotinico per l'ACh all'interno della membrana.
A. Ciascuna subunità contiene quattro segmenti di catena (denominati da M1 a M4) con struttura ad α-elica, che attraversano la membrana da parte a parte.
B. Le cinque subunità sono disposte in modo da formare un canale acquoso nella membrana, con i segmenti M2 di ciacuna subunità collocati all'interno del complesso in modo da formare le pareti del canale (vedi i cilindri in grigio della Figura 11.15A). Si noti che la subunità γ è interposta fra le due subunità α.

 ISBN 88-408-1256-3

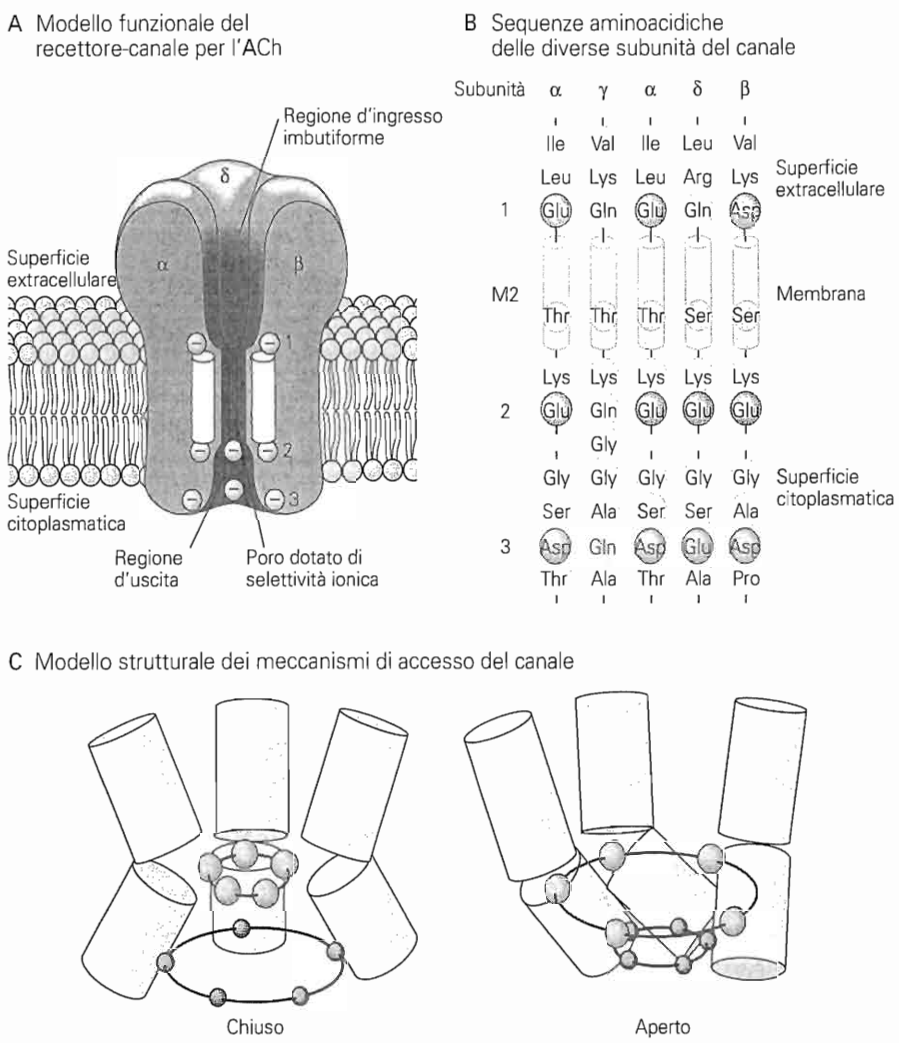


Figura 11.15 Modello funzionale del recettore-canale nicotinico per l'ACh. A. Secondo questo modello, ogni subunità contiene una serie di aminoacidi caricati negativamente e localizzati in modo da formare tre anelli di cariche disposti attorno al poro centrale (vedi la parte B della figura). Tutti gli ioni che passano attraverso il canale incontrano questi tre anelli di cariche negative. L'anello esterno (1) e quello interno (3) potrebbero servire come filtri iniziali e come siti di blocco per i cationi bivalenti; l'anello centrale (2), che è situato nella parte del canale nascosta nella matrice lipidica della membrana, potrebbe fungere da filtro di selettività per i cationi, insieme ad un anello formato da residui di treonina e di serina che forniscono atomi d'ossigeno elettronegativi. (Le dimensioni non sono in scala.)
B. Sequenze aminoacidiche del segmento M2 allineate con quelle dei segmenti adiacenti di ciascuna delle cinque subunità del recettore. Le serie orizzontali di aminoacidi numerati come 1, 2 e 3 rappresentano tre anelli di cariche negative (vedi la parte A della figura). È anche indicata la posizione dei residui di serina e treonina di M2, disposti in registro, che contribuiscono a stabilire la selettività del canale.
C. Modello delle proprietà della porta di accesso del recettore-canale per l'ACh. Nella figura sono rappresentati soltanto tre dei cinque domini M2 intrinseci alla membrana. Ogni segmento M2 è suddiviso in due porzioni cilindriche disposte una sull'altra. A sinistra: quando il canale è chiuso, i cilindri M2 sono ripiegati all'interno verso l'asse del canale. Il poro è occluso da un anello di cinque residui idrofobici di leucina (rappresentati come grandi sfere, una per ogni segmento M2). A destra: allo stato aperto, il canale si flette, allargando il diametro dell'anello dei residui di leucina. Un anello di residui idrofili di treonina (rappresentati come piccole sfere) potrebbe formare il filtro di selettività in vicinanza dell'apertura interna del canale. (Basata su un modello di Unwin, 1995.)

metro più ristretto, circa 0,8 nm, e questa misura è in buon accordo con altre valutazioni fatte con metodi elettrofisiologici. Con ogni probabilità è proprio in questa zona che ha sede il filtro di selettività del canale. A questo livello, le catene laterali di alcuni residui polari di treonina pescano nel lume del poro. L'atomo di ossigeno elettronegativo dell'ossidrile potrebbe interagire con i cationi che transitano nel poro e compensarne la perdita dell'acqua di idratazione. Alla superficie interna della membrana, il poro del canale si allarga di nuovo bruscamente.

In base alle immagini dei recettori per l'ACh ottenute in presenza e in assenza di neurotrasmettitore, Unwin ha proposto che la elica di M2 possa avere un ruolo importante sia per la modulazione dell'accesso al canale che per la selettività delle diverse specie ioniche. Le sue ricerche indicano che l'elica di M2 non è diritta ma presenta una incurvatura, o una piega, nella sua parte centrale (Figura 11.15C). Quando il canale è chiuso, tale piega si proietterebbe verso l'interno, in direzione dell'asse centrale del poro, occludendolo. Quando il canale si apre, l'elica M2 ruoterebbe in modo che la ripiegatura vada ad addossarsi alle pareti del canale.

Una ipotesi un po' diversa sulla struttura del poro e sui suoi meccanismi di accesso è stata formulata da Karlin, in

base ai risultati di ricerche sulle reazioni fra reagenti polari di basso peso molecolare e le catene laterali di aminoacidi del segmento M2. Confrontando la reattività di questi composti negli stati, rispettivamente, aperto e chiuso del canale, Karlin è arrivato alla conclusione che la porta d'accesso sia situata all'estremità citoplasmatica di M2.

Una visione d'insieme

I motoneuroni stabiliscono sinapsi con le fibre muscolari scheletriche a livello di zone specializzate della membrana muscolare dette placche motrici. In risposta all'arrivo di un potenziale d'azione, le terminazioni presinaptiche dei motoneuroni liberano ACh; questa diffonde attraverso la fessura sinaptica e si lega con i recettori nicotinici per l'ACh della placca aprendo canali che permettono agli ioni Na^+, K^+ e Ca^{2+} di entrare nella cellula muscolare postsinaptica. Ne consegue un ingresso netto di Na^+ e la comparsa di un potenziale sinaptico depolarizzante, detto potenziale di placca.

Poiché i canali attivati dall'ACh sono localizzati soltanto a livello della placca motrice, la loro apertura produce solamente una depolarizzazione locale che tende a diffondersi passivamente lungo la fibra muscolare. Tuttavia, depolarizzando la cellula postsinaptica oltre la soglia, i canali attivati dal neurotrasmettitore attivano i canali Na^+ voltaggio-dipendenti presenti nella regione di placca. Mano a mano che la depolarizzazione della cellula postsinaptica si fa più pronunciata, sempre maggiore sarà il numero dei canali Na^+ voltaggio-dipendenti che si apriranno e il conseguente ingresso di Na^+ finirà col fornire una quantità di corrente sufficiente per innescare un potenziale d'azione.

Le proteine che costituiscono il canale nicotinico attivato dall'ACh sono state purificate, i loro geni sono stati clonati e i relativi aminoacidi sequenziati. Il recettore è costituito da cinque subunità delle quali, le due subunità α, deputate a riconoscere ed a legare l'ACh, sono identiche. Ogni subunità contiene quattro regioni idrofobiche che si ritiene vadano a costituire strutture ad α-elica che attraversano da parte a parte la membrana.

Come si è detto, le proteine che costituiscono il canale nicotinico attivato dall'ACh contengono due siti deputati al riconoscimento ed al legame di questo neurotrasmettitore. Ne consegue che questo canale deve venir attivato direttamente dal neurotrasmettitore. Sono stati già identificati i domini molecolari funzionalmente importanti di questi canali e sono in via di studio i passaggi che intercorrono fra il legame dell'ACh al canale e l'apertura del canale stesso. È dunque assai probabile che saremo fra poco in grado di conoscere a livello atomico i particolari della dinamica molecolare delle diverse attività fisiologiche di questo canale.

Il grande numero dei canali attivati dall'ACh che sono presenti a livello della placca motrice fa sì che, in condizioni normali, la trasmissione sinaptica abbia a procedere con un fattore di sicurezza molto elevato. In alcune forme autoimmuni, come la miastenia gravis, tuttavia, la presenza di anticorpi per il recettore per l'ACh diminuisce significativamente il numero dei canali attivati dall'ACh, compromettendo in maniera molto seria la trasmissione sinaptica a livello della giunzione neuromuscolare (v. Capitolo 16).

L'acetilcolina è soltanto uno dei molti neurotrasmettitori impiegati dal sistema nervoso e il potenziale di placca è solo un esempio dei tanti tipi di sinapsi chimiche conosciute. Ci si può dunque chiedere se anche altri neurotrasmettitori determinino processi simili a quelli messi in opera dall'ACh nel sistema nervoso centrale o se vi siano meccanismi sinaptici differenti. Nel passato, tali problemi erano destinati a restar senza risposta per via delle piccole dimensioni e della grande varietà dei tipi di neuroni presenti nel sistema nervoso centrale. Alcuni recenti progressi tecnici, e in particolare la tecnica del patch-clamp, hanno reso assai più agevole lo studio della trasmissione sinaptica nel sistema nervoso centrale. Sappiamo oggi che, nel sistema nervoso centrale, buona parte dei neurotrasmettitori impiegano meccanismi analoghi a quelli che abbiamo descritto per l'ACh a livello della placca motrice, mentre altri neurotrasmettitori producono i loro effetti in maniera del tutto diversa. Nei prossimi due capitoli analizzeremo la grande varietà dei meccanismi di trasmissione sinaptica che vengono impiegati nel sistema nervoso centrale e periferico.

Appendice. È possibile calcolare la corrente di placca partendo da un modello di circuito equivalente

Il flusso della corrente che passa attraverso una popolazione di canali della placca motrice può venir correttamente descritto dalla legge di Ohm. Tuttavia, per avere una piena comprensione del modo con cui il flusso della corrente determina l'insorgenza del potenziale di placca, è necessario tener conto anche di tutti i canali passivi presenti nella membrana circostante. Inoltre, poiché i canali sono proteine immerse nella matrice lipidica della membrana, dobbiamo anche tener conto delle proprietà capacitive della membrana stessa e delle batterie ioniche prodotte dalla distribuzione degli Na^+ e dei K^+ all'interno e all'esterno della cellula.

Le relazioni dinamiche di questi diversi componenti possono venir interpretate impiegando le stesse regole che abbiamo usato nel Capitolo 8 per analizzare i flussi di corrente nei circuiti elettrici passivi, costituiti soltanto da resistenze, condensatori e batterie. Possiamo rappresentare la regione della placca motrice con un circuito equivalente che abbia tre branche poste in parallelo: (1) una branca che rappresenta il flusso della corrente sinaptica che attraversa i canali attivati dal neurotrasmettitore; (2) una branca che rappresenta la via di ritorno della corrente attraverso i canali passivi (della membrana non si-

 ISBN 88-408-1256-3

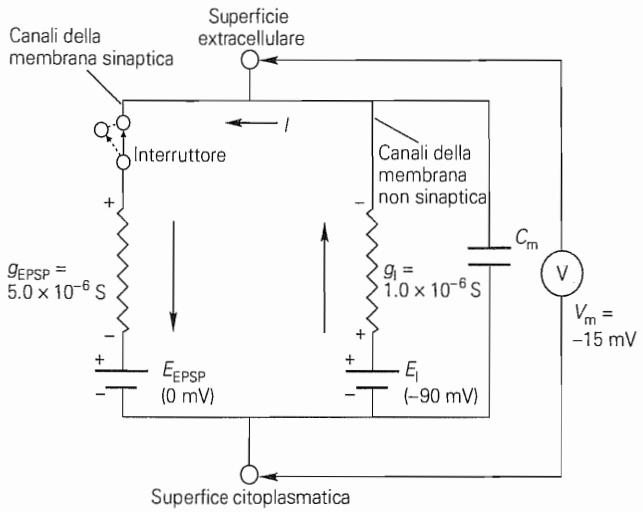


Figura 11.16 Circuito equivalente del potenziale di placca con due vie in parallelo per il passaggio di corrente. Una via è costituita da una batteria, E_{EPSP}, che rappresenta la sinapsi in serie con la conduttanza dei canali attivati dall'ACh, g_{EPSP}. L'altra via comprende la batteria che rappresenta il potenziale di membrana di riposo (E_l) in serie con la conduttanza della membrana non sinaptica (g_l). La capacità della membrana (C_m) è in serie con entrambe queste vie di conduttanza. Il voltmetro (V) misura la differenza di potenziale esistente fra l'interno e l'esterno della cellula. Quando non è presente ACh, la conduttanza del canale sinaptico è chiusa e non vi passa corrente. Questa situazione è rappresentata, nello schema, come un circuito elettrico aperto, nel quale la conduttanza sinaptica non è connessa al resto del circuito. Il legame dell'ACh con il recettore apre il canale sinaptico. Ciò equivale, dal punto di vista elettrico, a chiudere l'interruttore che connette la conduttanza della via sinaptica (g_{EPSP}) con quella della membrana a riposo (g_l). In stato stazionario, la corrente entrerà attraverso i canali sinaptici ed uscirà attraverso quelli passivi. Con i valori delle conduttanze e delle batterie indicate nella figura, la membrana si depolarizzerà da −90 mV (valore del potenziale di riposo) a −15 mV (valore di picco del potenziale di placca).

naptica); e (3) una branca che rappresenta il flusso della corrente ai capi della matrice lipidica della membrana che funge da condensatore (Figura 11.16).

Poiché la corrente di placca è trasportata sia dagli Na^+ che dai K^+, potremmo suddividere ulteriormente la branca sinaptica del circuito equivalente in due branche parallele, ciascuna delle quali rappresenti il flusso di una sola specie ionica. A livello della placca, tuttavia, gli Na^+ e i K^+ passano attraverso lo stesso canale ionico. Appare perciò più conveniente (e anche più corretto) combinare insieme le vie di corrente degli Na^+ e dei K^+ in un'unica conduttanza che rappresenta il canale attivato dall'ACh. La conduttanza di questa branca dipende dal numero dei canali aperti che, a sua volta, dipende dalla concentrazione del neurotrasmettitore. In assenza di neurotrasmettitore, non vi sono canali aperti e la conduttanza è zero. Quando un potenziale d'azione presinaptico determina la liberazione del neurotrasmettitore, la conduttanza di questa branca assume un valore di circa 5×10^{-6} S (ovvero una resistenza di 2×10^5 Ω). Ciò equivale ad una conduttanza all'incirca 5 volte maggiore di quella della branca in parallelo che rappresenta i canali passivi (g_l).

La conduttanza di placca è in serie con una batteria (E_{EPSP}), il cui valore è dato dal potenziale d'inversione della corrente sinaptica (0 mV) (Figura 11.16). Questo valore è la somma algebrica ponderata dei potenziali d'equilibrio degli Na^+ e dei K^+ (v. Scheda 11.1).

La corrente che passa durante il potenziale postsinaptico eccitatorio (I_{EPSP}) è data da

$$I_{EPSP} = g_{EPSP} \times (V_m - E_{EPSP})$$

Usando quest'equazione e il circuito equivalente della Figura 11.17 è possibile analizzare il potenziale di placca in termini di flusso di corrente ionica. All'inizio dell'attività sinaptica eccitatoria (fase dinamica), attraverso i canali attivati dall'ACh passa una corrente ionica entrante (I_{EPSP}) dovuta sia all'aumento della conduttanza verso gli Na^+ e i K^+ che alla notevole forza elettromotrice entrante che grava sugli Na^+ al potenziale di riposo iniziale (−90 mV). Poiché le correnti scorrono in una maglia chiusa di circuito, la corrente sinaptica entrante lascerà la cellula come corrente uscente. Dall'esame del circuito equivalente possiamo osservare che esistono due strade parallele possibili per il passaggio della corrente uscente: una via di conduttanza, che comporta passaggio di corrente attraverso i canali passivi (I_l), e una via capacitiva (I_c), dovuta al passaggio di corrente attraverso la capacità della membrana. Perciò,

$$I_{EPSP} = -(I_l + I_c)$$

Nella fase precoce del potenziale di placca, il potenziale di membrana V_m è ancora vicino al suo valore di riposo E_l. Di conseguenza, la forza elettromotrice uscente che promuove i flussi di corrente attraverso i canali passivi ($V_m - E_l$), è piccola. Quindi la maggior parte della corrente lascia la cellula come corrente capacitiva e la membrana si depolarizza rapidamente (fase 2 della Figura 11.17). Man mano che la depolarizzazione della cellula procede, la forza motrice uscente che determina passaggio di corrente attraverso i canali passivi aumenta, mentre la forza elettromotrice entrante che determina il passaggio della corrente sinaptica attraverso i canali attivati dall'ACh tende a diminuire. Nello stesso tempo, via via che la concentrazione dell'ACh diminuisce nella fessura sinaptica, i canali attivati dall'ACh si chiudono progressivamente, finché si arriva ad un punto in cui il flusso della corrente entrante attraverso i canali attivati dal neurotrasmettitore viene esattamente controbilanciato da un'uguale corrente che esce attraverso i canali passivi ($I_{EPSP} = -I_l$). In questa situazione non si ha passaggio di corrente nei due sensi attraverso la capacità della membrana, cioè $I_c = 0$, e poiché la velocità di variazione del potenziale di membrana è proporzionale ad I_c,

$$I_c = C_m \times \Delta v/\Delta t$$

il potenziale di membrana avrà raggiunto un valore di picco stazionario, $\Delta v/\Delta t = 0$ (fase 3 della Figura 11.17).

Quando i canali sinaptici si chiudono, I_{EPSP} diminuisce ulteriormente. I_{EPSP} e I_l non saranno perciò più in equili-

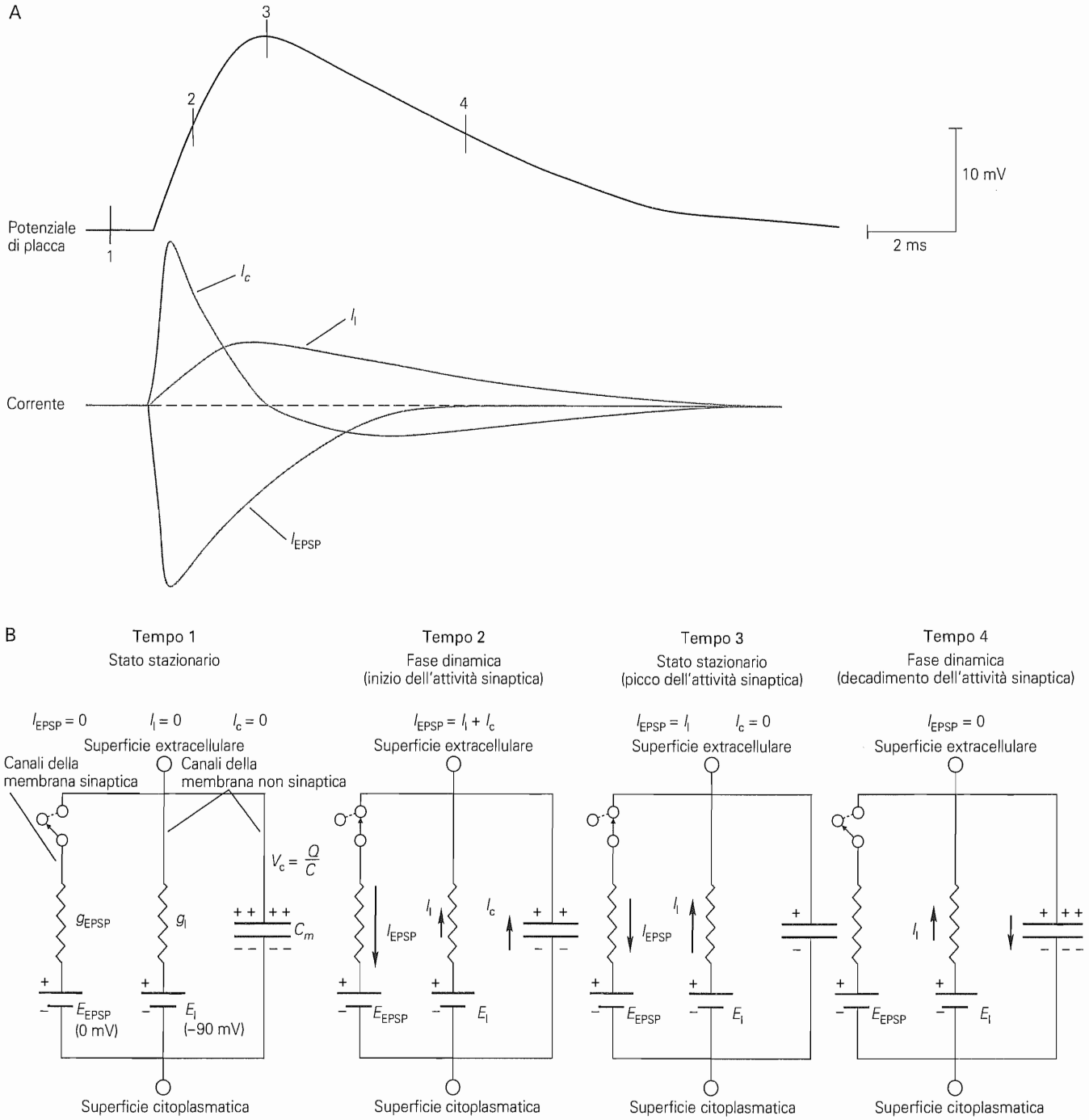


Figura 11.17 L'andamento temporale del potenziale di placca è determinato sia dalle conduttanze sinaptiche attivate dall'ACh che dalle proprietà passive della membrana.
A. Confronto fra l'andamento temporale del potenziale di placca (tracciato in alto) e quello delle diverse correnti che contribuiscono a stabilirlo passando, rispettivamente, attraverso i canali attivati dall'ACh (I_{EPSP}), i canali passivi (I_l) e la capacità della membrana (I_c). Si ha flusso di corrente capacitiva solo quando si hanno variazioni del potenziale di membrana. In stato stazionario, come per esempio al picco del potenziale di placca, il flusso entrante della corrente ionica che attraversa i canali sinaptici attivi è equilibrato esattamente dal flusso della corrente ionica che esce attraverso i canali passivi e non si alcun flusso di corrente capacitiva.
B. Circuiti equivalenti che descrivono i flussi della corrente, ai tempi 1, 2, 3 e 4, indicati in A. (La lunghezza delle frecce rappresenta l'intensità relativa di ciascuna corrente.)

brio e il potenziale di membrana incomincerà a ripolarizzarsi in quanto la corrente uscente, dovuta a I_l, diverrà maggiore della corrente sinaptica entrante. Durante la maggior parte della fase calante del potenziale sinaptico, non si avrà passaggio di corrente attraverso i canali attivati dall'ACh che si sono già chiusi; la corrente uscirà ora soltanto attraverso i canali passivi ed entrerà attraverso la capacità della membrana (fase 4 della Figura 11.17).

Quando il potenziale sinaptico è al suo valore di picco, o in stato stazionario che dir si voglia, $I_c = 0$ e il valore del potenziale di membrana (V_m) può venir calcolato facilmente. Infatti la corrente entrante che passa attraverso i canali sinaptici (I_{EPSP}) deve essere esattamente equilibrata dalla corrente uscente che passa attraverso i canali passivi (I_l), per cui:

$$I_{EPSP} + I_l = 0 \qquad (11.8)$$

 ISBN 88-408-1256-3

Sia la corrente che passa attraverso i canali attivati dall'ACh che sono aperti (I_{EPSP}) che quella che passa attraverso i canali passivi (I_l) si possono calcolare dalla legge di Ohm:

$$I_{EPSP} = g_{EPSP} \times (V_m - E_{EPSP})$$

e

$$I_l = g_l \times (V_m - E_l)$$

Sostituendo queste due espressioni nell'equazione (11.8) si ottiene:

$$g_{EPSP} \times (V_m - E_{EPSP}) + g_l \times (V_m - E_l) = 0$$

Per risolvere quest'equazione rispetto a V_m basta espandere i prodotti e riordinare l'espressione in modo che tutti i termini di voltaggio (V_m) siano raccolti a sinistra:

$$(g_{EPSP} \times V_m) + (g_l \times V_m) = (g_{EPSP} \times E_{EPSP}) + (g_l \times E_l)$$

Risolvendo per V_m si ottiene infine:

$$V_m = \frac{(g_{EPSP} \times E_{EPSP}) + (g_l \times E_l)}{g_{EPSP} + g_l} \qquad (11.9)$$

Quest'equazione è analoga a quella che abbiamo già usato per calcolare il potenziale di riposo e il potenziale d'azione (Capitolo 7). Secondo l'equazione (11.9), il voltaggio di picco del potenziale di placca è la media ponderata delle forze elettromotrici delle batterie della corrente sinaptica e di quella passiva. I fattori di ponderazione sono rappresentati dalle grandezze relative delle due conduttanze. Se la conduttanza sinaptica è molto minore di quella della membrana a riposo ($g_{EPSP} \ll g_l$), il termine $g_{EPSP} \times E_{EPSP}$ sarà trascurabile rispetto al termine $g_l \times E_l$. In queste condizioni V_m sarà vicino a E_l. Ciò si verifica quando sono pochi i canali aperti dall'ACh (in quanto la sua concentrazione è molto bassa). D'altro canto, quando g_{EPSP} diviene molto maggiore di g_l, l'equazione (11.9) prevede che V_m tenda ad avvicinarsi a E_{EPSP} e cioè al potenziale d'inversione della corrente sinaptica. Questa situazione si verificherà quando la concentrazione dell'ACh diviene molto elevata e il numero dei canali sinaptici aperti diviene molto grande. Per concentrazioni intermedie di ACh, con un numero limitato di canali sinaptici aperti, il picco del potenziale sinaptico avrà un valore intermedio fra E_l ed E_{EPSP}.

Possiamo ora far uso dell'equazione (11.9) per calcolare l'ampiezza al picco del potenziale di placca per il caso particolare illustrato nella Figura 11.16, dove $g_{EPSP} = 5 \times 10^{-6}$ S; $g_l = 1 \times 10^{-6}$ S; $E_{EPSP} = 0$ mV; ed $E_l = -90$ mV. Sostituendo questi valori nell'equazione (11.9) si ottiene:

$$V_m = \frac{[(5 \times 10^{-6}\ S) \times (0\ mV)] + [(1 \times 10^{-6}\ S) \times (-90\ mV)]}{(5 \times 10^{-6}\ S) + (1 \times 10^{-6}\ S)}$$

ovvero

$$V_m = \frac{(1 \times 10^{-6}\ S) \times (-90\ mV)}{(6 \times 10^{-6}\ S)}$$

$$= -15\ mV$$

Il valore di picco del potenziale di placca sarà perciò:

$$\Delta V_{EPSP} = V_m - E_l$$
$$= -15\ mV - (-90\ mV)$$
$$= 75\ mV$$

Se vogliamo controllare la validità dei valori ottenuti, possiamo verificare se, al picco del potenziale di placca, la corrente sinaptica sia davvero uguale ed opposta a quella non sinaptica, in modo che la corrente netta che attraversa la membrana sia 0:

$$I_{EPSP} = (5 \times 10^{-6}\ S) \times (-15\ mV - 0\ mV)$$
$$= -75 \times 10^{-9}\ A$$

e

$$I_l = (1 \times 10^{-6}\ S) \times [-15\ mV - (-90\ mV)]$$
$$= 75 \times 10^{-9}\ A$$

Come si può osservare, la risoluzione dell'equazione (11.9) ci rende certi che $I_{EPSP} + I_l = 0$.

Eric R. Kandel
Steven A. Siegelbaum

LETTURE SCELTE

Fatt P, Katz B. 1951. An analysis of the end-plate potential recorded with an intra-cellular electrode. J Physiol (Lond) 115:320–370.

Heuser JE, Reese TS. 1977. Structure of the synapse. In: ER Kandel (ed), *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts*, Sect. 1, *The Nervous System*. Vol. 1, *Cellular Biology of Neurons*, Part 1, pp. 261–294. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Hille B. 1992. In: *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 2nd ed, pp. 140–169. Sunderland, MA: Sinauer.

Imoto K, Busch C, Sakmann B, Mishina M, Konno T, Nakai J, Bujo H, Mori Y, Fukuda K, Numa S. 1988. Rings of negatively charged amino acids determine the acetylcholine receptor-channel conductance. Nature 335:645–648.

Karlin A, Akabas MH. 1995. Toward a structural basis for the function of nicotinic acetylcholine receptors and their cousins. Neuron 15:1231–1244.

Neher E, Sakmann B. 1976. Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. Nature 260:799–802.

Unwin N. 1993. Neurotransmitter action: opening of ligand-gated ion channels. Cell 72(Suppl):31–41.

BIBLIOGRAFIA

Akabas MH, Kaufmann C, Archdeacon P, Karlin A. 1994. Identification of acetylcholine receptor-channel–lining residues in the entire M2 segment of the α-subunit. Neuron 13:919–927.

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. 1989. *Molecular Biology of the Cell*, 2nd ed. New York: Garland.

Charnet P, Labarca C, Leonard RJ, Vogelaar NJ, Czyzyk L, Gouin A, Davidson N, Lester HA. 1990. An open channel blocker interacts with adjacent turns of α-helices in the nicotinic acetylcholine receptor. Neuron 4:87–95.

Claudio T, Ballivet M, Patrick J, Heinemann S. 1983. Nucleotide and deduced amino acid sequences of *Torpedo californica* acetylcholine receptor γ-subunit. Proc Natl Acad Sci U S A 80:1111–1115.

Colquhoun D. 1981. How fast do drugs work? Trends Pharmacol Sci 2:212–217.

Dwyer TM, Adams DJ, Hille B. 1980. The permeability of the endplate channel to organic cations in frog muscle. J Gen Physiol 75:469–492.

Fertuck HC, Salpeter MM. 1974. Localization of acetylcholine receptor by ^{125}I-labeled α-bungarotoxin binding at mouse motor endplates. Proc Natl Acad Sci U S A 71:1376–1378.

Heuser JE, Salpeter SR. 1979. Organization of acetylcholine receptors in quick-frozen, deep-etched, and rotary-replicated *Torpedo* postsynaptic membrane. J Cell Biol 82:150–173.

Ko C-P. 1984. Regeneration of the active zone at the frog neuromuscular junction. J Cell Biol 98:1685–1695.

Kuffler SW, Nicholls JG, Martin AR. 1984. *From Neuron to Brain: A Cellular Approach to the Function of the Nervous System*, 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer.

McMahan UJ, Kuffler SW. 1971. Visual identification of synaptic boutons on living ganglion cells and of varicosities in postganglionic axons in the heart of the frog. Proc R Soc Lond B Biol Sci 177:485–508.

Miles FA. 1969. *Excitable Cells*. London: Heinemann.

Noda M, Furutani Y, Takahashi H, Toyosato M, Tanabe T, Shimizu S, Kikyotani S, Kayano T, Hirose T, Inayama S, Numa S. 1983. Cloning and sequence analysis of calf cDNA and human genomic DNA encoding α-subunit precursor of muscle acetylcholine receptor. Nature 305:818–823.

Noda M, Takahashi H, Tanabe T, Toyosato M, Kikyotani S, Furutani Y, Hirose T, Takashima H, Inayama S, Miyata T, Numa S. 1983. Structural homology of *Torpedo californica* acetylcholine receptor subunits. Nature 302:528–532.

Palay SL. 1958. The morphology of synapses in the central nervous system. Exp Cell Res Suppl 5:275–293.

Raftery MA, Hunkapiller MW, Strader CD, Hood LE. 1980. Acetylcholine receptor: complex of homologous subunits. Science 208:1454–1457.

Revah F, Galzi J-L, Giraudat J, Haumont PY, Lederer F, Changeux J-P. 1990. The noncompetitive blocker [^{3}H]chlorpromazine labels three amino acids of the acetylcholine receptor gamma subunit: implications for the alpha-helical organization of regions MII and for the structure of the ion channel. Proc Natl Acad Sci U S A 87:4675–4679.

Takeuchi A. 1977. Junctional transmission. I. Postsynaptic mechanisms. In: ER Kandel (ed), *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts*, Sect. 1, *The Nervous System*. Vol. 1, *Cellular Biology of Neurons*, Part 1, pp. 295–327. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Toyoshima C, Unwin N. 1988. Ion channel of acetylcholine receptor reconstructed from images of postsynaptic membranes. Nature 336:247–250.

Verrall S, Hall ZW. 1992. The N-terminal domains of acetylcholine receptor subunits contain recognition signals for the initial steps of receptor assembly. Cell 68:23–31.

Villarroel A, Herlitze S, Koenen M, Sakmann B. 1991. Location of a threonine residue in the alpha-subunit M2 transmembrane segment that determines the ion flow through the acetylcholine receptor-channel. Proc R Soc Lond B Biol Sci 243:69–74.

Unwin N. 1995. Acetylcholine receptor-channel imaged in the open state. Nature 373:37–43.

12 I meccanismi di integrazione sinaptica

- **I neuroni del sistema nervoso centrale ricevono sia segnali eccitatori che inibitori**
- **Le sinapsi eccitatorie e inibitorie hanno morfologia ultrastrutturale diversa**
- **L'attività sinaptica eccitatoria è mediata da canali attivati dal glutammato e selettivi per il sodio e il potassio**
- **In generale, l'attività sinaptica inibitoria è mediata da canali selettivi per il cloro, attivati dal GABA e dalla glicina**
  - È possibile registrare le correnti di singolo canale attivate dal GABA e dalla glicina
  - I meccanismi mediante i quali l'apertura dei canali dei cloro ioni inbisce le cellule postsinaptiche
- **I recettori sinaptici per il glutammato, il GABA e la glicina sono proteine integrali della membrana**
  - I recettori del GABA e della glicina
  - I recettori del glutammato
  - Altri recettori-canali presenti nel sistema nervoso centrale
- **Sia i segnali eccitatori che quelli inibitori vengono integrati dai neuroni in un'unica risposta**
- **Nei neuroni del sistema nervoso centrale le sinapsi hanno disposizione diversa a seconda della loro funzione**
  - Le sinapsi localizzate sul soma cellulare, in generale, sono inibitorie
  - Le sinapsi localizzate sulle spine dendritiche sono per lo più eccitatorie
  - Le sinapsi localizzate sulle terminazioni assonali svolgono soprattutto azioni modulatorie
- **Una visione d'insieme**

Analogamente a quanto abbiamo visto a proposito della giunzione neuromuscolare, anche la maggior parte dei neuroni del sistema nervoso centrale impiega recettori ionotropici della membrana cellulare per la trasmissione rapida dei messaggi. Perciò, molti dei principi che presiedono al funzionamento della sinapsi neuromuscolare sono operativi anche nel sistema nervoso centrale.

Nel sistema nervoso centrale, tuttavia, i sistemi di comunicazione fra neuroni hanno caratteristiche di maggiore complessità. Anzitutto, la maggior parte delle fibre muscolari sono innervate da un solo motoneurone, mentre le cellule del sistema nervoso centrale (come, per esempio, il motoneurone spinale) ricevono connessioni sinaptiche da centinaia di neuroni. Secondariamente, le fibre muscolari ricevono soltanto impulsi eccitatori mentre, al contrario, i neuroni del sistema nervoso centrale ricevono segnali sia eccitatori che inibitori. In terzo luogo, tutte le connessioni eccitatorie presenti sulle fibre muscolari vengono mediate da un solo neurotrasmettitore, l'acetilcolina (ACh), che attiva sempre lo stesso tipo di recettore (vale a dire il recettore-canale nicotinico per l'acetilcolina). Nel sistema nervoso centrale, al contrario, le afferenze che convergono sui singoli neuroni sono mediate da una vasta gamma di neurotrasmettitori, e ciascun neurotrasmettitore può modificare l'attività di diversi tipi di canali ionici. Tali canali non comprendono soltanto i numerosi tipi attivati direttamente dai neurotrasmettitori, come il recettore nicotinico per l'ACh, ma anche i canali attivati indirettamente dai recettori metabotropici e dai sistemi di secondo messaggero che questi recettori mettono in azione. Perciò, a differenza della fibra muscolare, i neuroni del sistema nervoso centrale devono integrare ingressi sinaptici di volta in volta diversi in un'unica risposta coordinata.

Infine, la sinapsi neuromuscolare è di efficacia risolutiva: ogni potenziale d'azione proveniente dal motoneurone è invariabilmente seguito da un potenziale d'azione nella fibra muscolare. Al contrario, le afferenze sinaptiche che ogni singolo neurone presinaptico stabilisce con il motoneurone non sono mai risolutive; è necessario che almeno 50 o 100 neuroni eccitatori presinaptici abbiano ad essere attivati contemporaneamente per evocare una risposta sinaptica ampia abbastanza per innescare un potenziale d'azione nella cellula motrice.

Le prime conoscenze sulle attività sinaptiche del sistema nervoso centrale mediate dai recettori ionotropici

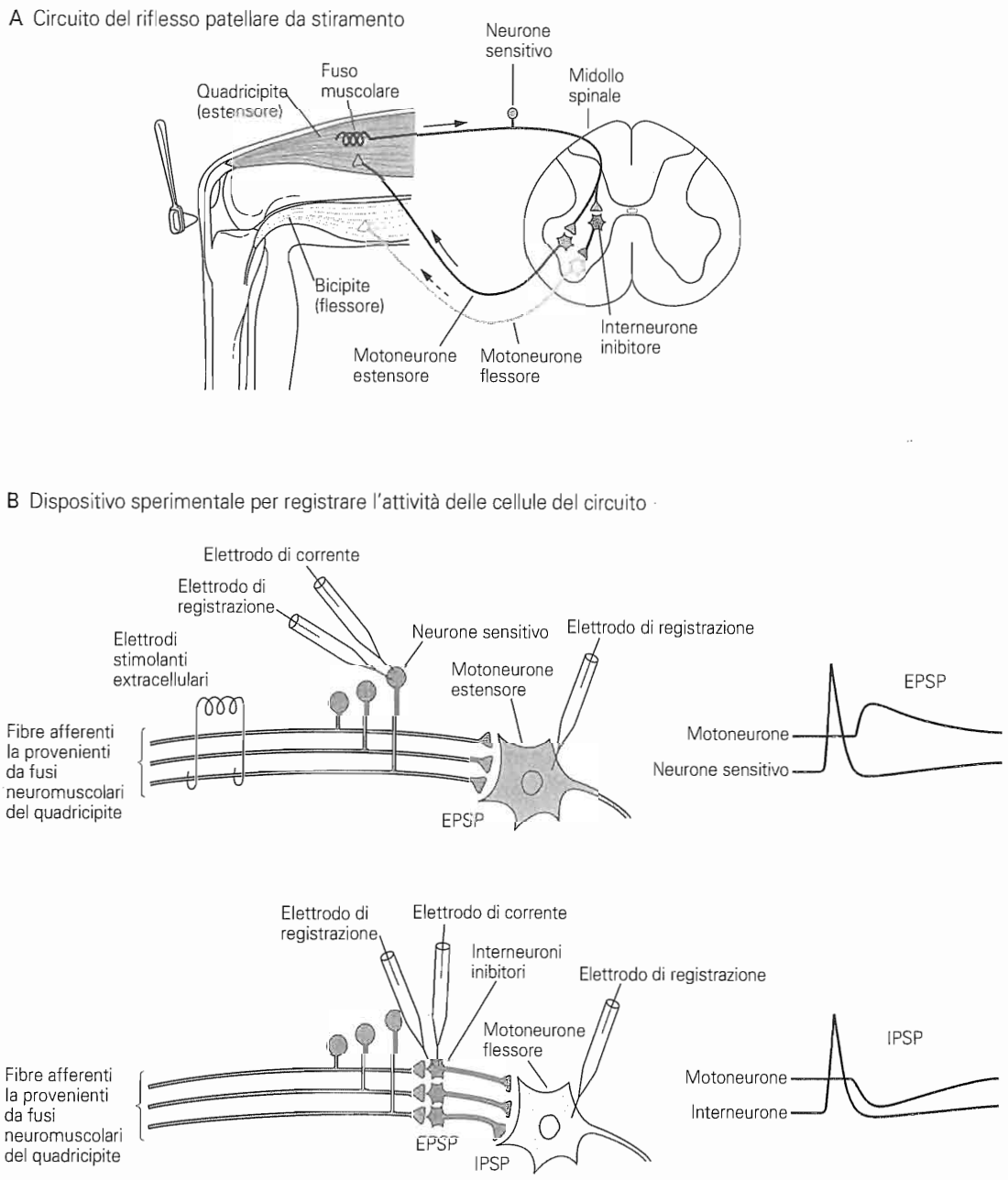


Figura 12.1 Una combinazione di connessioni sinaptiche eccitatorie ed inibitorie, come quella che caratterizza il riflesso da stiramento del muscolo quadricipite femorale, è estremamente comune nei circuiti del sistema nervoso centrale.
A. Il neurone sensitivo del riflesso da stiramento, che proviene dal muscolo quadricipite femorale, forma una connessione eccitatoria con il motoneurone che innerva questo stesso gruppo muscolare (motoneurone estensore). Il neurone afferente forma anche connessioni eccitatorie con un interneurone. Questo interneurone stabilisce, a sua volta, connessioni inibitorie con il motoneurone che innerva il bicipite femorale, che è un muscolo ad azione antagonista (motoneurone flessore). Al contrario, fibre sensitive che provengono dal muscolo bicipite, formano connessioni sinaptiche inibitorie con il motoneurone estensore (via non rappresentata nella figura).
B. Il dispositivo illustrato schematicamente in figura mostra alcune modalità sperimentali con cui possono venir studiati i meccanismi di eccitamento e di inibizione del motoneurone della via nervosa rappresentata in A. In alto: il disegno presenta due modi alternativi per evocare potenziali eccitatori nel motoneurone estensore: (1) si può stimolare l'intero nervo afferente che proviene dal muscolo quadricipite mediante elettrodi extracellulari o (2) si stimolano i singoli assoni iniettando corrente nel corpo cellulare del neurone sensitivo mediante elettrodi intracellulari. Il potenziale d'azione evocato in un neurone sensitivo del muscolo quadricipite determina la comparsa di un potenziale postsinaptico eccitatorio (depolarizzante) o EPSP nel motoneurone estensore. In basso: dispositivo sperimentale per evocare e registrare i potenziali inibitori nel motoneurone flessore. Si stimolano intracellularmente gli interneuroni inibitori che ricevono afferenze dal quadricipite. I potenziali d'azione evocati nell'interneurone inibitore della via sensitiva che proviene dal quadricipite (muscolo estensore) fanno insorgere un potenziale postsinaptico inibitorio (iperpolarizzante) o IPSP nel motoneurone flessore.

furono ottenute da John Eccles e collaboratori, negli anni intorno al 1950, nel corso di ricerche sui meccanismi sinaptici dei motoneuroni spinali che controllano il riflesso da stiramento, cioè quel comportamento semplice che abbiamo già preso in esame nei Capitoli 2 e 4. I motoneuroni spinali restano ancor oggi particolarmente utili per l'analisi dei meccanismi che regolano le sinapsi del sistema nervoso centrale in quanto posseggono corpi cellulari

 ISBN 88-408-1256-3

grandi e accessibili e, per di più, ricevono afferenze sinaptiche sia eccitatorie che inibitorie; questi neuroni consentono pertanto lo studio delle attività integrative del sistema nervoso a livello cellulare.

I neuroni del sistema nervoso centrale ricevono sia segnali eccitatori che inibitori

Per analizzare i meccanismi sinaptici che mediano il riflesso da stiramento, Eccles attivava un'intera popolazione di fibre nervose provenienti dai neuroni sensitivi che innervano i recettori da stiramento del muscolo quadricipite femorale. È oggi possibile eseguire questi stessi esperimenti stimolando direttamente un solo neurone sensitivo. Se si fa passare una corrente di intensità sufficientemente elevata attraverso un microelettrodo introdotto nel corpo cellulare di un neurone sensitivo di un ganglio di una radice dorsale, è possibile determinare nella cellula l'insorgenza di un potenziale d'azione. Il potenziale d'azione, a sua volta, produce la comparsa di un piccolo potenziale postsinaptico eccitatorio (EPSP) nel motoneurone che innerva lo stesso muscolo da cui prende origine il neurone sensitivo (Figura 12.1). L'EPSP prodotto dall'attività di una sola cellula sensitiva determina una depolarizzazione inferiore ad 1 mV nel motoneurone, spesso soltanto di 0,2-0,4 mV, valore che è ben lontano dalla soglia necessaria per dare origine ad un potenziale d'azione (infatti, per raggiungere la soglia, è, in generale, necessaria una depolarizzazione di 10 mV o più).

La stimolazione di un neurone sensitivo del bicipite femorale, che è un muscolo antagonista del quadricipite, determina, invece, la comparsa di un piccolo potenziale postsinaptico inibitorio (IPSP) nel motoneurone del quadricipite stesso (Figura 12.1). Tale iperpolarizzazione è mediata da un interneurone inibitorio che riceve afferenze eccitatorie dai neuroni sensitivi del muscolo bicipite ed è a sua volta connesso con i motoneuroni del quadricipite. È possibile anche stimolare per via intracellulare l'interneurone inibitorio.

Anche se i singoli potenziali postsinaptici eccitatori non hanno un'ampiezza sufficiente per determinare la comparsa di un potenziale d'azione in un motoneurone, la convergenza di molti potenziali sinaptici eccitatori provenienti da diverse fibre afferenti può venir integrata dal neurone in modo tale da dare origine a un potenziale d'azione. A loro volta, i potenziali sinaptici inibitori possono, se di ampiezza sufficientemente elevata, ostacolare la sommazione delle attività eccitatorie ed impedire alla membrana di raggiungere la soglia.

L'inibizione sinaptica, oltre ad opporsi all'eccitamento sinaptico, esercita un controllo molto efficace sulle cellule nervose spontaneamente attive. Molte cellule cerebrali sono spontaneamente attive, come lo sono, per esempio, anche le cellule segna-passi del cuore. L'inibizione sinaptica può modificare il profilo della scarica di queste cellule impedendo la genesi spontanea di alcuni potenziali d'azione. Questa attività inibitoria è rappresentata nella Figura 12.2 e viene detta *ruolo di modellamento* dell'inibizione.

Le sinapsi eccitatorie e inibitorie hanno morfologia ultrastrutturale diversa

Come abbiamo visto nel Capitolo 10, l'effetto determinato da un potenziale sinaptico, eccitatorio o inibitorio, non dipende tanto dal tipo di neurotrasmettitore liberato dal neurone presinaptico, quanto dal tipo di canale ionico che viene aperto dal neurotrasmettitore nella membrana della cellula postsinaptica. Sebbene la maggior parte dei neurotrasmettitori possano venir riconosciuti da recettori in grado di mediare sia potenziali eccitatori che inibitori, alcuni di essi agiscono per lo più su recettori che mediano attività sinaptiche dell'un tipo o dell'altro. Per esempio, nel sistema nervoso dei vertebrati, i neuroni che liberano glutammato, in generale, interagiscono con recettori che determinano eccitamento; i neuroni che liberano acido γ-aminobutirrico (GABA) o glicina, al contrario, hanno affinità per recettori ionotropici che mediano attività inibitorie. (La retina dei vertebrati costituisce un'eccezione, da questo punto di vista, e molte altre eccezioni si trovano negli invertebrati). Le terminazioni sinaptiche eccitatorie o inibitorie dei neuroni possono tuttavia venir spesso distinte per il loro diverso aspetto morfologico.

Nel sistema nervoso sono presenti due tipi morfologici molto comuni di connessioni sinaptiche: le sinapsi di tipo I e II di Gray (dal nome di E.G. Gray che le descrisse per primo). Le sinapsi di tipo I, in generale, sono glutammatergiche e quindi eccitatorie, mentre quelle di tipo II sono per lo più GABAergiche ed inibitorie. Nelle sinapsi

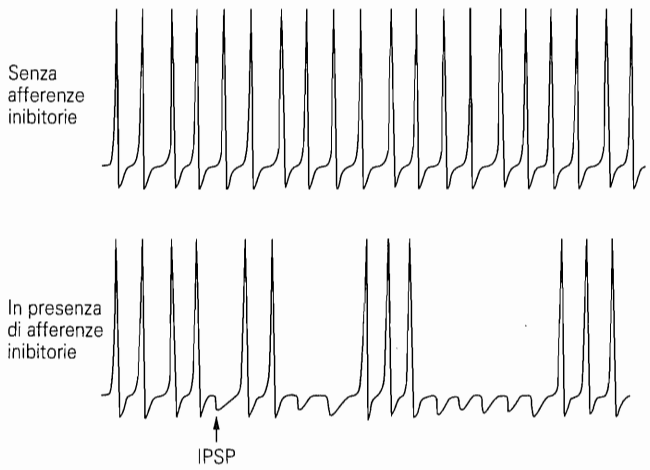


Figura 12.2 L'inibizione è in grado di modificare le caratteristiche della frequenza di scarica di un neurone spontaneamente attivo. Senza afferenze inibitorie, il neurone scarica in maniera continua, ad intervalli regolari. Quando sono presenti segnali inibitori, alcuni potenziali d'azione non insorgono e il tipo di scarica che ne deriva risulta notevolmente modificato. Si parla, in questi casi, di ruolo di *modellamento* della frequenza di scarica da parte dell'inibizione.

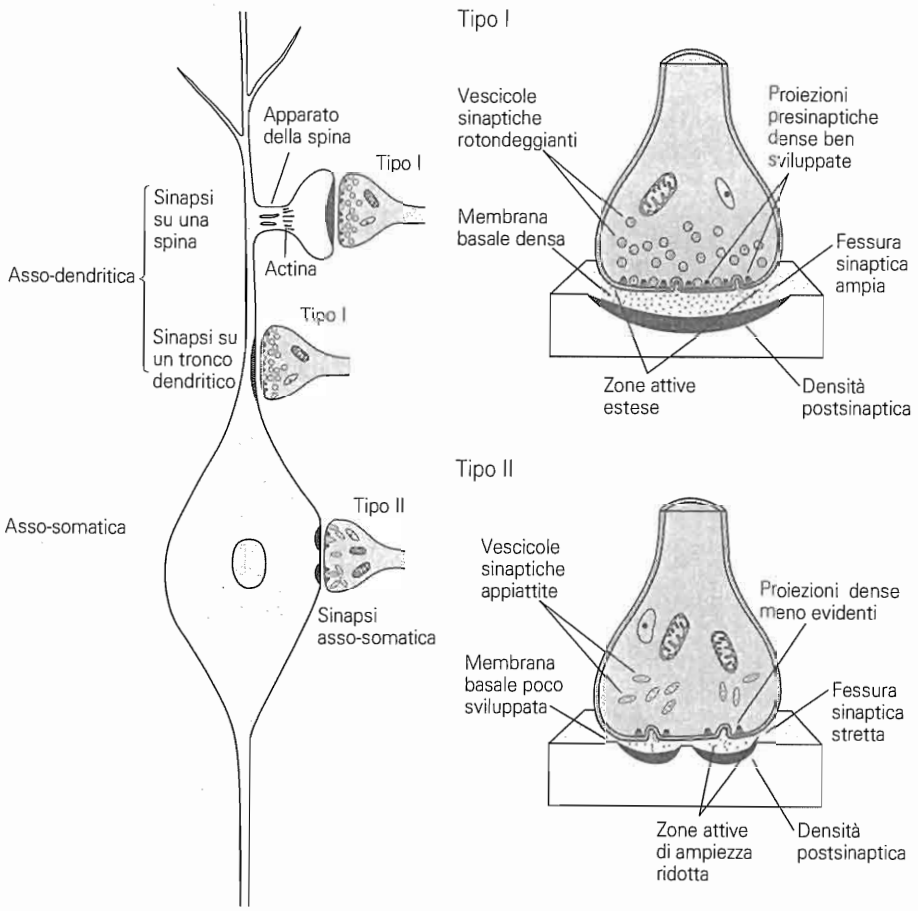


Figura 12.3 I due tipi morfologici di sinapsi più diffusi del sistema nervoso centrale sono le sinapsi di tipo I e II di Gray. Le sinapsi di tipo I sono generalmente eccitatorie, come, per esempio, quelle glutammatergiche; le sinapsi di tipo II sono per lo più inibitorie, come, tipicamente, quelle GABAergiche. Le differenze principali fra i due tipi comprendono: la diversa forma delle vescicole sinaptiche, lo sviluppo degli addensamenti presinaptici, l'estensione delle zone attive, l'ampiezza della fessura sinaptica e la presenza o meno di una densa membrana basale. Le sinapsi di tipo I terminano per lo più su formazioni dendritiche specializzate, dette spine dendritiche o, meno frequentemente, sui tronchi dendritici. Le sinapsi di tipo II terminano assai spesso sul corpo cellulare.

di tipo I, la fessura è piuttosto ampia e raggiunge spesso la larghezza di 30 nm; le zone attive della terminazione presinaptica coprono un'area di 1-2 μm^2 e i filamenti densi, che si presumono essere le zone di liberazione elettiva delle vescicole, sono molto evidenti. Con molti dei fissativi impiegati nella microscopia elettronica le vescicole sinaptiche tendono ad assumere un caratteristico aspetto rotondeggiante. Anche la membrana postsinaptica presenta estese zone di densità e nella fessura sinaptica è presente la cosiddetta membrana basale costituita da materiale denso e amorfo. Le sinapsi di tipo II hanno una fessura di circa 20 nm, le zone attive hanno dimensioni minori (meno di 1 μm^2), le specializzazioni della membrana presinaptica e i filamenti densi sono meno evidenti e, nella fessura sinaptica, la membrana basale è assente o appena accennata. Le vescicole delle sinapsi di tipo II hanno spesso un caratteristico aspetto ovale o appiattito (Figura 12.3).

Anche se la maggior parte delle sinapsi di tipo I sono di tipo eccitatorio e quelle di tipo II inibitorio, sappiamo oggi che queste caratteristiche rappresentano solo in maniera approssimativa i processi biochimici che stanno alla base della liberazione dei neurotrasmettitori. Come apprenderemo nel Capitolo 15, l'impiego di tecniche immunocitochimiche basate sulla natura chimica dei neurotrasmettitori, o lo studio degli enzimi deputati alla sintesi di questi ultimi, ha reso oggi disponibili mezzi molto più precisi e convincenti di identificazione morfologica dei diversi neurotrasmettitori.

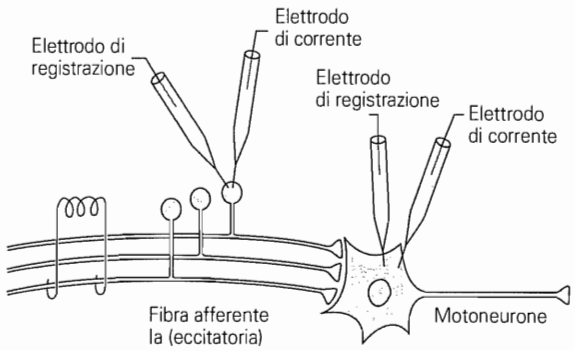
L'attività sinaptica eccitatoria è mediata da canali attivati dal glutammato e selettivi per il sodio e il potassio

Il neurotrasmettitore eccitatorio liberato dai neuroni che mediano il riflesso da stiramento è l'aminoacido L-glutammato, che è il principale neurotrasmettitore eccitatorio del cervello e del midollo spinale. Eccles e collaboratori avevano accertato che i potenziali postsinaptici eccitatori dei motoneuroni spinali sono dovuti all'apertura di canali ionici attivati dal glutammato e permeabili sia agli Na^+ che ai K^+. Tale meccanismo ionico è analogo a quello esercitato dall'ACh a livello della giunzione neuromuscolare e che è stato descritto nel Capitolo 11. Analogamente ai canali attivati dall'ACh, i canali attivati dal glutammato lasciano passare sia Na^+ che K^+, con permeabilità all'incirca uguale. Di conseguenza, anche il potenziale d'inversione dei flussi di corrente che passano attraverso questi canali si aggira intorno a 0 mV (Figura 12.4C, D). Man mano che aumenta l'intensità dello stimolo extracellulare, diviene maggiore il numero delle fibre afferenti che vengono reclutate e sempre più ampia la depolarizzazione prodotta dal potenziale sinaptico eccitatorio. La depolarizzazione diviene infine sufficientemente ampia per portare il potenziale di membrana del cono d'emergenza (che è l'elemento integrativo del motoneurone) alla soglia necessaria per l'insorgenza di un potenziale d'azione.

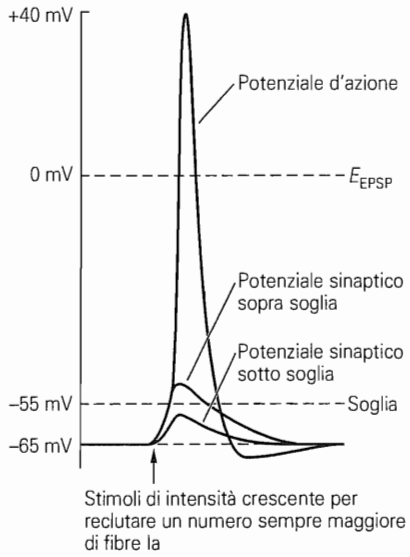
I recettori del glutammato si possono suddividere in due grandi categorie, i canali ionotropici, che attivano di-

 ISBN 88-408-1256-3

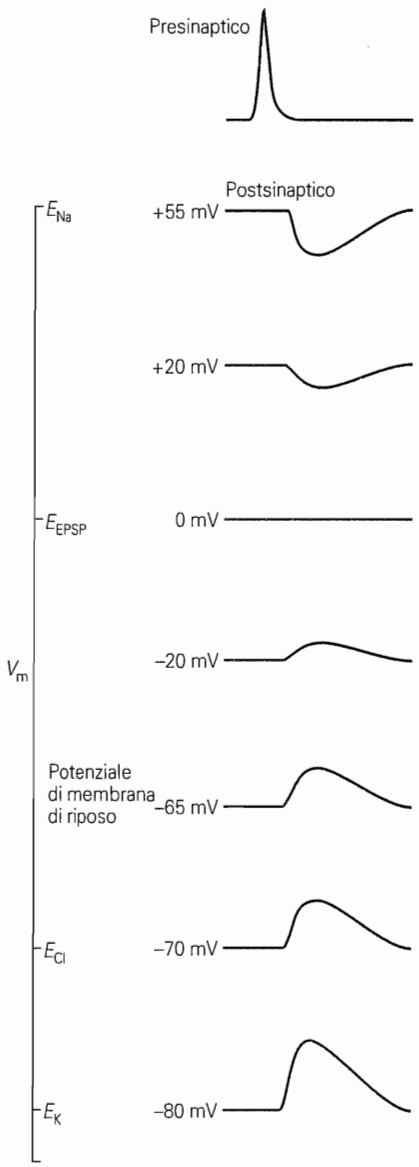
A Dispositivo sperimentale



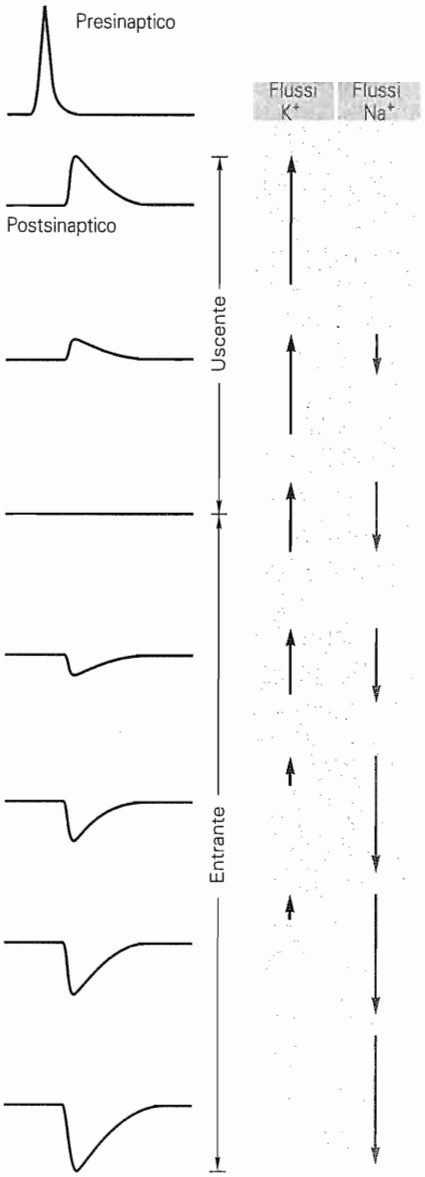
B Attività sinaptiche eccitatorie



C Potenziale d'inversione dei potenziali sinaptici



D Potenziale d'inversione della corrente sinaptica



rettamente i canali ionici, e i recettori metabotropici, che attivano indirettamente l'accesso ai canali tramite sistemi di secondo messaggero (Figura 12.5). Esistono tre sottotipi principali di recettori ionotropici del glutammato: i recettori AMPA, kainato ed NMDA, così suddivisi a seconda degli agonisti di sintesi che li attivano (rispettivamente, acido α-amino-3-idrossi-5-metil-isossazol-4 propionico, kainato e N-metil-D-aspartato). Il recettore NMDA del glutammato viene bloccato elettivamente dall'acido 2-amino-5-fosfonvalerianico (APV). I recettori AMPA e kainato non risentono dell'azione dell'APV ma sono bloccati da 6-ciano-7-nitrochinossalina-2,3-dione (CNQX). Per questa ragione, i recettori AMPA e kainato vengono spesso indicati come recettori non-NMDA. I recettori metabotropici del glutammato vengono attivati selettivamente dall'acido *trans*-(1S,3R)-1-amino-1,3-ciclopentandicarbossilico (ACPD) (Figura 12.5). L'azione del glutammato sui recettori ionotropici è sempre eccitatoria, mentre l'attivazione dei recettori metabotropici può produrre sia eccitamento che inibizione.

I motoneuroni posseggono sia recettori non-NMDA che recettori NMDA. Quando il potenziale di membrana

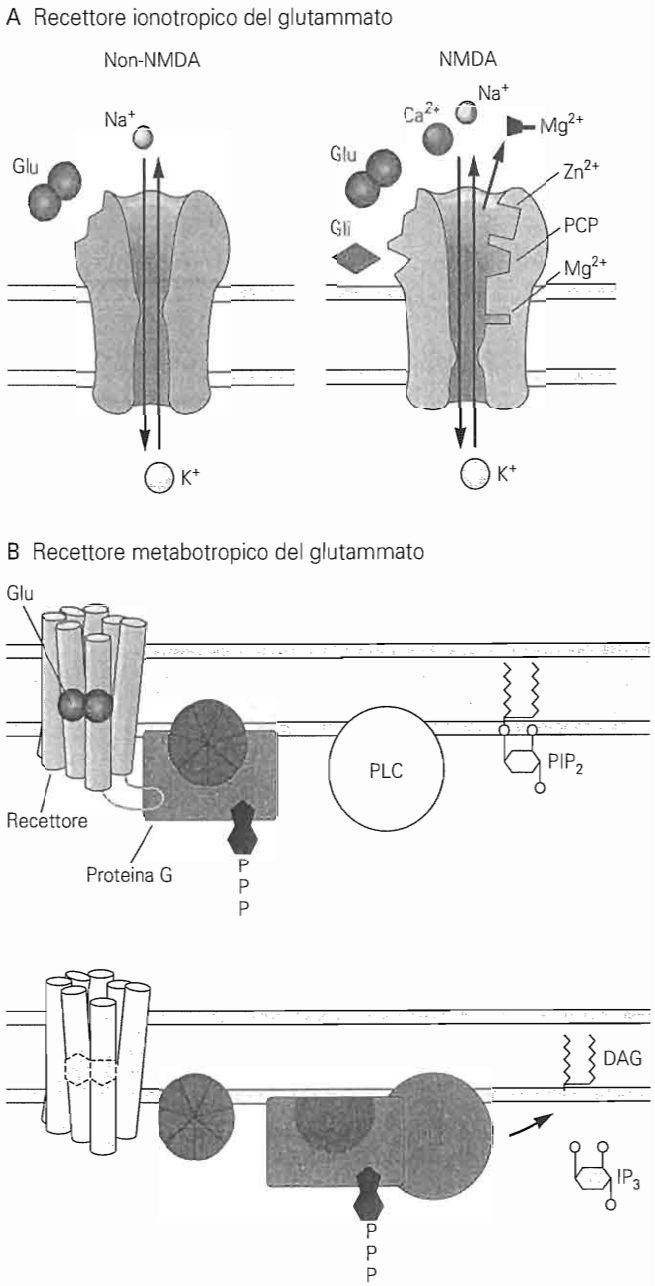


Figura 12.5 L'attività sinaptica eccitatoria dei neuroni del midollo e del cervello viene regolata da tre classi di recettori per il glutammato.
A. Il glutammato regola direttamente l'accesso di due diversi tipi di recettori ionotropici. Due sottotipi di recettori non-NMDA legano gli agonisti del glutammato, kainato e AMPA, e regolano l'accesso di un canale permeabile a K^+ e a Na^+. Il recettore NMDA (N-metil-D-aspartato) regola l'accesso di un canale permeabile a Ca^{2+}, K^+ e Na^+; questo recettore possiede anche siti leganti: per la glicina, gli Zn^{2+}, la fenil-ciclidina (PCP o "polvere degli angeli"), l'MK801 (un farmaco sperimentale) e gli Mg^{2+}, che regolano il funzionamento del canale con meccanismi diversi.
B. Il recettore metabotropico del glutammato regola indirettamente l'accesso di canali ionici attivando un secondo messaggero. Il legame del glutammato con certi tipi di recettori metabotropici stimola l'attività dell'enzima fosfolipasi C (PLC) e determina la formazione di due secondi messaggeri che derivano dal fosfatidil-inositol 4,5-difosfato (PIP_2): l'inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3) e il diacil-glicerolo (DAG) (v. Capitolo 13).

Figura 12.4 (Pagina di fronte) L'attività eccitatoria delle sinapsi chimiche dipende dall'apertura di canali permeabili sia agli Na^+ che ai K^+. La misura sperimentale del potenziale d'inversione dell'EPSP conferma questa ipotesi.
A. Sia per stimolare i neuroni che per registrarne i potenziali vengono impiegati elettrodi intracellulari. Si inietta corrente nel motoneurone postsinaptico o per modificarne il potenziale di membrana prima di stimolare l'elemento presinaptico (metodo di controllo della membrana detto blocco della corrente), o per mantenere costante il potenziale durante il flusso della corrente sinaptica (blocco del voltaggio).
B. Uno stimolo debole applicato al nervo afferente che proviene dal muscolo quadricipite pone in attività un numero modesto di fibre afferenti la e determina l'insorgenza di un potenziale postsinaptico subliminare. Uno stimolo forte riesce a reclutare un numero più elevato di fibre e provoca la comparsa di un potenziale sinaptico sopra soglia che sospinge con maggiore efficacia il potenziale di membrana verso il suo potenziale d'inversione, che è al di là del valor soglia (–55 mV) necessario per dare inizio ad un potenziale d'azione.
C. Il potenziale d'inversione del potenziale sinaptico viene determinato in condizioni di blocco della corrente. Quando il potenziale della membrana è al suo valore di riposo (–65 mV), un potenziale d'azione presinaptico determina la comparsa di un EPSP depolarizzante, la cui ampiezza continua ad aumentare quando il potenziale della membrana viene iperpolarizzato verso –70, –80 mV. Quando il potenziale di membrana viene invece depolarizzato a –20 mV, l'ampiezza dell'EPSP diminuisce; quando il potenziale di membrana arriva ad eguagliare il potenziale d'inversione (0 mV), l'EPSP si annulla. Un'ulteriore depolarizzazione fino a +20 mV inverte il senso del potenziale sinaptico rendendolo iperpolarizzante. Perciò l'attività sinaptica, sia in condizioni di depolarizzazione che di iperpolarizzazione, tende sempre a portare il potenziale di membrana verso il potenziale d'inversione, E_{EPSP}.
D. Il potenziale d'inversione della corrente sinaptica può anche venir determinato in condizioni di blocco del voltaggio. Quando si blocca il potenziale di membrana al suo valore di riposo o a valori ancora più negativi (–70 e –80 mV), la corrente sinaptica è intensa ed entrante in quanto anche la forza motrice elettrochimica è entrante. Questa corrente entrante è quella che genera appunto l'EPSP. Quando il potenziale di membrana è reso meno negativo (–20 mV), l'intensità della corrente sinaptica entrante diminuisce; quando il potenziale di membrana raggiunge il potenziale d'inversione (0 mV), la corrente si annulla. Quando il potenziale di membrana viene reso più positivo del potenziale d'inversione (+20 o +55 mV), la corrente sinaptica diviene uscente. L'entità e il segno della corrente sinaptica vengono determinati dalla somma dei flussi di K^+ e di Na^+ che hanno luogo attraverso le conduttanze sinaptiche della membrana.

 ISBN 88-408-1256-3

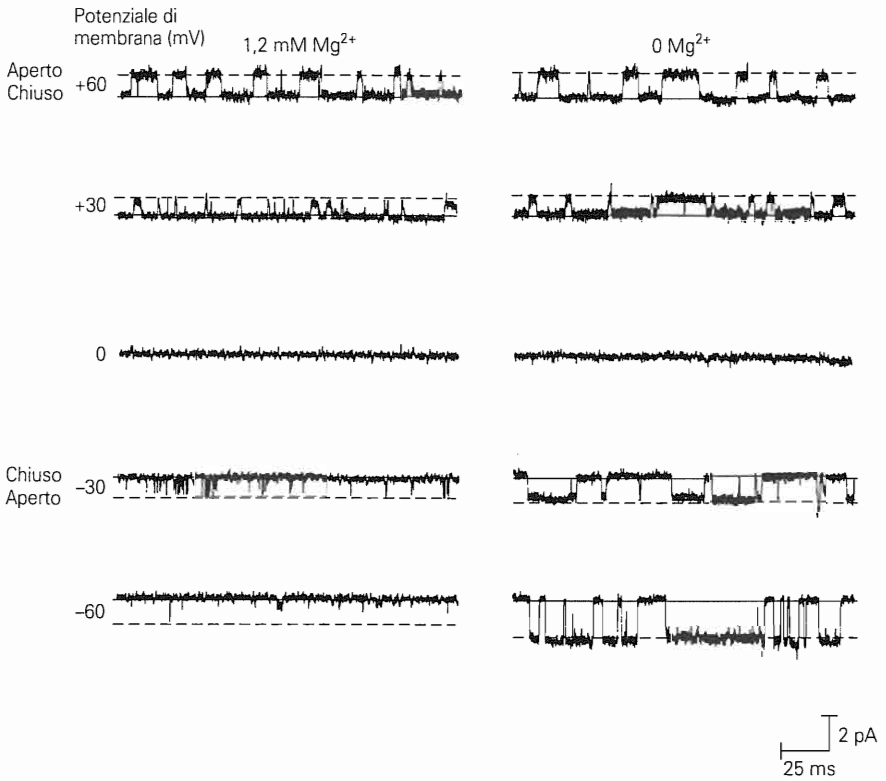


Figura 12.6 I flussi di corrente attraverso il complesso recettore-canale NMDA dipendono dal voltaggio. Queste registrazioni mostrano l'attività di singoli canali attivati dall'NMDA, ottenute da cellule dell'ippocampo di Ratto in coltura. Quando gli Mg^{2+} extracellulari sono presenti in concentrazioni normali (1,2 mM), al potenziale di riposo (−60 mV) gran parte dei canali sono bloccati (tracciati di sinistra). A potenziali negativi, si osserva soltanto qualche fugace apertura, per via del blocco operato dagli Mg^{2+}. Se si accentua la depolarizzazione (fino a +30 o +60 mV), il blocco da Mg^{2+} scompare mettendo in evidenza una serie di impulsi di corrente uscente di più lunga durata, che passano attraverso i canali. Se gli Mg^{2+} non sono presenti nel bagno, l'apertura e la chiusura dei canali NMDA non dipendono dal voltaggio (tracciati di destra). Al potenziale di riposo di −60 mV il canale è aperto e la corrente sinaptica si inverte intorno a 0 mV, analogamente a quanto accade per la corrente totale di transmembrana (Figura 12.4D). (Per concessione di J. Jen e C.F. Stevens.)

è vicino al suo valore normale, i recettori ionotropici non-NMDA danno origine nei motoneuroni (come nella maggioranza degli altri neuroni del sistema nervoso centrale) alla componente precoce (che è anche la più ampia) dell'EPSP in risposta alla stimolazione delle fibre afferenti sensitive primarie (v. Figura 12.7). Questi recettori attivano canali cationici di conduttanza relativamente bassa (≪ 20 pS), permeabili agli ioni Na^+ e K^+ mentre, in generale, non sono permeabili agli ioni Ca^{2+}.

I recettori-canali NMDA danno origine alla componente tardiva dell'EPSP e posseggono tre proprietà del tutto singolari. In primo luogo, il recettore controlla un canale cationico di conduttanza elevata (50 pS) permeabile ai Ca^{2+} oltre che agli Na^+ e ai K^+ (Figura 12.5). Secondariamente, l'apertura di questo canale richiede la presenza di glicina come cofattore. In condizioni normali, tuttavia, la concentrazione di glicina nel liquido extracellulare è sufficiente perché il recettore-canale NMDA funzioni in modo efficiente. Da ultimo, questo recettore presenta una particolarità unica fra tutti i canali attivati da neurotrasmettitori studiati fin ora in quanto la sua apertura dipende sia dal voltaggio della membrana che da un neurotrasmettitore.

La dipendenza di questo canale dal voltaggio è dovuta ad un meccanismo totalmente diverso da quello degli altri canali voltaggio-dipendenti che danno origine a potenziali d'azione. In questi canali le variazioni del potenziale della membrana si traducono in modificazioni della conformazione del canale per opera di un sensore intrinseco di voltaggio. Nei canali attivati dall'NMDA una particella bloccante estrinseca, rappresentata dagli Mg^{2+} extracellulari, si lega in un sito del canale aperto agendo come un tappo che blocca il passaggio della corrente. Al normale potenziale di riposo (−65 mV), gli Mg^{2+} si legano con forza al canale. Quando, tuttavia, la membrana viene depolarizzata (per esempio dall'azione del glutammato sui recettori non-NMDA), gli Mg^{2+} vengono espulsi dal canale per repulsione elettrostatica e gli Na^+ e i Ca^{2+} possono entrare nella cellula. Perciò, il massimo flusso di corrente attraverso questi canali avrà luogo quando si verificano due condizioni: è presente glutammato e la cellula è depolarizzata (Figura 12.6). Il recettore NMDA, inoltre, possiede anche un'altra proprietà interessante: viene inibito da una sostanza allucinogena come la fenciclidina (PCP, nota anche come polvere degli angeli) e dall'MK801, che si legano entrambe a un sito localizzato all'interno del poro-canale aperto, ma diverso dal sito legante degli Mg^{2+}. Il blocco dei recettori NMDA determina la comparsa di sintomi che hanno qualche somiglianza con le allucinazioni che si osservano nei pazienti affet-

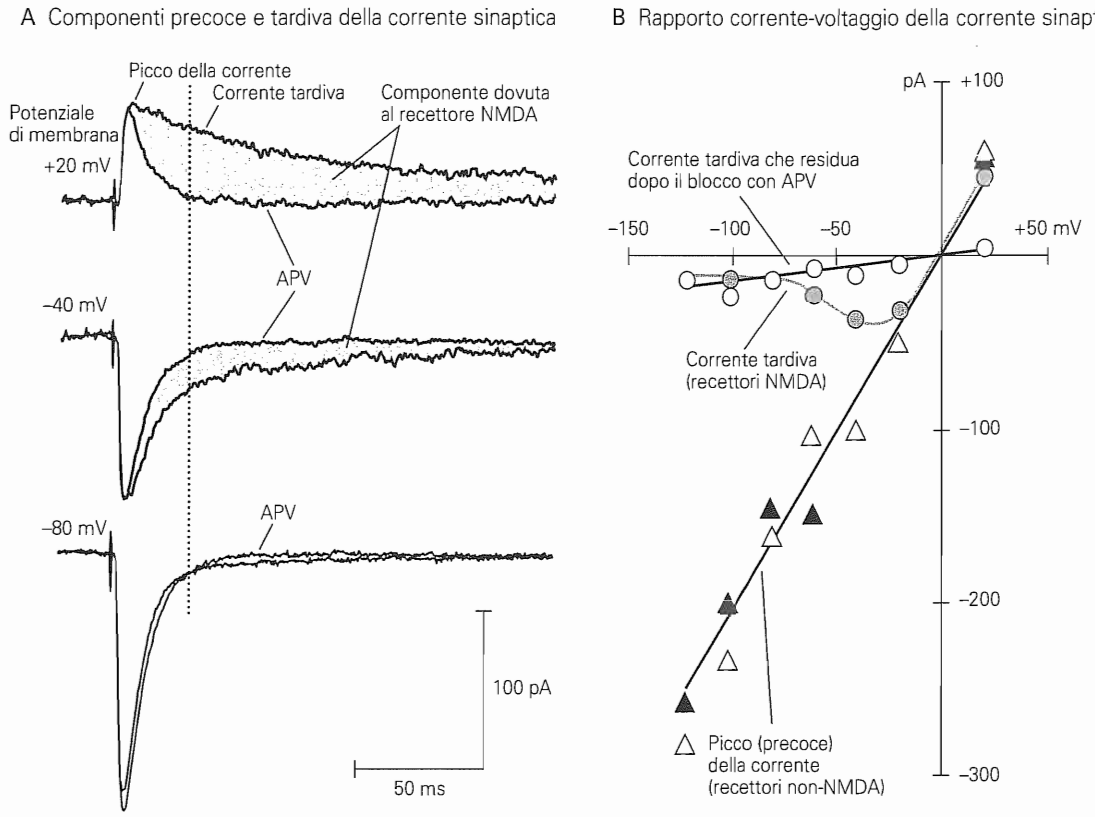


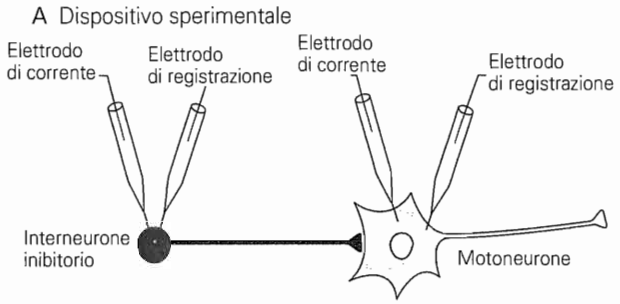
Figura 12.7 In condizioni normali, il complesso recettore-canale NMDA fornisce soltanto una piccola componente tardiva alla corrente postsinaptica eccitatoria. Le registrazioni illustrate in figura provengono da un neurone dell'ippocampo. Complessi recettore-canale analoghi sono presenti anche nei motoneuroni spinali e in diverse aree cerebrali. (Da Hestrin e collaboratori, 1990.)
A. Il contributo del recettore-canale NMDA viene messo in evidenza dal trattamento con una sostanza come l'APV che si lega in maniera selettiva al recettore NMDA bloccandolo. La figura rappresenta alcuni tracciati della corrente postsinaptica eccitatoria registrati prima e dopo applicazione di una soluzione 50 μM di APV, a tre diversi potenziali di membrana. La differenza fra i tracciati (**area colorata in grigio**) mette in evidenza la componente APV-sensibile della corrente che rappresenta il contributo dei recettori NMDA. La corrente che persiste in presenza di APV rappresenta il contributo dei recettori non-NMDA alla corrente sinaptica. A –80 mV, attraverso il recettore-canale NMDA non passa alcuna corrente per via del notevole blocco operato dagli Mg^{2+}. A –40 mV si può osservare la presenza di una modesta corrente tardiva, mentre a +20 mV l'entità della corrente tardiva è significativamente maggiore e la corrente stessa si è invertita diventando uscente. La **linea punteggiata** verticale è posta 25 ms dopo il picco della corrente sinaptica e viene usata per i calcoli della corrente tardiva illustrati in B.
B. Relazione fra la corrente postsinaptica eccitatoria dei recettori-canali NMDA e non-NMDA e il potenziale di membrana postsinaptico. La corrente dei recettori-canali non-NMDA è stata misurata al picco della corrente sinaptica ed è rappresentata in funzione del potenziale di membrana (**triangoli pieni**). La corrente dipendente dai recettori-canali NMDA è stata misurata 25 ms dopo il picco della corrente sinaptica (linea punteggiata in A; a questo tempo la componente non-NMDA è divenuta nulla) ed è rappresentata dai **cerchi pieni**. Si noti che i recettori non-NMDA si comportano come semplici resistori; corrente e voltaggio sono in rapporto lineare. La corrente che passa attraverso i recettori-canali NMDA, al contrario, non è lineare ed aumenta con la depolarizzazione della membrana, da –80 a –40 mV, man mano che il blocco dovuto agli Mg^{2+} diminuisce. Il potenziale d'inversione di entrambi i recettori è di 0 mV. I **simboli vuoti** mostrano la componente della corrente postsinaptica eccitatoria mediata, rispettivamente, dai recettori non-NMDA (triangoli) ed NMDA (cerchi) in presenza di APV 50 μM. Si noti come l'APV blocchi la componente tardiva dell'EPSP (NMDA) ma non quella precoce (non-NMDA).

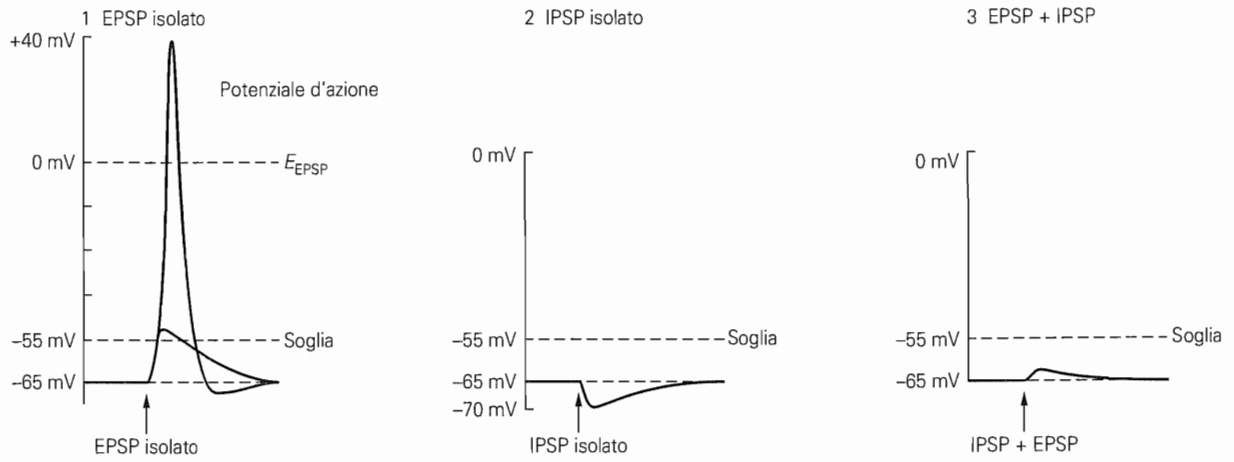
ti da schizofrenia, mentre alcuni farmaci antipsicotici incrementano i flussi di corrente attraverso i recettori-canali NMDA. Ciò ha condotto a formulare l'ipotesi che la schizofrenia possa comportare un'alterazione funzionale dei recettori NMDA.

La maggior parte delle cellule nervose posseggono sia recettori non-NMDA che recettori NMDA. Tuttavia, poiché al normale valore del potenziale di membrana i canali NMDA sono bloccati da Mg^{2+}, il loro contributo alla genesi dell'EPSP è normalmente trascurabile. Perciò l'EPSP che compare quando il potenziale ha il suo normale valore di riposo dipende in gran parte dall'attivazione dei recettori per il glutammato del tipo non-NMDA. Tuttavia, mano a mano che la depolarizzazione del neurone aumenta e gli Mg^{2+} vengono espulsi dall'ingresso dei canali NMDA, sempre maggiore diverrà il numero dei canali NMDA che verranno ad aprirsi ed il flusso della corrente che attraverserà questi canali.

I canali tipo NMDA presentano anche un'altra proprietà caratteristica: essi si aprono e si chiudono piuttosto lentamente in risposta al glutammato e, di conseguenza, il loro contributo alla fase tardiva dell'EPSP diviene apprezzabile (Figura 12.7). Questa fase tardiva dell'EPSP è piccola quando fa seguito a un solo potenziale d'azione presinaptico, per via del blocco dei canali NMDA da parte degli Mg^{2+}. Tuttavia, quando, in seguito a una scarica di potenziali d'azione ad alta frequenza, gli EPSP si sommano fino a depolarizzare la cellula postsinaptica di 20

 ISBN 88-408-1256-3





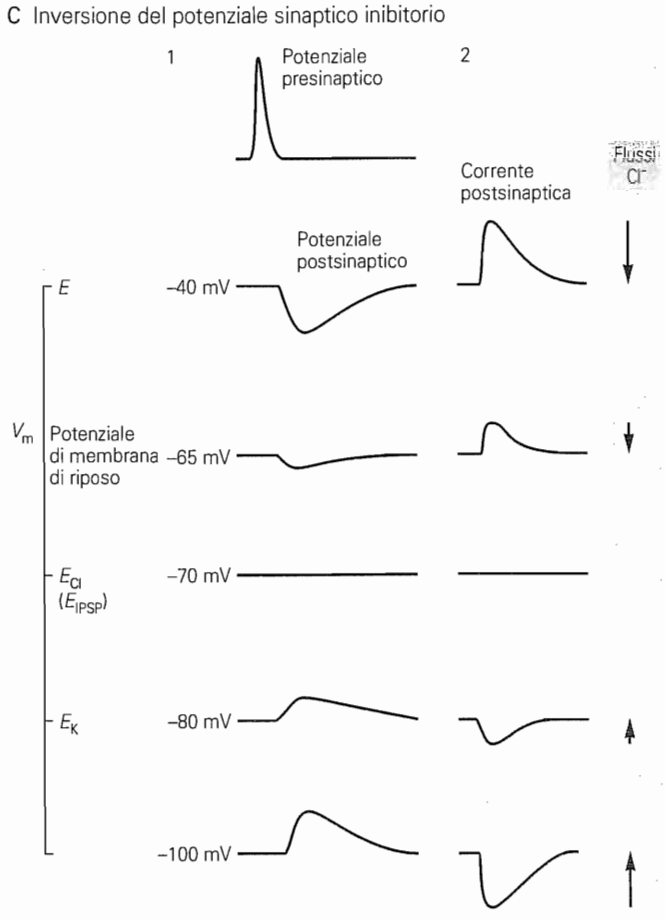


Figura 12.8 L'attività inibitoria delle sinapsi chimiche è dovuta all'apertura di canali ionici selettivi per i Cl^-.
A. In questo schema ipotetico di esperimento vengono collocati due elettrodi in un interneurone presinaptico e altri due nel motoneurone postsinaptico. Nella cellula presinaptica l'elettrodo di corrente viene impiegato per determinare l'insorgenza di un potenziale d'azione, mentre nella cellula postsinaptica esso fa variare sistematicamente il potenziale di membrana (mediante blocco della corrente).
B. L'attività inibitoria si oppone alle influenze eccitatorie. 1. Un EPSP isolato, di grande ampiezza, porta il potenziale di membrana verso E_{EPSP} e fa sì che quest'ultimo superi la soglia necessaria per la genesi di un potenziale d'azione. 2. Un IPSP isolato allontana il potenziale di membrana dalla soglia e lo sospinge verso E_{Cl}, o potenziale di Nernst per i Cl^- (–70 mV). 3. Quando i potenziali eccitatorio e inibitorio insorgono insieme, l'efficacia dell'EPSP risulta ridotta e il potenziale soglia non viene raggiunto.
C. Sia l'IPSP che la corrente sinaptica inibitoria si invertono al potenziale d'equilibrio del Cl^-. 1. Al potenziale di membrana di riposo (–65 mV), un potenziale d'azione presinaptico fa comparire un IPSP iperpolarizzante che aumenta di ampiezza via via che la membrana viene depolarizzata artificialmente fino a –40 mV. Tuttavia, quando il potenziale di membrana viene iperpolarizzato a –70 mV, l'IPSP si annulla. Questo potenziale d'inversione dell'IPSP ha un valore pari ad E_{Cl} o potenziale di Nernst per i Cl^-. Se il livello dell'iperpolarizzazione viene aumentato ulteriormente (fra –80 e –100 mV), l'IPSP si inverte e diviene un potenziale postsinaptico depolarizzante, in quanto il potenziale di membrana è più negativo di E_{Cl}. Tuttavia, anche questa attività depolarizzante ha un effetto inibitore in quanto l'afferenza inibitoria tende a mantenere il potenziale di membrana a –70 mV, o al di sotto di questo valore, e quindi a valori che sono molto lontani dalla soglia (–55 mV). 2. Potenziale d'inversione della corrente postsinaptica inibitoria, misurato in condizioni di blocco del voltaggio. A potenziali di membrana negativi rispetto al potenziale d'inversione, la corrente sinaptica è entrante (negativa e corrispondente ad una uscita di Cl^-). A potenziali di membrana positivi rispetto al potenziale d'inversione, la corrente sinaptica è uscente (positiva e corrispondente ad un ingresso di Cl^-).

mV o più, i recettori NMDA danno origine a una corrente tardiva molto più intensa. Gran parte di questa corrente è trasportata da Ca^{2+}. Perciò l'attivazione dei recettori NMDA comporta anche l'attivazione nella cellula postsinaptica di una serie di enzimi calcio-dipendenti e di protein-chinasi dipendenti da secondi messaggeri (v. Capitolo 13). Queste reazioni biochimiche rivestono notevole importanza per l'innesco di alcune vie di trasduzione dei segnali che contribuiscono all'instaurarsi di particolari modificazioni sinaptiche di lungo termine che oggi vengono ritenute di grande importanza nei processi di apprendimento e per la memoria (Capitolo 63). Poiché i recettori NMDA richiedono un notevole livello di attività presinaptica per funzionare in pieno, le modificazioni di lungo termine mediate dai recettori NMDA vengono anche dette *modificazioni sinaptiche attività-dipendenti.*

Da ultimo, e del tutto inaspettatamente, si è osservato che le alterazioni dell'equilibrio metabolico di neurotrasmettitori eccitatori come il glutammato possono contribuire in certe circostanze all'insorgenza di forme morbose. Le elevate concentrazioni di glutammato possono risultare altamente tossiche per le cellule nervose e questo fatto non può essere senza conseguenze in quanto si può dire che quasi tutte le cellule cerebrali posseggano recettori che rispondono a questo aminoacido. Nelle colture di tessuti, esposizioni anche molto brevi delle cellule ad elevate concentrazioni di glutammato portano a morte numerosi neuroni; si parla perciò di *eccitotossicità da glutammato.* Si ritiene che in molti tipi cellulari tale eccitotossicità dipenda, in particolare, da un eccessivo ingresso di Ca^{2+} attraverso i canali NMDA. Concentrazioni intracellulari elevate di Ca^{2+} possono infatti attivare proteasi e fosfolipasi calcio-dipendenti e determinare la formazione di radicali liberi, tossici per le cellule. La tossicità da glutammato è stata chiamata in causa a proposito del danno cellulare conseguente ad un ictus cerebrale, nella necrosi cellulare che si osserva negli attacchi convulsivi persistenti che caratterizzano lo *status epilepticus* e in certe malattie di tipo degenerativo come il morbo di Huntington. Le sostanze che bloccano selettivamente i recettori NMDA potrebbero avere azione protettiva contro la tossicità da glutammato e vengono attualmente sperimentate per un loro eventuale impiego clinico.

In generale, l'attività sinaptica inibitoria è mediata da canali selettivi per il cloro, attivati dal GABA e dalla glicina

Nei motoneuroni spinali e nella maggior parte dei neuroni del sistema nervoso centrale, i potenziali postsinaptici inibitori sono dovuti all'apertura di canali attivati dagli aminoacidi inibitori GABA e glicina. Il GABA è il principale neurotrasmettitore inibitorio del cervello e del midollo spinale; esso agisce su due tipi di recettori, $GABA_A$ e $GABA_B$. Il recettore $GABA_A$ è un recettore ionotropico che regola l'accesso a un canale Cl^-. Il recettore $GABA_B$ è invece un recettore metabotropico che attiva una cascata di enzimi di secondo messaggero che, per lo più, mettono capo all'apertura di un canale K^+ (v. Capitolo 13). La glicina è un neurotrasmettitore meno diffuso che attiva anch'essa recettori ionotropici che attivano canali Cl^-. La glicina viene liberata nel midollo spinale, nel contesto dei riflessi da stiramento, da parte di interneuroni che inibiscono muscoli antagonisti.

Furono Eccles e collaboratori a determinare per primi il meccanismo ionico che genera l'IPSP nei motoneuroni spinali, facendo variare in maniera sistematica il valore del potenziale di membrana di riposo del motoneurone, mentre veniva stimolato un interneurone presinaptico inibitore in modo da provocarvi la scarica di un potenziale d'azione (Figura 12.8). Se il potenziale di membrana del motoneurone veniva mantenuto al suo valore di riposo (–65 mV), la stimolazione dell'interneurone determinava la comparsa di un piccolo potenziale iperpolarizzante. Portando la membrana a –70 mV, non si osservava alcuna variazione di potenziale quando veniva stimolato l'interneurone. A potenziali più negativi di –70 mV, la stimolazione dell'interneurone generava una risposta depolarizzante nel motoneurone. Nei motoneuroni spinali, un potenziale d'inversione di –70 mV corrisponde al potenziale d'equilibrio del Cl^- (la concentrazione extracellulare dei Cl^- è molto maggiore di quella intracellulare). Anche esperimenti successivi, condotti con la tecnica di blocco del voltaggio, dimostrarono che la corrente ionica si inverte a livello del potenziale d'equilibrio dei Cl^-. Pertanto l'IPSP inibitorio dipende da un aumento di conduttanza verso i Cl^-.

È possibile registrare le correnti di singolo canale attivate dal GABA e dalla glicina

L'applicazione della tecnica del patch-clamp ha reso possibile la misura delle correnti di singolo canale che passano attraverso i recettori-canali attivati dal GABA e dalla glicina. Entrambi i neurotrasmettitori attivano canali Cl^- che si aprono in maniera di tutto-o-nulla, analogamente ai canali attivati dall'ACh e dal glutammato. La conduttanza del canale attivato dalla glicina (46 pS) è maggiore di quella del canale attivato dal GABA (30 pS) e pertanto gli impulsi unitari di corrente a gradino prodotti dalla glicina sono alquanto maggiori di quelli attivati dal GABA (Figura 12.9). Tale differenza di conduttanza è dovuta al fatto che il poro del canale attivato dalla glicina ha un diametro maggiore di quello del canale attivato dal GABA.

È possibile dimostrare l'attività inibitoria che consegue all'apertura dei canali Cl^- paragonando il potenziale d'inversione delle correnti di singolo canale generate dall'attivazione dei recettori $GABA_A$ con quello delle correnti eccitatorie prodotte dal glutammato. Le correnti eccitatorie si invertono a 0 mV. Perciò, l'apertura dei canali attivati dal glutammato, al normale potenziale di membrana, farà insorgere una corrente entrante che tenderà a far

 ISBN 88-408-1256-3

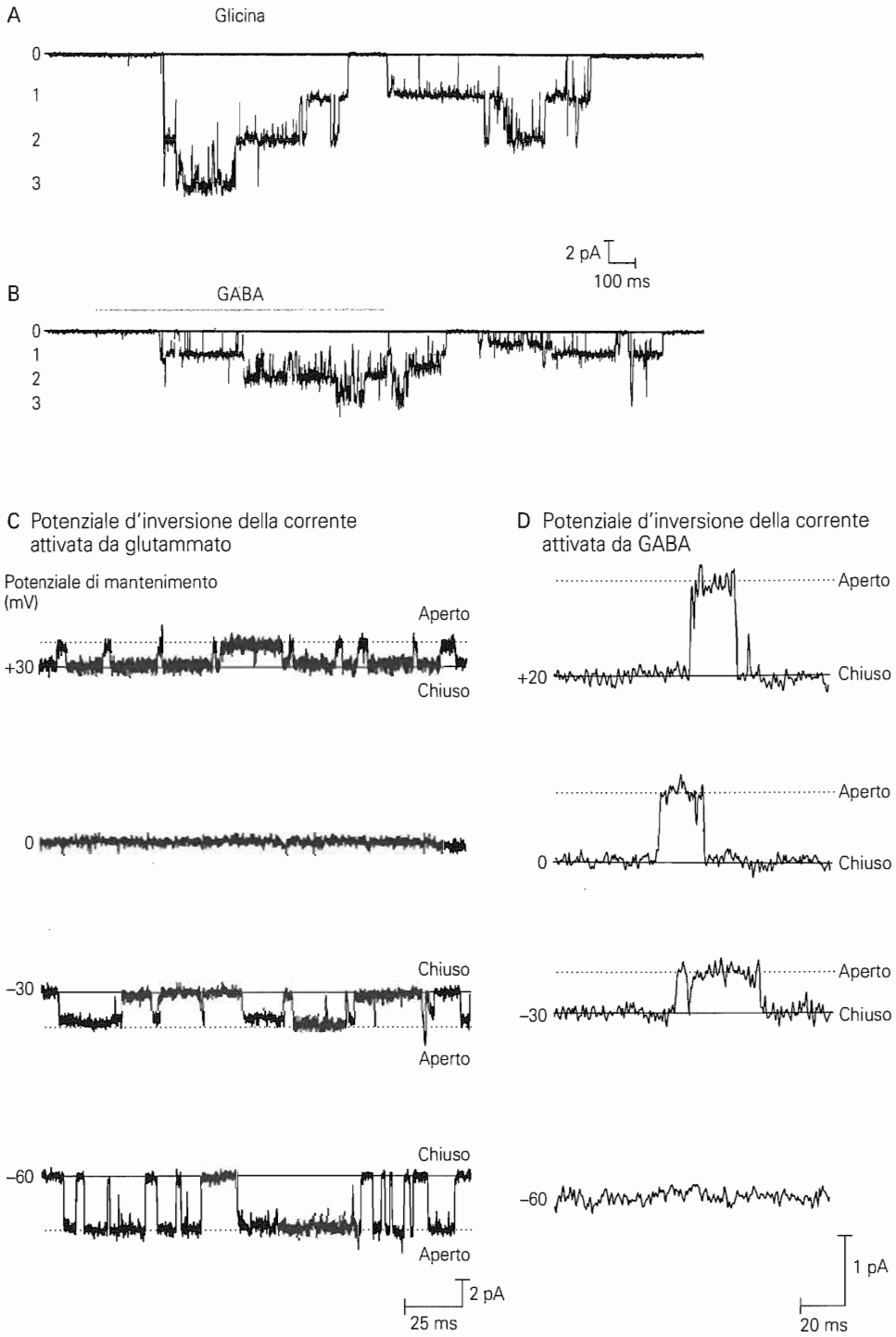


Figura 12.9 Confronto delle correnti di singolo canale attivate dal neurotrasmettitore eccitatorio glutammato con quelle promosse dai neurotrasmettitori inibitori GABA e glicina. Nei tracciati della figura, le deflessioni rivolte verso il basso indicano impulsi di corrente entrante (negativa); le deflessioni rivolte verso l'alto rappresentano impulsi di corrente uscente (positiva).

A. Impulsi elementari della corrente di tre canali attivati da glicina in un lembo di membrana di un neurone spinale di Topo.

B. Correnti elementari attivate dal GABA nello stesso lembo di membrana. Sia in A che in B la membrana è stata mantenuta ad un potenziale negativo rispetto al potenziale d'inversione. Di conseguenza, l'apertura dei canali dà origine a una corrente entrante dovuta ad un efflusso di Cl^-.

C. Impulsi elementari di corrente eccitatoria di un singolo canale di tipo NMDA, attivato dal glutammato, in un neurone dell'ippocampo di Ratto. Man mano che il potenziale si muove in direzione depolarizzante (da –60 a –30 mV), gli impulsi di corrente si riducono progressivamente di ampiezza. A 0 mV (potenziale d'inversione dell'EPSP) gli impulsi di corrente si annullano, a +30 mV si invertono e divengono uscenti. Il potenziale d'inversione di 0 mV rappresenta la media ponderata dei potenziali d'equilibrio degli Na^+, dei Ca^{2+} e dei K^+, che sono gli ioni responsabili della comparsa di questa corrente. (Per concessione di J. Jen e C.F. Stevens.)

D. Corrente inibitoria di un singolo canale attivato dal GABA in un neurone dell'ippocampo di Ratto. La corrente si annulla a circa –60 mV (potenziale d'inversione dell'IPSP). A potenziali più depolarizzati, gli impulsi di corrente divengono uscenti (e corrispondono ad un ingresso di Cl^-). Il potenziale d'inversione è vicino al potenziale d'equilibrio del Cl^-, che è il solo ione cui è dovuta questa corrente. (Per concessione di B. Sakmann.)

varcare la soglia alla membrana. Le correnti inibitorie, al contrario, si annullano e cominciano ad invertire il senso a valori più negativi di –60 mV. Di conseguenza, l'apertura dei canali attivati dal GABA, ai valori tipici del potenziale di riposo, determinerà la comparsa di una corrente uscente (iperpolarizzante) che tenderà ad impedire alla membrana di raggiungere la soglia (Figura 12.9).

I meccanismi mediante i quali l'apertura dei canali dei cloro ioni inbisce le cellule postsinaptiche

In generale, nelle cellule nervose il potenziale di membrana di riposo (–65 mV) è leggermente più positivo di E_{Cl} (–70 mV). Perciò, al potenziale di riposo, la forza elettrochimica che agisce sui Cl^- (data da $V_m - E_{Cl}$) sarà positiva. Di conseguenza, l'apertura di canali selettivi per i Cl^- farà comparire una corrente uscente ed iperpolarizzante. Nel caso specifico dell'IPSP, la specie ionica portatrice di cariche è, appunto, uno ione caricato negativamente come il Cl^-. Perciò una corrente positiva corrisponderà ad un ingresso di Cl^- secondo gradiente di concentrazione e determinerà un aumento del numero totale di cariche negative custodite sulla superficie interna della capacità della membrana che, di conseguenza, si iperpolarizzerà.

Il potenziale di riposo dei neuroni del sistema nervoso centrale è generalmente molto vicino e spesso è uguale ad E_{Cl}. In queste cellule, le attività sinaptiche che aumentano la conduttanza verso i Cl^- non fanno cambiare affatto il valore del potenziale della membrana postsinaptica e la cellula non si iperpolarizza. In che modo, allora, un neurotrasmettitore inibitorio che apre canali Cl^- riesce ad impedire che un neurone abbia a generare potenziali d'azione?

È possibile osservare gli effetti determinati dall'arrivo di un'afferenza sinaptica inibitoria, prendendo in esame il modo con cui tale afferenza influenza l'ampiezza di un EPSP insorto simultaneamente. L'efficienza con cui un'afferenza eccitatoria è in grado di portare la membrana verso soglia dipende, da un lato, dalla conduttanza dei canali sinaptici eccitatori e dalla forza motrice delle batterie che promuovono i flussi di corrente attraverso i canali stessi (forza motrice chimica) e dall'altro, dalla conduttanza di tutti gli altri canali ionici presenti nella membrana postsinaptica nonché dalle rispettive batterie, ivi comprese quelle dei canali passivi e dei canali sinaptici inibitori aperti. Poiché la batteria dei canali sinaptici inibitori (E_{Cl}) eroga un potenziale uguale o leggermente più positivo del potenziale di riposo, possiamo riunire i canali passivi e quelli sinaptici inibitori in un'unica via di conduttanza. Come abbiamo visto nel Capitolo 11 (Appendice), la depolarizzazione prodotta da un'afferenza eccitatoria dipende dalla media ponderata fra i valori delle batterie delle conduttanze sinaptiche eccitatorie e quelli delle conduttanze dei canali passivi. Poiché il fattore di ponderazione dipenderà, a sua volta, dal rapporto fra le ampiezze delle conduttanze eccitatorie e di quelle passive, l'apertura di canali sinaptici inibitori, nel corso di un EPSP, tenderà a mantenere la membrana vicino al suo normale valore negativo di riposo in quanto farà aumentare la conduttanza totale di riposo della membrana stessa.

Un modo alternativo di considerare l'effetto che l'apertura di canali Cl^- può esercitare sull'ampiezza di un EPSP si basa sulla legge di Ohm. Secondo tale legge, l'ampiezza della depolarizzazione, nel corso di un EPSP, è data da:

$$\Delta V_{EPSP} = I_{EPSP} / g_l$$

dove I_{EPSP} è la corrente sinaptica eccitatoria e g_l il valore della conduttanza dei canali passivi, ivi compreso qualsiasi contributo fornito da canali sinaptici inibitori. Secondo questa relazione, pertanto, l'ampiezza della depolarizzazione prodotta nel corso dell'EPSP dovrà diminuire in quanto sarà aumentata la conduttanza passiva. Questi effetti dell'inibizione sinaptica dovuti ad un aumento di conduttanza dovuto all'IPSP sono detti effetti *di corto circuito* o *di shunt* (v. Figura 12.16).

In alcune cellule, come, per esempio, quelle che posseggono recettori $GABA_B$, l'inibizione è dovuta all'apertura di canali K^+. Poiché nei neuroni il potenziale d'equilibrio dei K^+ (E_K = –80 mV) è sempre negativo rispetto al potenziale di riposo, l'apertura di canali K^+ (a parità di conduttanza postsinaptica) inibirà la cellula postsinaptica in modo ancora più netto che non l'apertura di canali Cl^-.

Paradossalmente, in alcune cellule nervose, l'apertura di canali Cl^- attivati dal GABA è in grado di determinare un eccitamento. Dopo un periodo di attività intensa, l'ingresso di Cl^- nelle cellule può divenire così notevole da aumentarne la concentrazione intracellulare; tale concentrazione può addirittura raddoppiare. Di conseguenza, il potenziale d'equilibrio dei Cl^- assume valori più positivi del potenziale di riposo. In queste condizioni, l'apertura di canali Cl^- tenderà a depolarizzare i neuroni. Questi effetti depolarizzanti dei Cl^- appaiono particolarmente pronunciati negli animali neonati, ma possono anche aver luogo in soggetti adulti nei quali contribuiscono ad aggravare gli attacchi epilettici nel corso dei quali è possibile registrare intense risposte depolarizzanti sincrone, attivate dal GABA. Risposte depolarizzanti GABA-attivate possono anche aver un ruolo nella genesi di attività cerebrali oscillatorie caratterizzate da scariche neuronali ripetitive a frequenze di circa 40 potenziali d'azione al secondo. Si ritiene che questi ritmi possano assumere importanza per far sì che scariche sincrone di gruppi di neuroni localizzati in aree cerebrali distanti fra loro mettano strutture cerebrali diverse in grado di collegare i segnali dei singoli neuroni in risposte percettive coerenti e complete.

I recettori sinaptici per il glutammato, il GABA e la glicina sono proteine integrali della membrana

Sono stati clonati molti dei geni che codificano i recettori ionotropici del glutammato, del GABA e della glicina. Si è inaspettatamente scoperto che i recettori del GABA e

 ISBN 88-408-1256-3

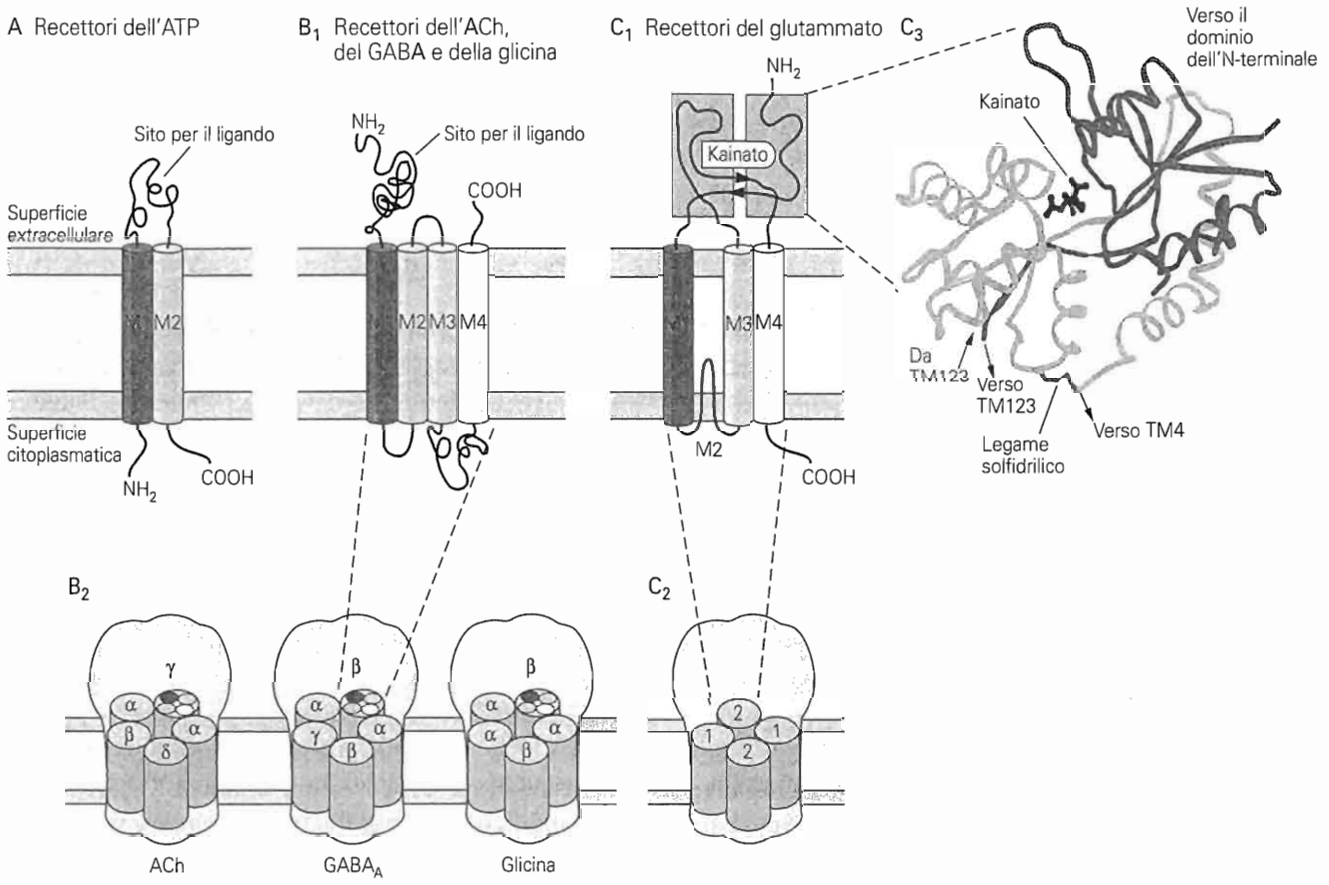


Figura 12.10 Le tre famiglie dei canali attivati da ligandi.
A. I canali attivati dall'ATP sono costituiti da due domini intrinseci alla membrana (M1 ed M2) e da una estesa ansa extracellulare. Non è ancora stata definita la struttura stechiometrica delle subunità.
B_1. I complessi recettore-canale nicotinico dell'ACh, del $GABA_A$ e della glicina sono tutte strutture pentameriche composte da diversi tipi di subunità correlate fra loro (B_2). Come viene illustrato in figura (B_1), ogni subunità è caratterizzata da quattro domini intrinseci alla membrana (M1-M4). Il dominio M2 forma le pareti del poro.
C. Si ritiene che i recettori-canale del glutammato siano dei tetrameri composti da due tipi di subunità strettamente correlate (indicate in figura con 1 e 2) (C_2). Ogni subunità comprende tre domini intrinseci alla membrana (M1, M3 e M4) e una regione (M2) che forma un'ansa che pesca profondamente nella membrana. L'ansa M2 forma le pareti del poro. Il sito legante per il glutammato è formato dai residui aminoacidici dell'N-terminale extracellulare che precede il dominio M1 e dall'ansa extracellulare che pone in connessione i domini M3 ed M4. La struttura tridimensionale del sito extracellulare legante del glutammato di una subunità del tipo AMPA (GluR2) è stata sottoposta ad analisi cristallografica mediante raggi X. I risultati hanno confermato che il sito è una struttura a forma di conchiglia a due valve (C_3) formata dalla parte extracellulare dell'N-terminale di una subunità (dominio 1, in verde) e dall'ansa extracellulare che connette i segmenti M3 ed M4 (dominio 2, color porpora). Nella figura, la subunità è legata a una molecola di kainato (che è un debole antagonista dei recettori AMPA). (Da Armstrong e collaboratori, 1998.)

della glicina hanno strette affinità strutturali con il recettore nicotinico dell'acetilcolina, anche se i rispettivi canali hanno selettività specifica per ioni diversi. Si ritiene, pertanto, che questi recettori facciano parte di una sola grande famiglia di geni. I recettori del glutammato, al contrario, sembrano essersi evoluti a partire da una classe diversa di proteine e costituiscono perciò una seconda famiglia di geni che codifica canali attivati da ligandi.

I recettori del GABA e della glicina

Analogamente a quanto abbiamo visto a proposito del complesso recettore-canale attivato dall'ACh, i recettori di tipo $GABA_A$ e quelli per la glicina sono formati da cinque subunità codificate da una famiglia di geni strettamente correlati (Figura 12.10B). Si ritiene probabile che i recettori-canali del GABA siano costituiti da due subunità α, due β e una γ. Le diverse subunità sembrano essere più strettamente correlate fra loro di quanto non lo siano le subunità del recettore-canale per l'ACh, dato che il GABA può legarsi a una qualsiasi delle subunità del recettore. Il recettore-canale della glicina è invece costituito da tre subunità α e due β. La glicina si lega soprattutto con la subunità α.

Ogni subunità del recettore-canale del GABA e della glicina contiene un esteso dominio extracellulare all'amino terminale della molecola proteica, che è la sede del sito di legame per il neurotrasmettitore. Per attivare i canali sono necessarie due molecole di GABA e fino a tre molecole di glicina.

Il dominio extracellulare che contiene il sito che ha affinità verso il ligando è seguito da quattro domini idrofobici intrinseci alla membrana (detti rispettivamente M1,

M2, M3 e M4). Come per il recettore nicotinico dell'ACh, si pensa che il secondo dominio di transmembrana (M2) formi le pareti del poro. Tuttavia, gli aminoacidi che costituiscono il dominio M2 sono singolarmente diversi da quelli del recettore-canale per l'ACh. Come abbiamo detto nel capitolo precedente, il poro del canale ACh contiene diversi anelli di residui aminoacidici caricati negativamente, che costituiscono il filtro che rende selettivo il canale verso i cationi piuttosto che verso gli anioni. Il recettore-canale del GABA e quello della glicina contengono, invece, o residui di aminoacidi neutri o residui caricati positivamente che contribuiscono a rendere questi canali selettivi verso gli anioni.

I canali attivati dal GABA e dalla glicina rivestono particolare importanza in alcune forme morbose e per l'attività di alcuni farmaci. Il canale attivato dal GABA si lega a tre classi di sostanze che hanno sia rilevanza clinica che importanza sociale per l'abuso che di esse si può fare a scopo voluttuario: le benzodiazepine, i barbiturici e l'alcool. Le benzodiazepine sono agenti ansiolitici e miorilassanti che comprendono il diazepam (Valium), il lorazepam (Ativan) e il clonazepam (Klonopin). I barbiturici sono ipnotici come il fenobarbital e il secobarbital. Queste quattro classi di composti, e cioè il GABA, le benzodiazepine, i barbiturici e l'alcool agiscono a livelli diversi aumentando la frequenza di apertura del canale ed esaltando perciò il loro effetto inibitorio sulla trasmissione sinaptica. La presenza di uno qualunque di questi quattro ligandi influenza l'affinità del recettore verso gli altri. Per esempio, il legame di una benzodiazepina (o di un barbiturico) con il recettore diviene molto più tenace in presenza di GABA. Sebbene tutti e quattro questi siti possano interagire l'un l'altro, essi sono tuttavia indipendenti fra loro.

Le mutazioni di senso del gene che codifica la subunità α del recettore della glicina determinano la comparsa di una forma morbosa neurologica di carattere ereditario, detta sindrome del trasalimento (ipereclepsia) e caratterizzata da tono muscolare anormalmente elevato ed esagerate risposte ai rumori. Tali mutazioni riducono l'attività del recettore della glicina alterando quindi il normale tono inibitorio presente a livello del midollo spinale.

I recettori del glutammato

Le sequenze aminoacidiche che caratterizzano la famiglia dei recettori attivati dal glutammato hanno poche somiglianze con quelle della famiglia dell'ACh. Infatti i recettori ionotropici del glutammato appartengono a una famiglia di geni diversa. Due branche di questa famiglia codificano i recettori AMPA e kainato e sono strettamente correlate fra loro. I recettori del tipo NMDA sono invece codificati da una diversa branca di geni di questa famiglia, assai meno correlata alle due precedenti.

Tutti i canali attivati dal glutammato sono proteine multimeriche con ogni probabilità composte da quattro subunità. Una serie di convincenti prove sperimentali ha fatto emergere la convinzione che i tratti intrinseci alla membrana di questi canali abbiano una disposizione topologica del tutto diversa da quella degli altri canali ionotropici. Sembra probabile che le subunità di ogni canale siano costituite soltanto da tre tratti ad α-elica intrinseci alla membrana (Figura 12.10C). Il poro del canale sarebbe formato dal tratto di catena proteica che connette il primo segmento intramembranoso al secondo, a somiglianza di quanto abbiamo già visto per la zona P che circonda il poro dei canali K^+ voltaggio-dipendenti (v. Figura 9.14). Questa possibilità appare di grande interesse in quanto suggerisce l'esistenza di una possibile relazione fra le strutture dei canali voltaggio-dipendenti e quelle dei canali attivati da ligandi.

L'omologia esistente fra i recettori del glutammato e talune proteine di origine batterica che si legano con gli aminoacidi, nonché alcuni studi di mutagenesi, hanno fatto emergere l'ipotesi che il sito legante per il glutammato sia costituito da due domini distinti. Uno di questi sarebbe formato dall'esteso N-terminale extracellulare di una delle subunità e l'altro dal tratto di catena proteica extracellulare, disposta ad ansa, che connette i segmenti intramembranosi M3 e M4. Tale struttura è stata recentemente confermata da approfondite analisi ai raggi X dei cristalli formati dai domini extracellulari della subunità GluR2 del recettore AMPA (Figura 12.10C).

Le proprietà del poro dei recettori AMPA e NMDA sono diverse e tali differenze sarebbero da attribuire ad un unico residuo aminoacidico presente nella regione M2 che va a formare il poro (Figura 12.11). In una certa posizione del dominio M2, tutti i recettori NMDA contengono un residuo neutro di asparagina. Nella maggioranza delle subunità dei recettori di tipo AMPA, tale aminoacido è costituito dal residuo privo di carica della glutammina, mentre nella subunità GluR2 è presente invece un'arginina. Peter Seeburg e collaboratori hanno fatto l'interessante scoperta che il DNA del gene GluR2 codifica una glutammina per quella posizione del dominio M2, ma, nel corso del processo di maturazione dell'mRNA, per un processo di revisione (*editing*), il codone della glutammina viene sostituito da quello dell'arginina.

Tale sostituzione modifica in maniera profonda le proprietà dei recettori AMPA. La permeabilità dei recettori-canali AMPA, costituiti da subunità che contengono glutammina, è simile a quella dei recettori NMDA, in quanto entrambi questi tipi di recettori lasciano passare agevolmente i Ca^{2+}. È tuttavia sufficiente che anche una sola delle subunità contenga una arginina perché la permeabilità ai Ca^{2+} scompaia (Figura 12.11). È possibile che sia sufficiente la presenza di un residuo di arginina, caricato positivamente, per escludere lo ione bivalente Ca^{2+} dal canale, con ogni probabilità per repulsione elettrostatica. In alcune cellule, i recettori AMPA espressi sono privi della subunità GluR2 e permettono un notevole ingresso di Ca^{2+}.

 ISBN 88-408-1256-3

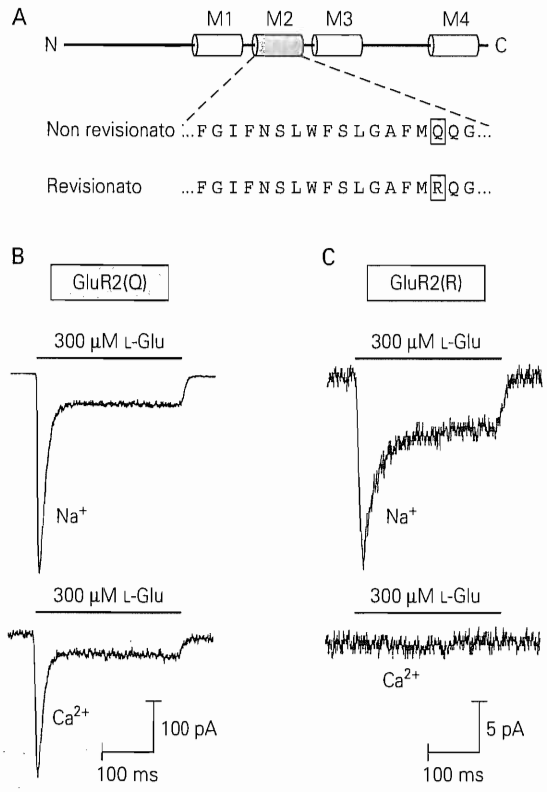


Figura 12.11 Fattori determinanti della permeabilità verso i Ca^{2+} nei recettori del glutammato di tipo AMPA.
A. Confronto fra le sequenze aminoacidiche della regione M2 codificate da trascrizioni non revisionate (*unedited*) o revisionate (*edited*) del recettore AMPA di tipo GluR2. La trascrizione non revisionata codifica il residuo di una glutammina (indicato con Q, secondo la notazione ad una lettera, in uso per gli aminoacidi), mentre la trascrizione revisionata codifica il residuo di una arginina (R) che porta una carica positiva.
B, C. I canali espressi dalle subunità non revisionate (B) sono permeabili ai Ca^{2+}. Quelli espressi dalle subunità revisionate (C) non lasciano passare i Ca^{2+}. Nei soggetti adulti, il recettore GluR2 esiste soltanto nella forma revisionata. I tracciati in alto rappresentano correnti evocate dal glutammato in condizioni nelle quali il catione prevalente nel mezzo esterno era rappresentato da Na^+. I tracciati in basso rappresentano invece correnti evocate dal glutammato in condizioni nelle quali il principale catione nel mezzo esterno era rappresentato da Ca^{2+}. (Da Sackman, 1992.)

Come accade per molti canali attivati dai neurotrasmettitori, anche i recettori-canali del glutammato sono, in generale, raggruppati in siti della membrana postsinaptica situati in stretta apposizione con le terminazioni presinaptiche glutammatergiche. In alcuni di questi siti postsinaptici sono presenti sia recettori del glutammato di tipo AMPA che di tipo NMDA, mentre in altri siti della stessa cellula vi sono soltanto recettori NMDA. Negli stati precoci dello sviluppo è abbastanza comune incontrare sinapsi che posseggono soltanto recettori di tipo NMDA. Ci si può allora domandare in base a quali meccanismi i diversi tipi di recettori vengano indirizzati e raggruppati in siti particolari della cellula e in base a quali segnali possa una cellula stabilire se raggruppare recettori AMPA o recettori NMDA in un certo sito sinaptico della cellula stessa. La proteina postsinaptica PSD-95 (o proteina delle densità postsinaptiche, del peso molecolare di 95 kD) appare particolarmente importante per determinare queste localizzazioni elettive dei recettori del glutammato. Si tratta di una proteina citoplasmatica che contiene tre repliche dello stesso dominio e che appare importante per le interazioni fra una proteina e l'altra. Questi domini, detti domini PDZ (il nome deriva da quello delle tre proteine nelle quali essi sono stati inizialmente descritti, e cioè la proteina PSD-95, la proteina di *Drosophyla* che sopprime il tumore DLG, e una proteina chiamata ZO-1), si legano a numerosi tipi di proteine cellulari. Per ciò che riguarda PSD-95, i domini PDZ si legano sia ai recettori NMDA che al canale K^+ voltaggio-dipendente di tipo *Shaker* e pertanto tendono a localizzare e concentrare insieme tali proteine a livello dei siti postsinaptici. I recettori del tipo AMPA interagiscono con un diverso dominio proteico PDZ detto GRIP, mentre i recettori metabotropici del glutammato interagiscono con un terzo dominio PDZ detto HOMER. Oltre ad interagire con recettori che regolano l'accesso a canali ionici, le proteine che posseggono domini PDZ interagiscono anche con una varietà di altre proteine cellulari e fungono da supporto attorno al quale può venir assemblato un intero complesso di proteine postsinaptiche.

Altri recettori-canali presenti nel sistema nervoso centrale

Alcuni effetti eccitatori rapidi esercitati dalla serotonina (5HT) sono mediati da canali di tipo $5HT_3$ attivati da ligandi. Questi recettori ionotropici posseggono quattro segmenti proteici intrinseci alla membrana e sono strutturalmente simili ai recettori nicotinici per l'ACh. Analogamente a questi ultimi, i canali di tipo $5HT_3$ sono permeabili verso i cationi monovalenti ed hanno un potenziale d'inversione vicino a 0 mV. Si ritiene che questi canali prendano parte a trasmissioni rapide di segnali in talune aree cerebrali.

Una terza famiglia di canali ionici attivati da ligandi è costituita dai recettori dell'adenosin-trifosfato (ATP), che viene utilizzato come neurotrasmettitore in alcune sinapsi. Questi recettori, detti anche purinergici, sono presenti nella muscolatura liscia innervata dai neuroni ortosimpatici del sistema nervoso autonomo e in taluni altri neuroni del sistema nervoso centrale e periferico. A livello di queste sinapsi, l'ATP attiva un canale ionico permeabile sia ai cationi monovalenti che ai Ca^{2+}, con un potenziale d'inversione che si aggira intorno a 0 mV. Sono stati clonati parecchi geni che codificano questa famiglia di recettori ATP (recettori P_{2N}). Le sequenze aminoacidiche dei recettori ATP sono diverse da quelle delle altre due famiglie di canali attivati da ligandi. La disposizione topologica dei domini intrinseci alla membrana di questi recettori non è stata ancora definita con sicurezza; sembra, tuttavia, che essi posseggano solo due domini intrinseci alla membrana connessi da una estesa ansa extracellulare (v. Figura 12.10A).

Sia i segnali eccitatori che quelli inibitori vengono integrati dai neuroni in un'unica risposta

Tutti i neuroni del sistema nervoso centrale, sia del midollo spinale che cerebrali, sono sottoposti a un continuo bombardamento d'impulsi provenienti da altre cellule nervose. Per esempio, un motoneurone può ricevere fino a 10.000 diverse terminazioni presinaptiche, delle quali alcune sono eccitatorie, altre inibitorie; alcune di queste trasmettono segnali forti, altre segnali deboli. Alcune afferenze fanno contatto con il motoneurone a livello delle estremità delle branche dendritiche, altre sulla parte prossimale di queste, alcune sul tronco ed altre sulle spine dei dendriti. Gli impulsi trasmessi dalle diverse afferenze possono rinforzarsi mutuamente od elidersi.

I potenziali sinaptici prodotti da singoli neuroni presinaptici sono, in generale, troppo piccoli per essere in grado di eccitare le cellule postsinaptiche in maniera tale da far loro raggiungere la soglia necessaria per dare origine ad un potenziale d'azione. Gli EPSP prodotti nei motoneuroni dalla maggior parte dei neuroni afferenti sensibili allo stiramento hanno un'ampiezza che si aggira sugli 0,2-0,4 mV. Se gli EPSP che insorgono in un singolo motoneurone si sommassero linearmente (il che non accade), per depolarizzarne la zona d'innesco dei 10 mV necessari per raggiungere la soglia sarebbe necessaria la scarica simultanea di almeno 25 terminazioni afferenti. Bisogna inoltre considerare che, mentre queste afferenze eccitatorie stanno interessando la cellula postsinaptica, è probabile che sulla stessa cellula facciano risentire i propri effetti anche afferenze inibitorie che tendono ad impedire l'insorgenza di potenziali d'azione. L'impatto relativo di ciascuna di queste afferenze, eccitatorie o inibitorie, dipenderà perciò da diversi fattori: in primo luogo dalla localizzazione, grandezza e forma della sinapsi in questione, nonché dalla vicinanza e dall'efficacia delle altre sinapsi ad azione sinergica o antagonista contemporaneamente attive.

Questi segnali afferenti di natura opposta vengono integrati nel neurone postsinaptico mediante un processo detto di integrazione neuronale. L'integrazione neuronale riflette, a livello cellulare, quella che è la funzione basilare che deve assolvere il sistema nervoso visto nella sua interezza: quella di prendere delle decisioni. In ogni singolo momento, ogni neurone ha due scelte da fare: inviare o non inviare un messaggio. Charles Sherrington ha definito *attività integrativa del sistema nervoso* la capacità del sistema nervoso, appunto, di scegliere fra le diverse alternative possibili ed ha indicato questa capacità come la più fondamentale fra le attività cerebrali.

Nei motoneuroni e nella maggioranza degli interneuroni, la decisione di dare inizio ad un potenziale d'azione viene presa a livello del segmento iniziale dell'assone, rappresentato dal suo cono d'emergenza (v. Capitolo 2). Questa regione della membrana cellulare ha una soglia molto inferiore a quella del soma cellulare o dei dendriti in quanto possiede una maggior densità di canali Na^+ voltaggio-dipendenti. Di conseguenza, per ogni dato incremento di depolarizzazione della membrana si avrà un maggior incremento del numero dei canali Na^+ aperti e un maggior incremento di corrente entrante a livello del segmento iniziale che non altrove nella cellula. La depolarizzazione necessaria per raggiungere la soglia a livello del cono d'emergenza (–55 mV) è di soli 10 mV (rispetto al valore del potenziale di riposo di –65 mV). Al contrario, la membrana del soma cellulare deve venir depolarizzata di ben 30 mV prima che essa raggiunga la propria soglia di scarica (–35 mV). Un eccitamento sinaptico determinerà perciò, prima di tutto, la scarica della membrana nella zona del cono d'emergenza. Il potenziale d'azione del segmento iniziale porterà quindi a soglia la membrana del soma cellulare e darà inizio simultaneamente alla conduzione del potenziale d'azione lungo l'assone. Perciò, il potenziale di membrana del cono di emergenza rappresenta l'elemento decisionale da cui dipende l'attività integrativa del neurone (Figura 12.12).

Poiché l'integrazione neuronale dipende dalla sommazione dei potenziali sinaptici che diffondono passivamente verso la zona d'innesco, essa è influenzata in maniera critica da due proprietà passive della membrana del neurone che abbiamo già analizzato nel Capitolo 8. Prima di tutto, dalla *costante di tempo* che determina l'andamento temporale del potenziale sinaptico ed influenza perciò la *sommazione temporale*, che è il processo mediante il quale una serie di potenziali sinaptici che si succedono nel tempo, nello stesso sito, vengono sommati nella cellula postsinaptica. I neuroni caratterizzati da una lunga costante di tempo hanno maggiori possibilità di sommazione temporale che non i neuroni con costante di tempo più breve (Figura 12.13A). Di conseguenza, quanto più lunga è la costante di tempo tanto maggiore sarà la probabilità che due segnali afferenti consecutivi, provenienti da un neurone presinaptico ad azione eccitatoria, riescano a portare a livello di soglia una cellula facendole scaricare un potenziale d'azione.

Secondariamente, la *costante di spazio* della cellula, che determina il decremento delle correnti depolarizzanti nel corso della loro propagazione passiva. Nelle cellule che hanno una elevata costante di spazio, i segnali elettrici riescono a raggiungere la zona d'innesco dopo essere andati incontro ad una modesta riduzione d'ampiezza; nelle cellule che sono caratterizzate da una costante di spazio breve, i segnali elettrici decadono rapidamente d'ampiezza con la distanza percorsa. Poiché la depolarizzazione determinata da una sola sinapsi non è quasi mai sufficiente per provocare l'insorgenza di un potenziale d'azione a livello della zona d'innesco, è necessario che le afferenze provenienti da diversi neuroni presinaptici che agiscono sul neurone postsinaptico in siti diversi abbiano a sommarsi. Questo processo viene detto *sommazione spaziale*. I neuroni con costante di spazio elevata hanno maggior probabilità di venir portati a soglia dall'attività contemporanea di due diverse affe-

 ISBN 88-408-1256-3

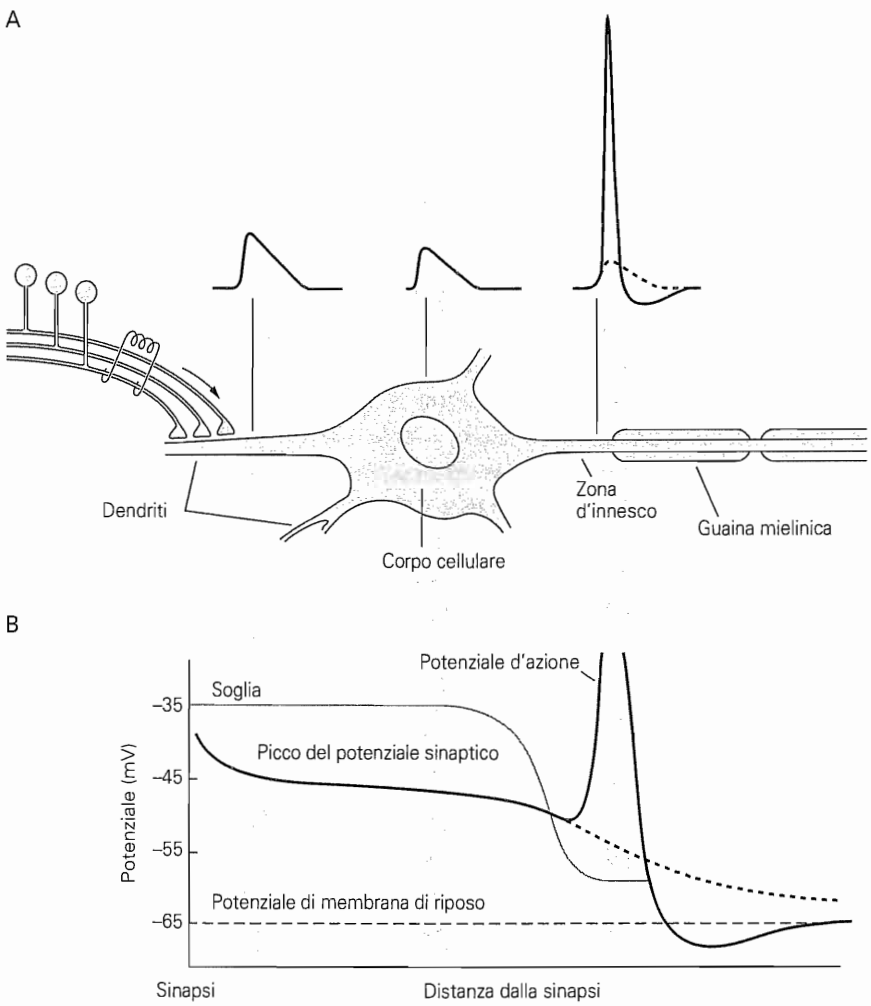


Figura 12.12 Un potenziale sinaptico che prende origine da un dendrite può generare un potenziale d'azione a livello del cono di emergenza. (Modificato, da Eckert e collaboratori, 1988.)
A. Un potenziale sinaptico eccitatorio che origina da un dendrite tende a decrescere con la distanza mano a mano che si propaga passivamente attraverso la cellula. Nonostante ciò, a livello del segmento iniziale può ugualmente insorgere un potenziale d'azione in quanto in questa zona la densità dei canali Na^+ è molto elevata e di conseguenza la soglia è molto bassa.
B. Confronto fra i diversi livelli di soglia necessaria per l'insorgenza di un potenziale d'azione in zone diverse di un neurone (corrispondente a quello raffigurato nel disegno in A). Quando l'ampiezza del potenziale sinaptico supera il valor soglia si genera un potenziale d'azione. La linea tratteggiata mette in evidenza il decremento cui andrebbe incontro il potenziale sinaptico con la distanza se non insorgesse un potenziale d'azione.

renze che nascono in siti diversi del neurone, che non i neuroni con una costante di spazio breve (Figura 12.13B).

In un primo tempo, si pensava che la propagazione dei segnali lungo i dendriti fosse un processo puramente passivo. Sappiamo ora, al contrario, che i dendriti della maggior parte dei neuroni posseggono canali Na^+, K^+ e Ca^{2+} voltaggio-dipendenti deputati ad amplificare i deboli segnali degli EPSP. In alcuni neuroni la densità dei canali dendritici voltaggio-dipendenti è elevata e consente ai dendriti stessi di fungere da zone d'innesco locali; ciò può costituire un ulteriore fattore di amplificazione per segnali deboli provenienti dalle parti più distali dell'albero dendritico. Nei neuroni che posseggono più di una zona d'innesco dendritica, ciascuna di queste zone somma algebricamente gli eccitamenti e le inibizioni locali indotte dalle afferenze sinaptiche delle zone circostanti, e se l'ampiezza netta delle afferenze supera il valor soglia, esse danno origine a un potenziale d'azione che, in generale, nasce da canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti. Tuttavia, in generale, il numero dei canali dendritici Na^+ o Ca^{2+} voltaggio-dipendenti non è sufficiente a determinare una propagazione rigenerativa dei potenziali d'azione fino al corpo cellulare. Questi potenziali d'azione si propagano piuttosto in maniera elettrotonica verso il soma cellulare e il cono d'emergenza, dove vengono integrati insieme a tutti gli altri segnali afferenti della cellula.

Nei neuroni del sistema nervoso centrale le sinapsi hanno disposizione diversa a seconda della loro funzione

Tutte e quattro le zone della cellula nervosa, l'assone, le terminazioni, il soma cellulare e i dendriti, possono essere siti presinaptici o postsinaptici. I tipi più frequenti di sinapsi, illustrati nella Figura 12.14, sono quelli asso-assonici, asso-somatici e asso-dendritici (per convenzione, il nome dell'elemento presinaptico è enunciato per primo). Le sinapsi asso-dendritiche, a loro volta, possono essere localizzate lungo il tronco o sulle spine del dendrite stesso. Esistono anche sinapsi dendro-dendritiche e soma-somatiche, ma sono assai più rare.

La vicinanza di una sinapsi alla zona d'innesco dell'elemento postsinaptico è chiaramente di grande importanza per determinarne il grado di efficacia. Così, una corrente sinaptica che origina da una sinapsi asso-somatica determinerà la comparsa di un segnale più ampio ed avrà perciò un effetto maggiore sul segnale d'uscita che insorge nella zona d'innesco, rispetto ad una corrente che nasca da un contatto asso-dendritico molto più lontano (Figura 12.15).

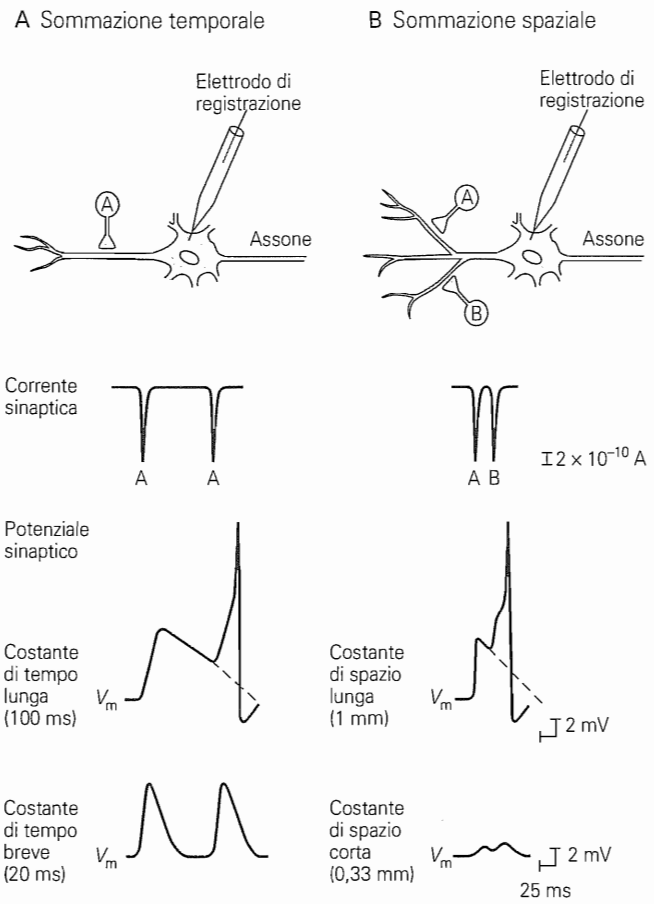


Figura 12.13 I neuroni del sistema nervoso centrale sono in grado di integrare una serie di afferenze sinaptiche diverse mediante la sommazione spaziale e temporale dei relativi potenziali sinaptici.
A. La costante di tempo di una cellula postsinaptica (v. Figura 8.3) modifica l'ampiezza della depolarizzazione determinata da una serie di EPSP che si susseguono in un singolo neurone presinaptico (A). La corrente sinaptica che prende origine nel neurone presinaptico è identica per entrambi gli EPSP. Tuttavia, nella cellula che presenta una *lunga* costante di tempo, il primo EPSP non si è ancora totalmente estinto quando prende origine il secondo. Di conseguenza, gli effetti depolarizzanti dei due segnali sinaptici si sommeranno portando la membrana al di sopra della soglia e dando quindi origine ad un potenziale d'azione. Nella cellula con costante di tempo *breve*, il primo EPSP sarà decaduto al potenziale di riposo prima che intervenga il secondo EPSP. Quest'ultimo, perciò, non sarà da solo sufficiente per determinare la depolarizzazione necessaria per far insorgere un potenziale d'azione.
B. La costante di spazio della cellula postsinaptica (v. Figura 8.5) influenza le ampiezze dei due potenziali postsinaptici eccitatori prodotti da due neuroni presinaptici (A e B). Per ragioni di chiarezza si suppone che le due sinapsi siano localizzate alla stessa distanza dalla zona d'innesco della cellula postsinaptica, a livello del segmento iniziale, e che le correnti sinaptiche prodotte dai due contatti sinaptici siano le stesse. Se la distanza fra il sito d'ingresso dell'afferenza sinaptica e la zona d'innesco è di una sola costante di spazio (questa cellula postsinaptica ha una *lunga* costante di spazio di 1 mm), l'ampiezza degli EPSP prodotti dai due neuroni presinaptici si ridurrà soltanto al 37% del loro valore originale prima di raggiungere la zona d'innesco. La sommazione dei due potenziali determinerà una depolarizzazione sufficiente per oltrepassare la soglia ed innescare un potenziale d'azione. Se la distanza fra la sinapsi e la zona d'innesco è invece uguale a tre costanti di spazio (in questo caso la cellula postsinaptica ha una *breve* costante di spazio di 0,33 mm), entrambi i potenziali sinaptici saranno a mala pena apprezzabili al loro arrivo a livello della zona d'innesco e anche la loro sommazione non sarà sufficiente per determinare l'insorgenza di un potenziale d'azione.

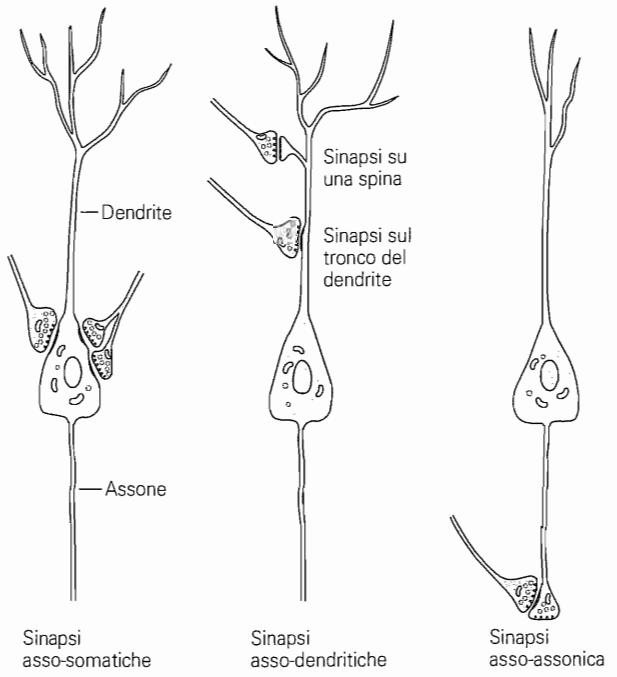


Figura 12.14 I contatti sinaptici possono essere situati sul soma cellulare, sui dendriti e sull'assone della cellula postsinaptica.
Le denominazioni delle diverse sinapsi, asso-somatiche, asso-dendritiche e asso-assoniche, identificano le zone di contatto dei neuroni presinaptici con quelli postsinaptici (l'elemento presinaptico viene denominato per primo). Si noti che le sinapsi asso-dendritiche possono stabilirsi sia sul tronco principale di una branca dendritica che sulle spine, che sono particolari zone specializzate per ricevere le afferenze sinaptiche.

Le sinapsi localizzate sul soma cellulare, in generale, sono inibitorie

La localizzazione delle sinapsi inibitorie è un fattore molto importante nel determinismo della loro efficacia funzionale. L'attività cortocircuitante di certe sinapsi inibitorie, che abbiamo già preso in esame in questo capitolo, è molto più efficace se si esplica a livello del soma cellulare, in vicinanza del segmento iniziale dell'assone. Infatti, una depolarizzazione determinata da una corrente eccitatoria che nasca da un dendrite dovrà prima passare attraverso il corpo cellulare per portarsi verso il segmento iniziale dell'assone. L'attività inibitoria localizzata sul corpo cellulare farà aprire canali Cl^-, aumenterà la conduttanza Cl^- e cortocircuiterà quindi buona parte della depolarizzazione prodotta dalla diffusione della corrente eccitatoria. Di conseguenza, l'influenza della corrente eccitatoria sul potenziale di membrana della zona d'innesco verrà fortemente ridotta (Figura 12.16). Al contrario, le attività inibitorie che insorgono nelle porzioni distali dei dendriti sono assai meno efficaci sia nel cortocircuitare le attività eccitatorie che nell'influenzare la lontana zona d'innesco dell'assone. Per questo le principali afferenze inibitorie sono localizzate sul corpo cellulare dei neuroni.

 ISBN 88-408-1256-3

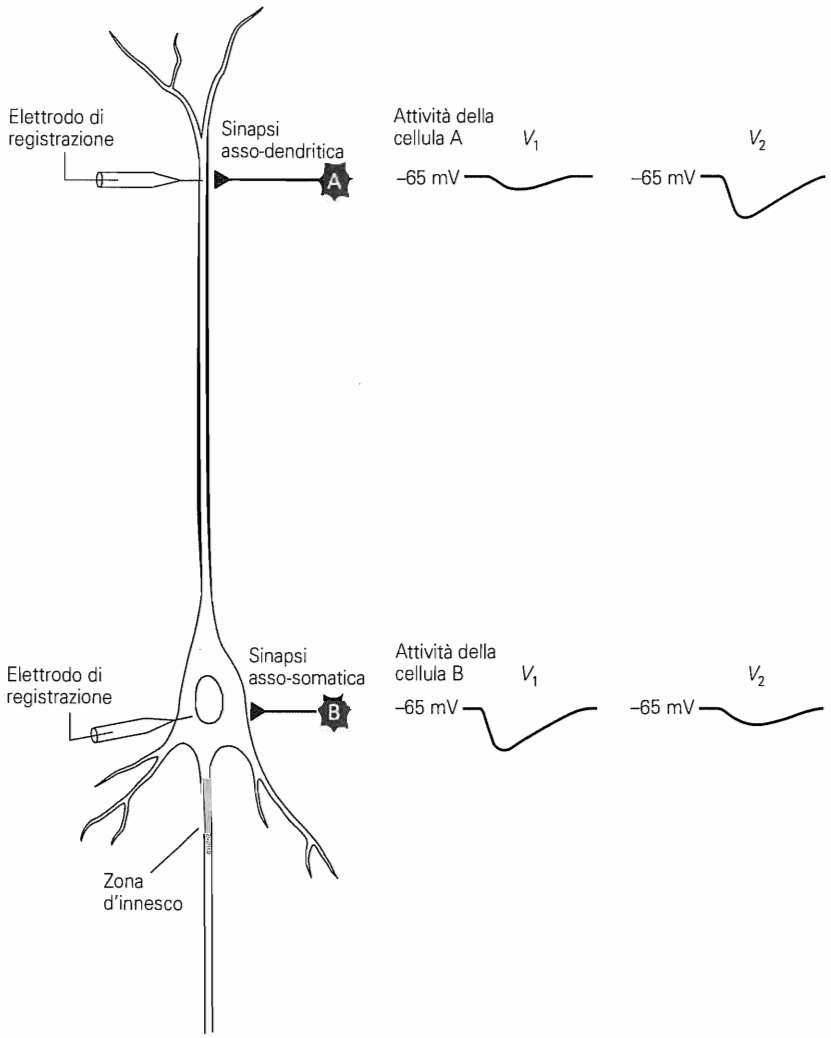


Figura 12.15 L'efficacia delle correnti inibitorie in un neurone postsinaptico dipende dalla distanza che le correnti devono percorrere prima di raggiungere la zona d'innesco della cellula. In questo schema ipotetico di esperimento, sono posti a confronto gli effetti delle afferenze di sinapsi inibitorie asso-somatiche e asso-dendritiche, mediante l'esame dei tracciati ottenuti dal corpo cellulare (V_1) e dal dendrite (V_2) della cellula postsinaptica. La stimolazione della cellula B a livello di una sinapsi asso-somatica determina la comparsa di un IPSP di grande ampiezza nel corpo cellulare. Infatti, se il potenziale sinaptico prende inizio a livello del soma cellulare, la sua ampiezza non si ridurrà di molto prima di arrivare a livello della zona d'innesco del segmento iniziale dell'assone. La stimolazione della cellula A a livello di una sinapsi asso-dendritica determina invece soltanto la comparsa di un piccolo IPSP nel corpo cellulare. Poiché il potenziale prende origine da un sito molto lontano dal segmento iniziale, esso diminuirà progressivamente mano a mano che si propaga lungo il corpo cellulare.

Le sinapsi localizzate sulle spine dendritiche sono per lo più eccitatorie

I neuroni del sistema nervoso centrale posseggono, in generale, 20-40 dendriti principali che si ramificano, a loro volta, in processi dendritici sempre più fini (v. Figura 4.15). In ogni branca dendritica vi sono due siti principali nei quali si raccoglie la maggior parte delle afferenze sinaptiche: il tronco principale e le spine dendritiche. Le spine rappresentano siti d'ingresso sinaptico altamente specializzati, sono connesse al tronco principale da un collo sottile e terminano con una testa più espansa (v. Figura 12.3). Ogni spina è sede di almeno una sinapsi. In alcuni neuroni corticali, come ad esempio nelle cellule piramidali della zona CA1 dell'ippocampo, la testa delle spine possiede recettori per il glutammato sia di tipo non-NMDA che NMDA. Questi recettori sono immersi in una matrice che, nelle immagini della microscopia elettronica, appare come una zona di elevata densità; tali siti vengono perciò denominati densità postsinaptiche. In questi siti, gli ispessimenti della membrana postsinaptica sono ricchi di protein-chinasi Ca^{2+}/calmodulino-dipendente II, che viene attivata selettivamente quando i Ca^{2+} entrano nelle spine attraverso i recettori-canali NMDA. Si pensa che il restringimento del collo delle spine sia in grado di limitare alle spine stesse l'aumento di concentrazione dei Ca^{2+} che si verifica in queste circostanze; queste strutture sinaptiche costituirebbero, pertanto, un compartimento biochimico separato.

Le sinapsi localizzate sulle terminazioni assonali svolgono per lo più azioni modulatorie

Al contrario delle afferenze sinaptiche asso-dendritiche e asso-somatiche, la maggior parte delle sinapsi asso-assoniche non esercita un'influenza diretta sulla zona d'innesco della cellula postsinaptica. Queste sinapsi, in generale, influenzano indirettamente l'attività del neurone postsinaptico regolando la quantità di neurotrasmettitore che viene liberata dalle terminazioni nervose sulla cellula postsinaptica stessa (v. Capitolo 14).

Una visione d'insieme

Nel sistema nervoso centrale, i meccanismi della trasmissione sinaptica chimica sono simili, nei lineamenti generali, a quelli che abbiamo già visto a proposito della giunzione neuromuscolare, ma ne differiscono in alcuni

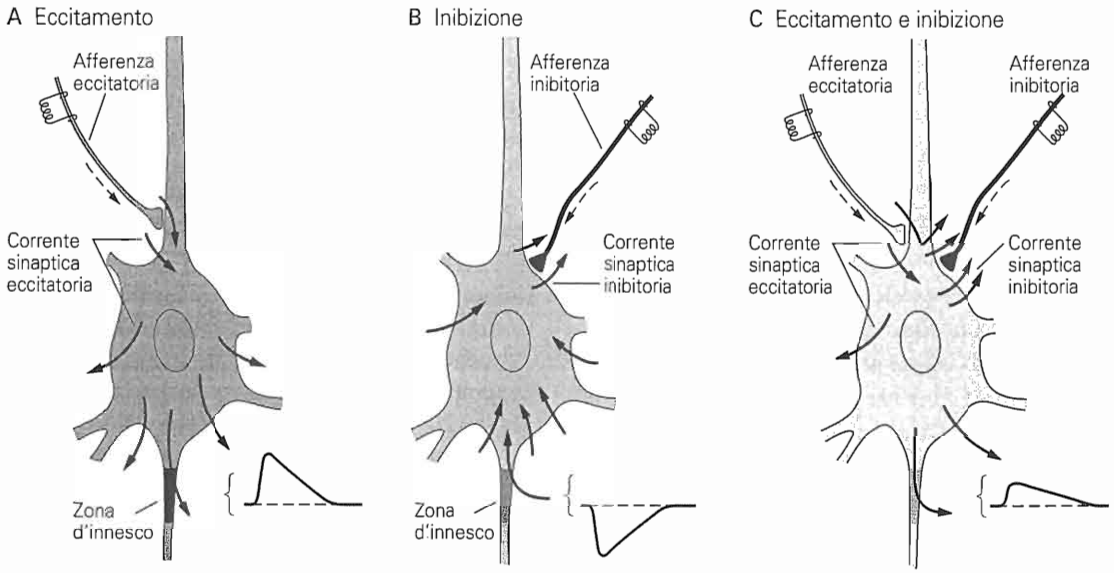


Figura 12.16 Le correnti eccitatorie ed inibitorie esercitano effetti competitivi nelle cellule nervose. (Modificata, da Eckert e collaboratori, 1989.)
A. Un'afferenza eccitatoria localizzata alla base di un dendrite determina un flusso di corrente entrante che passa attraverso canali selettivi per i cationi (Na^+ e K^+). La corrente fuoriesce all'esterno a livello del segmento iniziale determinandovi l'insorgenza di un ampio potenziale sinaptico depolarizzante.
B. Un'afferenza inibitoria determina la comparsa di una corrente uscente (Cl^-) a livello delle sinapsi localizzate sul corpo cellulare e una corrente entrante capacitiva nelle altre zone della cellula, producendo una notevole iperpolarizzazione a livello del segmento iniziale.
C. Azione di cortocircuito dell'inibizione. Quando una cellula riceve correnti sinaptiche sia ecitatorie che inibitorie, i canali aperti dalle vie inibitorie cortocircuitano le correnti eccitatorie riducendo l'ampiezza dei relativi potenziali sinaptici.

aspetti importanti. Anzitutto, nel sistema nervoso centrale, la trasmissione sinaptica può essere sia eccitatoria che inibitoria. In secondo luogo, i potenziali postsinaptici eccitatori del sistema nervoso centrale hanno, in generale, un'ampiezza inferiore ad 1 mV e non pari a circa 70 mV come è per il muscolo scheletrico. Tuttavia, i neuroni centrali ricevono afferenze da centinaia di neuroni presinaptici mentre ogni fibra muscolare è innervata da un solo motoneurone.

Il principale neurotrasmettitore eccitatorio cerebrale e del midollo spinale è il glutammato. Sono stati fin ora identificate diverse classi di recettori ionotropici postsinaptici per il glutammato. I recettori non-NMDA (AMPA e kainato) sono molto simili fra loro e vengono, in generale, classificati insieme. Anche questi recettori, come il recettore nicotinico per l'ACh, formano canali permeabili sia agli Na^+ che ai K^+ ed hanno potenziali d'inversione vicini a 0 mV. I flussi ionici che passano attraverso questi canali sono responsabili della fase precoce e rapida dell'EPSP.

Il secondo tipo di recettore del glutammato, il recettore NMDA, forma un canale che è permeabile ai Ca^{2+} oltre che agli Na^+ e ai K^+. Questo complesso recettore-canale ha una caratteristica del tutto peculiare: esso è anche sensibile al voltaggio. In condizioni di riposo, l'accesso del canale è bloccato da Mg^{2+} extracellulari e si libera soltanto quando la membrana viene depolarizzata. Perciò, per aprire il complesso-recettore NMDA, non basta la presenza del glutammato ma è necessaria anche una depolarizzazione. Poiché la cinetica di attivazione di questo recettore-canale è piuttosto lenta, i flussi ionici che lo attraversano forniscono un contributo apprezzabile soltanto alla fase tardiva dell'EPSP. Si ritiene, tuttavia, che l'ingresso dei Ca^{2+} attraverso il complesso canale-recettore NMDA abbia un ruolo funzionale importante sia in condizioni normali che in alcune situazioni patologiche. A concentrazioni normali, infatti, i Ca^{2+} sembrano dare inizio alla trasmissione di una serie di segnali essenziali per la ritenzione di certi tipi di tracce mnemoniche; in concentrazioni eccessive, invece, i Ca^{2+} possono determinare danni cerebrali. Una terza classe di recettori per il glutammato è di tipo metabotropico e regola indirettamente l'accesso a un canale ionico, tramite vie di secondo messaggero.

I neuroni integrano le informazioni che provengono da migliaia di afferenze sinaptiche, eccitatorie ed inibitorie, prima di decidere se debba venir raggiunta la soglia necessaria (–55 mV) per la genesi di un potenziale d'azione. La sommazione temporale e spaziale di tutte queste afferenze sinaptiche dipende in maniera determinante dalle proprietà passive del neurone e in particolare dalle sue costanti di tempo e di spazio. Anche la localizzazione delle singole sinapsi contribuisce a stabilirne l'efficacia. Le sinapsi eccitatorie, in generale, sono localizzate sui dendriti mentre, al contrario, le sinapsi inibitorie si trovano principalmente sul corpo cellulare, dove sono in grado di contrastare efficacemente o anche di annullare gli effetti delle afferenze eccitatorie che si dirigono verso l'assone provenendo dai dendriti. L'integrazione finale delle afferenze sinaptiche viene fatta a livello del cono d'emergenza dell'assone, che possiede la densità più ele-

 ISBN 88-408-1256-3

vata di canali Na^+ di tutta la cellula e perciò ha anche la soglia più bassa per l'innesco di un potenziale d'azione.

Anche se la natura dei potenziali sinaptici non è tanto determinata dal neurotrasmettitore quanto dal recettore, alcuni neurotrasmettitori esercitano la propria azione soprattutto su canali che hanno attività inibitoria, mentre altri attivano, per lo più, canali ad azione eccitatoria. I principali neurotrasmettitori inibitori del sistema nervoso centrale sono il GABA e la glicina. Il GABA attiva due tipi di recettori: i recettori ionotropici $GABA_A$, che formano canali permeabili ai Cl^-, e i recettori $GABA_B$, che sono accoppiati a proteine G ed aumentano la permeabilità della membrana verso i K^+ o inibiscono canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti. L'attivazione dei canali $GABA_A$ determina l'ingresso di Cl^- che iperpolarizzano la membrana dei neuroni. L'apertura di questi canali, inoltre, fa aumentare la conduttanza della membrana ed è perciò in grado di cortocircuitare le correnti eccitatorie che entrano nella cellula. Tre importanti classi di composti, le benzodiazepine, i barbiturici e l'alcool, si legano alle strutture dei recettori $GABA_A$ ed aumentano i flussi di Cl^- determinati dal GABA attraverso questi canali.

Tutti i recettori attivati da neurotrasmettitori che sono stati clonati fino ad oggi appartengono a tre grandi famiglie di geni. Il recettore per l'ACh, per il GABA e per la glicina appartengono alla stessa famiglia. Sono costituiti da diverse subunità (per lo più cinque), ciascuna delle quali contiene quattro segmenti di catena che attraversano interamente la membrana. Tuttavia, i recettori per il GABA e la glicina, che sono permeabili agli anioni, sono molto più simili fra loro che non con il recettore per l'ACh, che è permeabile ai cationi. I recettori del glutammato costituiscono una famiglia diversa. Anche questi recettori sono costituiti da subunità, ciascuna delle quali possiede tre domini intrinseci alla membrana e un tratto di catena disposto ad ansa, che pesca nella membrana e costituisce il poro del canale. La terza famiglia è quella dei recettori attivati dall'ATP, che contengono soltanto due domini intramembranosi.

La maggior parte della trattazione di questo capitolo è stata rivolta a mettere a fuoco il modello del neurone esaminato nei Capitoli 2 e 3. Secondo questo modello, l'albero dendritico è specializzato come polo recettivo del neurone, l'assone è la parte che conduce le informazioni e le terminazioni dell'assone costituiscono il polo di trasmissione dei messaggi. Il modello implica che il neurone, che è l'unità nella quale prendono origine, appunto, i messaggi nervosi, si limiti a ricevere e trasmettere informazioni. In realtà i neuroni, nella maggior parte delle aree cerebrali, non hanno soltanto funzioni così elementari. Come vedremo a proposito dei sistemi sensitivi e motori, le cellule di molte regioni del sistema nervoso non si limitano a ricevere e trasmettere informazioni ma procedono anche a modificarne il senso ed arricchirne i contenuti.

Eric R. Kandel
Steven A. Siegelbaum

LETTURE SCELTE

Choi DW. 1994. Calcium and excitotoxic neuronal injury. Ann NY Acad Sci. 747:162–71.

Edwards FA. 1995. Anatomy and electrophysiology of fast central synapses lead to a structural model for long-term potentiation. Physiol Rev 75:759–787.

Hollmann M, Heinemann S. 1994. Cloned glutamate receptors. Annu Rev Neurosci 17:31–108.

Kuhse J, Betz H, Kirsch J. 1995. The inhibitory glycine receptor: architecture, synaptic localization, and molecular pathology of a postsynaptic ion channel complex. Curr Opin Neurobiol 5:318–323.

Magee J, Hoffman D, Colbert C, Johnston D. 1998. Electrical and calcium signaling in dendrites of hippocampal pyramidal neurons. Annu Rev Physiol 60:327–46.

Nicoll RA, Malenka RC, Kauer JA. 1990. Functional comparison of neurotransmitter receptor subtypes in mammalian central nervous system. Physiol Rev 70:513–565.

O'Brien RJ, Lau LF, Huganir RL. 1998. Molecular mechanisms of glutamate receptor clustering at excitatory synapses. Curr Opin Neurobiol 8:364–369.

Peters A, Palay SL, Webster HD. 1991. *The Fine Structure of the Nervous System*. New York: Oxford Univ. Press.

Sakmann B. 1992. Elementary steps in synaptic transmission revealed by currents through single ion channels. Neuron 8:613–629.

Smith GB, Olsen RW. 1995. Functional domains of $GABA_A$ receptors. Trends Pharmacol Sci 16:162–168.

Wo ZG, Oswald RE. 1995. Unraveling the modular design of glutamate-gated ion channels. Trends Neurosci 18:161–168.

BIBLIOGRAFIA

Armstrong N, Sun Y, Chen GQ, Gouaux E. 1998. Structure of a glutamate-receptor ligand-binding core in complex with kainate. Nature 395:913–917.

Coombs JS, Eccles JC, Fatt P. 1955. The specific ionic conductances and the ionic movements across the motoneuronal membrane that produce the inhibitory post-synaptic potential. J Physiol (Lond) 130:326–373.

Eccles JC. 1964. *The Physiology of Synapses*. New York: Academic.

R Eckert, D Randall, G Augustine. 1988. Propagation and transmission of signals. *Animal Physiology: Mechanisms and Adaptations*, 3rd ed, pp. 134–176. New York: Freeman.

Finkel AS, Redman SJ. 1983. The synaptic current evoked in cat spinal motoneurones by impulses in single group Ia axons. J Physiol (Lond) 342:615–632.

Gray EG. 1963. Electron microscopy of presynaptic organelles of the spinal cord. J Anat 97:101–106.

Grenningloh G, Rienitz A, Schmitt B, Methsfessel C, Zensen M, Beyreuther K, Gundelfinger ED, Betz H. 1987. The strychnine-binding subunit of the glycine receptor shows homology with nicotinic acetylcholine receptors. Nature 328:215–220.

Hamill OP, Bormann J, Sakmann B. 1983. Activation of multiple-conductance state chloride channels in spinal neurones by glycine and GABA. Nature 305:805–808.

Hestrin S, Nicoll RA, Perkel DJ, Sah P. 1990. Analysis of exci-

tatory synaptic action in pyramidal cells using whole-cell recording from rat hippocampal slices. J Physiol (Lond) 422:203–225.

Heuser JE, Reese TS. 1977. Structure of the synapse. In: ER Kandel (ed), *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts*, Sect. 1, *The Nervous System*. Vol. 1, *Cellular Biology of Neurons*, Part 1, pp. 261–294. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Hollmann M, O'Shea-Greenfield A, Rogers SW, Heinemann S. 1989. Cloning by functional expression of a member of the glutamate receptor family. Nature 342:643–648.

Masu M, Tanabe Y, Tsuchida K, Shigemoto R, Nakanishi S. 1991. Sequence and expression of a metabotropic glutamate receptor. Nature 349:760–765.

Moriyoshi K, Masu M, Ishii T, Shigemoto R, Mizuno N, Nakanishi S. 1991. Molecular cloning and characterization of the rat NMDA receptor. Nature 354:31–37.

Palay SL. 1958. The morphology of synapses in the central nervous system. Exp Cell Res Suppl 5:275–293.

Pritchett DB, Sontheimer H, Shivers BD, Ymer S, Kettenmann H, Schofield PR, Seeburg PH. 1989. Importance of a novel $GABA_A$ receptor subunit for benzodiazepine pharmacology. Nature 338:582–585.

Redman S. 1979. Junctional mechanisms at group Ia synapses. Progr Neurobiol 12:33–83.

Sherrington CS. 1897. The central nervous system. In: M Foster. *A Text Book of Physiology*, 7th ed. London: Macmillan.

Surprenant A, Buell G, North RA. 1995. P_{2x} receptors bring new structure to ligand-gated ion channels. Trends Neurosci 18:224–229.

13 Meccanismi di modulazione della trasmissione sinaptica: i sistemi di secondo messaggero

- **Tutti i sistemi di secondo messaggero attivati dai recettori metabotropici seguono una logica molecolare comune**
  - La via dell'AMP-ciclico comporta l'impiego di un messaggero citoplasmatico polare e diffusibile
  - L'IP_3, il diacilglicerolo e l'acido arachidonico derivano dall'idrolisi di fosfolipidi
  - Dal metabolismo dell'acido arachidonico nascono altri secondi messaggeri
  - La via della tirosin-chinasi utilizza recettori e chinasi citoplasmatici
  - L'ossido nitrico e il monossido di carbonio sono secondi messaggeri gassosi che stimolano la sintesi del GMPc
- **Le attività fisiologiche dei recettori ionotropici e metabotropici sono diverse: i secondi messaggeri possono sia aprire che chiudere canali ionici**
  - Le protein-chinasi AMPc-dipendenti possono chiudere canali K^+
  - I metaboliti dell'acido arachidonico sono in grado di aprire gli stessi canali che vengono chiusi dall'AMPc
  - Le proteine G sono in grado di modulare direttamente i canali ionici
- **Le diverse vie controllate da secondi messaggeri hanno interazioni reciproche**
- **Le fosfoprotein-fosfatasi controllano i livelli di fosforilazione**
- **I secondi messaggeri possono conferire alla trasmissione sinaptica conseguenze di lunga durata**
- **Una visione d'insieme**

I recettori sinaptici esercitano due funzioni fondamentali: riconoscono i singoli neurotrasmettitori e attivano i rispettivi effettori. In altri termini, il recettore riconosce anzitutto il neurotrasmettitore nell'ambiente che circonda la cellula e vi si lega; come conseguenza di questo legame il recettore modifica quindi il potenziale di membrana e le condizioni biochimiche della cellula stessa.

Tutti i recettori sinaptici identificati finora possono venir suddivisi in due grandi gruppi a seconda del tipo di accoppiamento che lega le funzioni del recettore con quelle dell'effettore. I recettori che appartengono al primo gruppo, o *recettori ionotropici*, attivano direttamente i canali ionici; nei recettori di questo tipo sia la funzione recettrice che quella effettrice vengono esercitate da regioni diverse di una stessa macromolecola (Figura 13.1A). I meccanismi molecolari che sono alla base dell'attività di questi recettori sono stati trattati nei Capitoli 11 e12.

L'altro principale gruppo di recettori, i *recettori metabotropici*, controlla solo indirettamente l'accesso ai canali; in questi recettori il riconoscimento del neurotrasmettitore e l'attivazione degli effettori vengono effettuati da molecole diverse. Tali recettori si possono suddividere, a loro volta, in due diverse famiglie: i recettori accoppiati a proteine G e i recettori delle tirosin-chinasi. I *recettori accoppiati a proteine G* sono accoppiati all'effettore tramite una proteina legata a un nucleotide della guanina o proteina G (Figura 13.1B). Questa famiglia di recettori comprende i recettori α- e β-adrenergici, i recettori muscarinici dell'acetilcolina (ACh), i recettori $GABA_B$, alcuni recettori del glutammato e della serotonina, i recettori dei neuropeptidi, nonché i recettori delle sostanze odoranti e la rodopsina (che è la proteina che interagisce con la luce dando inizio ai segnali visivi).

Nei recettori accoppiati a proteine G, l'attivazione dell'effettore richiede l'intervento di parecchie proteine distinte. In generale, l'effettore è costituito da un enzima che produce un secondo messaggero diffusibile. Questi secondi messaggeri, a loro volta, innescano a cascata una serie di reazioni biochimiche che vanno ad attivare protein-chinasi specifiche in grado di fosforilare diverse proteine cellulari a livello di residui di serina o treonina, o mobilizzano riserve intracellulari di Ca^{2+} dando inizio, in tal modo, a una successione di reazioni che fanno variare il biochimismo cellulare. In alcuni casi, tuttavia, le proteine G o i secondi messaggeri stessi possono anche agire direttamente sui canali ionici.

La seconda famiglia di recettori che agiscono indirettamente sui canali ionici è costituita dai *recettori delle tiro-*

sin-chinasi. Il dominio citoplasmatico dei recettori delle tirosin-chinasi è un enzima capace di autofosforilarsi e di fosforilare altre proteine a livello di residui di tirosina. La fosforilazione del dominio citoplasmatico di questi recettori conferisce loro la proprietà di associarsi e di attivare altre proteine, ivi comprese altre chinasi in grado di attivare canali ionici. I recettori della famiglia delle tirosin-chinasi vengono, in generale, attivati da diversi ormoni, da fattori di crescita e da neuropeptidi[1].

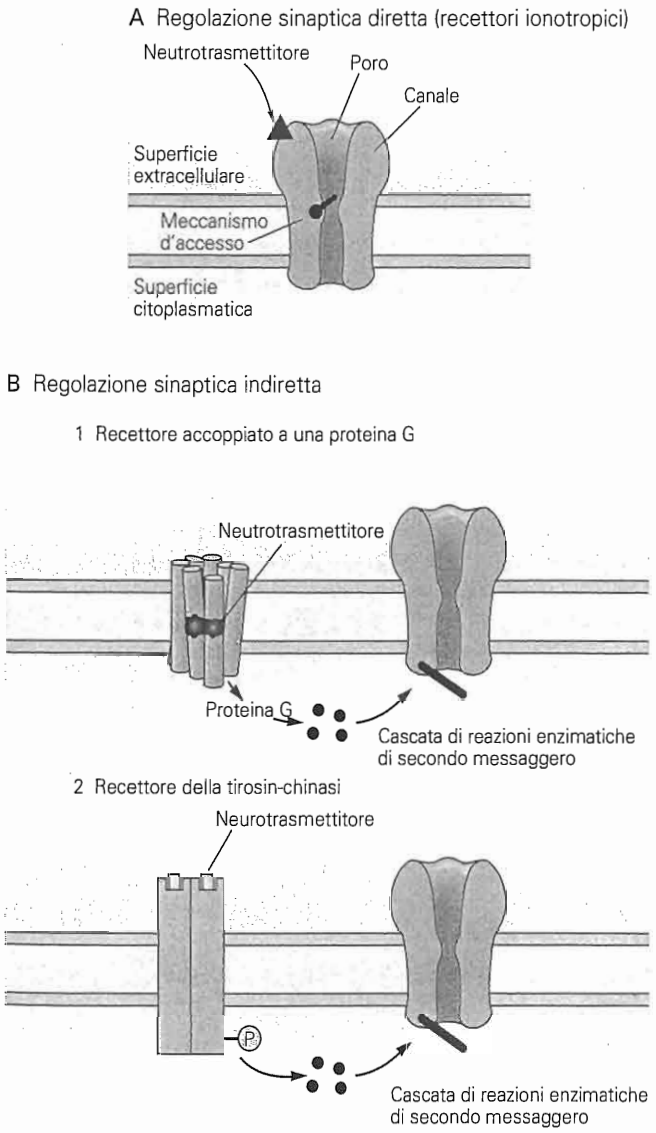


Figura 13.1 Tutti i recettori dei neurotrasmettitori noti si possono suddividere in due gruppi a seconda delle modalità di accoppiamento della funzione del neurotrasmettitore con quella del recettore.
A. I recettori ionotropici regolano direttamente l'accesso dei canali ionici in quanto fanno parte integrante di un'unica macromolecola che costituisce il canale stesso. Il recettore, localizzato sulla superficie extracellulare della membrana, e il canale ionico, nascosto nella compagine della membrana plasmatica, appartengono alla stessa molecola proteica.
B. I recettori che regolano indirettamente l'accesso dei canali ionici appartengono a due diverse famiglie. 1. I recettori metabotropici accoppiati a proteine G, che attivano indirettamente i canali ionici ed altri substrati per il tramite di una proteina legata al GTP che spesso promuove, a sua volta, l'intervento di una cascata di enzimi appartenenti a uno dei sistemi di secondo messaggero. 2. I recettori della tirosin-chinasi, che modulano indirettamente l'attività dei canali ionici tramite una cascata di fosforilazioni enzimatiche di substrati proteici, che prendono inizio con l'autofosforilazione della chinasi stessa su residui di tirosina.

Tutti i sistemi di secondo messaggero attivati dai recettori metabotropici seguono una logica molecolare comune

Il numero delle sostanze che possono agire come secondi messaggeri è molto minore del numero dei neurotrasmettitori noti. All'incirca 100 sostanze diverse possono agire da neurotrasmettitori, e ciascuna di esse è in grado di attivare più di un recettore presente sulla membrana plasmatica. I pochi secondi messaggeri che sono stati caratterizzati finora si possono suddividere in due grandi categorie: recettori non gassosi e recettori gassosi.

Il più noto fra i secondi messaggeri non gassosi è l'adenosin-monofosfato ciclico (AMPc), ed è certo che le nozioni acquisite in tema di AMPc hanno influenzato profondamente il nostro modo di considerare i meccanismi generali dei secondi messaggeri. Un'altra classe di secondi messaggeri non gassosi è prodotta dall'idrolisi dei fosfolipidi delle membrane cellulari; l'azione della fosfolipasi C libera diversi polifosfati dell'inositolo e il diacilglicerolo, mentre la fosfolipasi A_2 libera acido arachidonico. Anche i Ca^{2+} intracellulari possono fungere da secondi messaggeri. In questo capitolo prenderemo in esame soprattutto le vie dei secondi messaggeri non gassosi.

I secondi messaggeri gassosi sono facilmente diffusibili. Fra queste sostanze, le più studiate sono l'ossido nitrico (NO) e il monossido di carbonio (CO). L'NO è prodotto dall'azione dell'enzima ossido nitrico sintetasi, mentre l'eme ossigenasi dà origine all'ossido di carbonio (CO). Anche questi sistemi di comunicazione intercellulare saranno oggetto di trattazione in questo capitolo.

Tutte le vie di secondo messaggero hanno alla base molte caratteristiche in comune, a dispetto delle numerose peculiarità che ciascuna di esse presenta (Figura 13.2). Per esempio, tutti i recettori accoppiati alle proteine G sono costituiti da una sola subunità proteica che comprende sette segmenti caratteristici di catena che attraversano interamente le membrane (Figura 13.3). Il legame di un neurotrasmettitore a uno di questi recettori attiva una proteina G trasduttrice trimerica. (Le proteine G verranno trattate particolareggiatamente nel corso di questo stesso capitolo.) La proteina G così attivata si lega

1. La maggior parte delle tirosin-chinasi sono proteine citoplasmatiche che non hanno proprietà recettoriali, non posseggono siti di riconoscimento per ligandi e non sono fornite di un dominio intrinseco alla membrana plasmatica. Tali chinasi vengono perciò classificate come tirosin-chinasi *non recettoriali*. Tuttavia, poiché queste tirosin-chinasi si trovano spesso associate o con proteine a loro volta accoppiate a proteine G o con tirosin-chinasi recettoriali, esse sono spesso sensibili (anche se indirettamente) ai neurotrasmettitori ed agli ormoni. Alcune tirosin-chinasi non recettoriali possono anche assumere importanza per la trasduzione dei segnali sinaptici nel corso dell'accrescimento e dello sviluppo.

 ISBN 88-408-1256-3

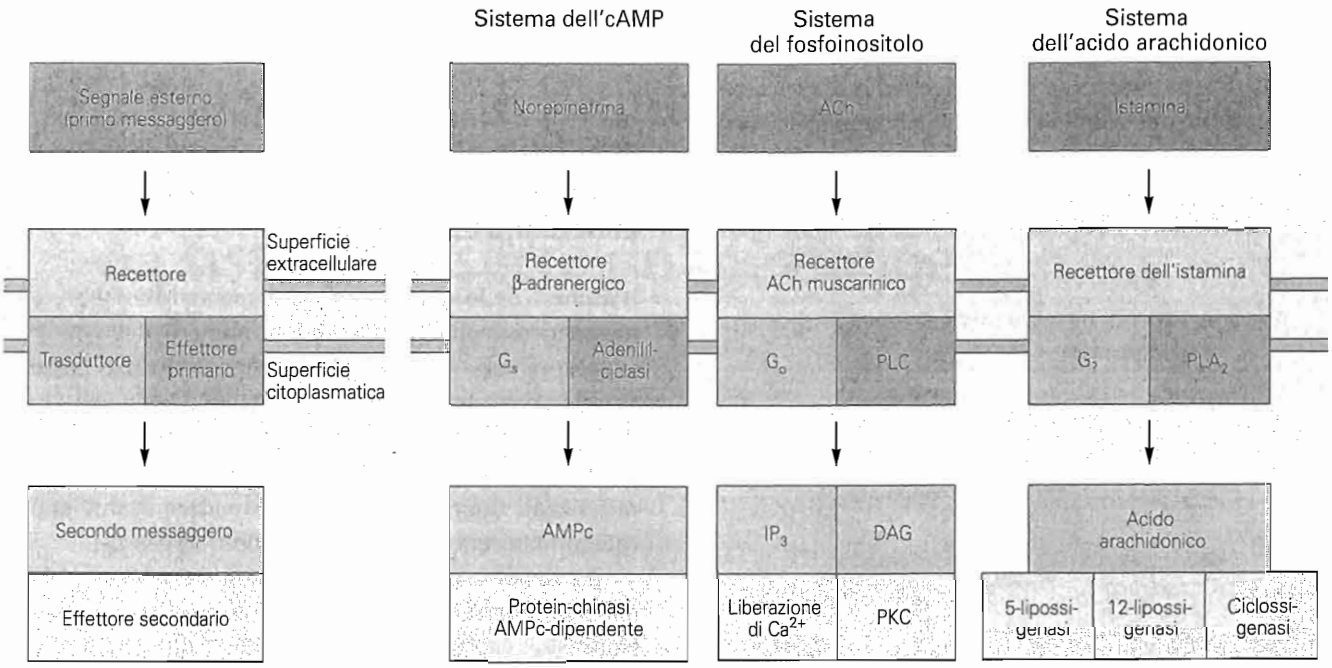


Figura 13.2 I sistemi di secondo messaggero identificati fin ora seguono tutti uno stesso schema generale di funzionamento. Le vie di trasduzione dei segnali illustrate in figura comportano tutte la stessa serie di passaggi (a sinistra). I neurotrasmettitori che entrano in contatto con molecole recettrici della membrana plasmatica attivano una famiglia di proteine trasduttrici strettamente imparentate fra loro e capaci di attivare enzimi che fungono da effettori primari. Questi enzimi danno origine alla formazione di un secondo messaggero che può attivare un effettore secondario o agire direttamente su proteine bersaglio (regolatrici).
Sistema dell'AMPc. Questa via può venir attivata (come in figura) da un recettore β-adrenergico. Il secondo messaggero di questa via è l'AMPc che viene prodotto dall'adenilil-ciclasi attivata da una proteina chiamata G in quanto è attiva solo in presenza di guanosin-trifosfato (GTP). La proteina G qui rappresentata viene detta G_s in quanto *stimola* la ciclasi. Alcuni recettori attivano una diversa proteina G che *inibisce* la ciclasi.
Sistema del fosfoinositolo. Questa via è attivata da un recettore muscarinico dell'acetilcolina (ACh) ed impiega un altro tipo di proteina G (G_o) per attivare l'effettore primario che è l'enzima fosfolipasi C (PLC). Quest'enzima dà origine a una coppia di secondi messaggeri, il diacilglicerolo (DAG) e l'inositolo 1,4,5-trifosfato (IP_3). L'IP_3, a sua volta, mobilizza Ca^{2+} provenienti dai depositi intracellulari. Il DAG attiva la protein-chinasi C (PKC).
Sistema dell'acido arachidonico. Questa via viene attivata da un recettore istaminergico. Una proteina G non ancora identificata attiva la fosfolipasi A_2 (PLA_2) che, a sua volta, libera acido arachidonico, che funge da secondo messaggero. L'acido arachidonico viene quindi metabolizzato attraverso una cascata di reazioni che interessano numerosi enzimi ivi compresi la 5- e la 12-lipossigenasi nonché la ciclossigenasi.

quindi a un enzima effettore che, nella via dell'AMPc è l'adenilil-ciclasi, in quella del diacilglicerolo e degli inositol-polifosfati è la fosfolipasi C, mentre nella via dell'acido arachidonico è la fosfolipasi A_2. Tutte queste vie di comunicazione innescano quindi una sequenza di modificazioni strutturali a carico di proteine cellulari specifiche che possono metter capo direttamente alla formazione di secondi messaggeri in grado di legarsi direttamente alla proteina bersaglio (o regolatrice), o, alternativamente, attivano una protein-chinasi che, a sua volta, fosforila la proteina bersaglio stessa. In alcune di queste vie sono le stesse proteine G che si accoppiano direttamente ai canali ionici regolandone l'apertura.

Il concetto di fosforilazione mediata da protein-chinasi è fondamentale per la comprensione delle attività delle vie di secondo messaggero. L'AMPc, i Ca^{2+} e il diacilglicerolo esercitano la maggior parte dei loro effetti sulle cellule tramite l'attività di protein-chinasi. Poiché una sola protein-chinasi è in grado di fosforilare molte e diverse proteine bersaglio, modificandone in maniera sostanziale l'attività, questi enzimi determinano spesso un'amplificazione dei segnali e la loro distribuzione regionale.

La via dell'AMP-ciclico comporta l'impiego di un messaggero citoplasmatico polare e diffusibile

La via dell'AMPc è il prototipo di un sistema di comunicazione intracellulare che impiega un secondo messaggero idrosolubile in grado di diffondere all'interno del citoplasma. Questa via metabolica può illustrare ottimamente quali sono i passaggi caratteristici dei meccanismi controllati dai secondi messaggeri.

Il legame di un neurotrasmettitore a recettori che appartengono alla via dell'AMPc determina l'attivazione di una proteina G stimolante, detta G_s, identificata da Martin Rodbell, Al Gilman e collaboratori. Quando è a riposo, allo stato inattivo, G_s è normalmente legata a una molecola di GDP. Quando viene attivata dal recettore, G_s assume una molecola di GTP in scambio del GDP e, in questa forma, è in grado di stimolare l'adenilil-ciclasi. Que-

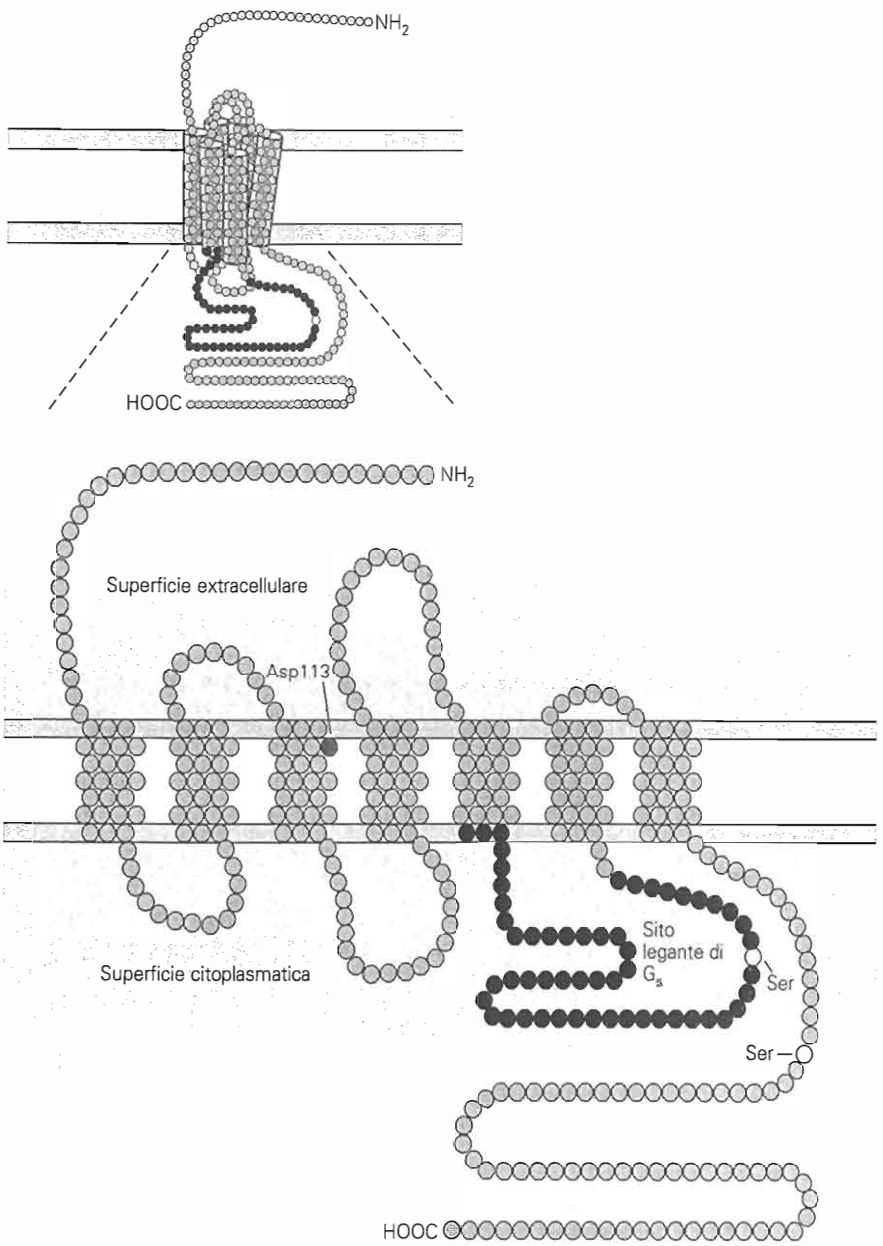


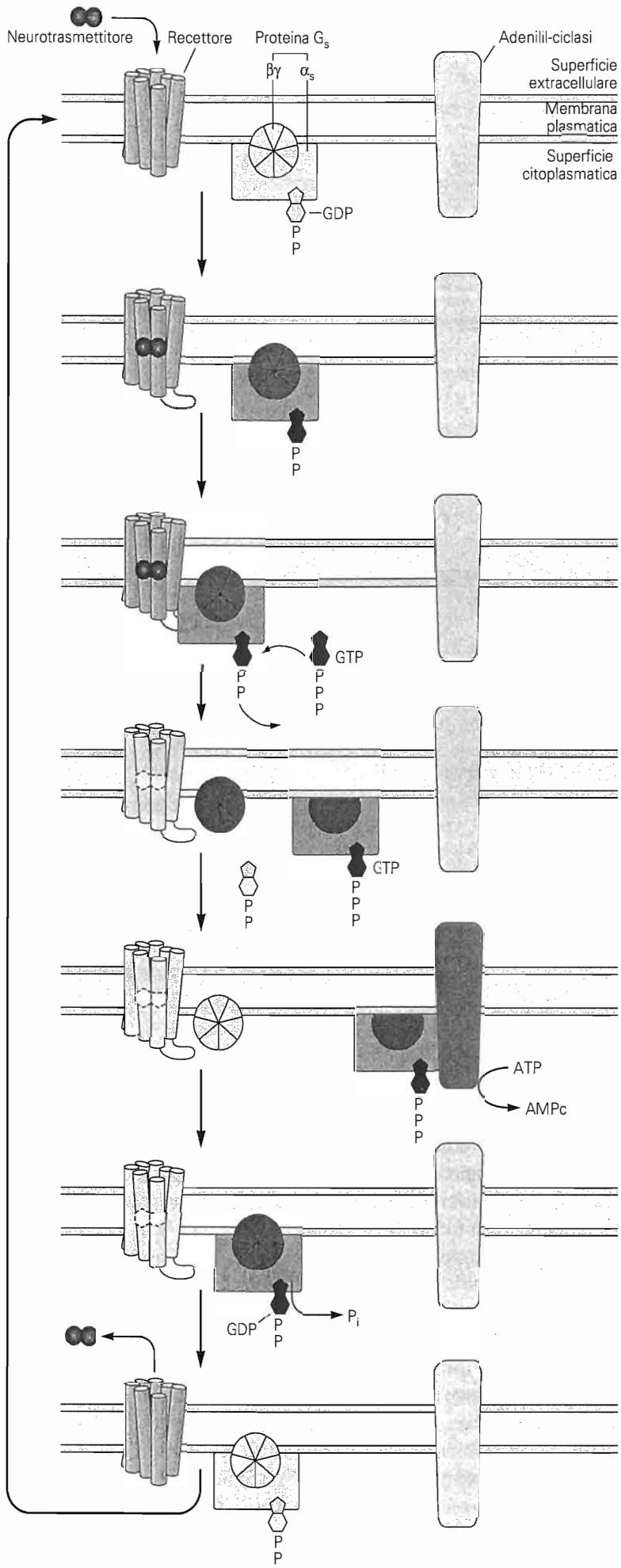
Figura 13.3 La struttura dei recettori accoppiati a proteine G è caratterizzata dalla presenza di sette domini polipeptidici che attraversano la membrana a tutto spessore. La struttura del recettore β_2-adrenergico, illustrata nella figura, è analoga a quella di altri recettori metabotropici accoppiati a proteine G, come il recettore β_1-adrenergico, i recettori muscarinici per l'ACh e la rodopsina. Una caratteristica strutturale importante di questi recettori è rappresentata dal sito di legame per il neurotrasmettitore, che è localizzato in un solco del recettore protetto dalla matrice lipidica della membrana ma accessibile dalla superficie extracellulare della membrana stessa. Il residuo dell'aspartato 113 (rappresentato in blu scuro come Asp113 nella figura) entra a far parte del sito legante. La porzione del recettore colorata in marrone è quella che si associa con la proteina G. I due residui di serina (cerchi a fondo bianco) sono siti di fosforilazione connessi all'inattivazione del recettore. (Modificata, da Frielle e collaboratori, 1989.)

sto enzima è una proteina intrinseca della membrana plasmatica, che attraversa da parte a parte 12 volte, e, in presenza della proteina G nella forma attivata inizia a catalizzare la conversione dell'ATP in AMPc. Il complesso GTP-proteina G e la subunità catalitica della ciclasi costituiscono insieme la forma attiva dell'enzima.

Quando G_s si associa con la subunità catalitica della ciclasi, agisce anche come GTP-asi idrolizzando a GDP il GTP con cui è legata. Di conseguenza, la proteina G si dissocia dalla ciclasi inattivandola e ponendo fine alla sintesi dell'AMPc (Figura 13.4). Il recettore e la ciclasi perciò non interagiscono direttamente ma sono accoppiati mediante la proteina trasduttrice G_s. Il tempo durante il quale viene sintetizzato AMPc è regolato dalla attività GTP-asica di G_s. Dopo l'idrolisi del GTP, G_s è di nuovo in grado di legarsi sulla superficie cellulare ad un altro complesso neurotrasmettitore-recettore e di attivare nuovamente la ciclasi.

Le proteine G non sono proteine integrali della membrana ma sono semplicemente aderenti al foglietto interno della membrana stessa. Gilmann e collaboratori hanno dimostrato che le proteine G sono costituite da tre subunità: α, β e γ. La subunità α aderisce lassamente alla membrana e, in generale, costituisce la struttura che accoppia il recettore con gli enzimi effettori primari. Il complesso $\beta\gamma$, al contrario, è legato assai più strettamente alla membrana. Come vedremo in seguito, le subunità $\beta\gamma$ delle proteine G sono anche in grado di esercitare azioni dirette sui canali ionici. Sono state identificate più di una dozzina di subunità α e le proteine G associate ai diversi tipi di subunità α svolgono azioni diverse ed assumono denominazioni diverse. Per esempio, il recettore β-adrenergico attiva la ciclasi attraverso la subunità α di G_s, che è una proteina che contiene una subunità α_s, mentre altri recettori inibiscono la ciclasi agendo attraverso una proteina G_i che contiene una subunità α_i di tipo inibitorio. Vi sono anche

 ISBN 88-408-1256-3



Il legame con il neurotrasmettitore modifica la conformazione del recettore esponendo il sito legante per la proteina G_s

La diffusione del neurotrasmettitore attraverso il doppio strato lipidico della membrana determina l'associazione del complesso neurotrasmettitore-recettore con la proteina G_s, attivando quest'ultima mediante lo scambio GDP-GTP

La sostituzione del GTP al posto del GDP determina la dissociazione della subunità α dal complesso G_s e la successiva esposizione di un sito legante per l'adenilciclasi sulla subunità stessa

La subunità α si lega alla ciclasi e la attiva. La ciclasi attivata inizia a produrre parecchie molecole di AMPc

L'idrolisi del GTP dalla subunità α fa ritornare quest'ultima alla sua conformazione originale e ne determina il distacco dalla ciclasi (che diviene inattiva) e la ricombinazione con il complesso $\beta\gamma$

Il processo di attivazione della ciclasi si ripete finché la dissociazione del neurotrasmettitore dal recettore non fa ritornare quest'ultimo alla sua conformazione originaria

altre proteine G che attivano le fosfolipasi A_2 e C (Figura 13.2) e probabilmente esistono molti altri meccanismi di trasduzione dei segnali non ancora identificati. Il sistema nervoso esprime una varietà di proteine G molto maggiore rispetto a tutti gli altri organi del corpo.

In ogni cellula, il numero delle molecole di proteine G è molto maggiore di quello delle molecole dei recettori. Poiché un solo recettore, quando è associato al suo ligando, può attivare numerose proteine G, queste ultime servono per amplificare segnali sinaptici deboli (come quelli che possono venir evocati dall'interazione di un piccolo numero di molecole di neurotrasmettitore con i rispettivi recettori), dando origine a un numero così elevato di complessi di ciclasi attivati da catalizzare la sintesi di concentrazioni efficaci di AMPc nella cellula. Un'ulteriore amplificazione del segnale ha luogo nel passaggio successivo della cascata di reazioni AMPc-dipendenti, che è quello della reazione con le protein-chinasi.

Nella maggior parte delle cellule, il principale bersaglio dell'azione dell'AMPc è rappresentato dalla protein-chinasi AMPc-dipendente o PKA. Questa protein-chinasi, identificata e caratterizzata da Edward Krebs e collaboratori, è un enzima costituito da due subunità regolatrici e due subunità catalitiche. In assenza di AMPc, le subunità regolatrici si legano alle subunità catalitiche inibendole. In presenza di AMPc ogni subunità regolatrice lega due molecole di AMPc determinando, in tal modo, una modificazione di conformazione in seguito alla quale le subunità catalitiche si dissociano dalle subunità regolatrici (Figura 13.5). Ogni subunità catalitica così attivata può quindi trasferire il gruppo fosforico γ dell'ATP sui gruppi idrossilici di residui specifici di serina e di treonina presenti nei diversi substrati proteici. Nelle altre protein-chinasi della serina e della treonina descritte in questo capitolo, vale a dire la protein-chinasi GMPc-dipendente, quella Ca^{2+}/calmodulino-dipendente e la protein-chinasi C, sia i domini regolatori che quelli catalitici appartengono alla stessa molecola peptidica (Figura 13.6).

Figura 13.4 (Pagina di fronte). Il ciclo dell'AMPc. Il legame di un neurotrasmettitore al recettore permette alla proteina G stimolante (G_s), associata a una molecola di GDP, di legarsi ad un dominio intracellulare del recettore stesso. Questo legame determina la sostituzione del GDP con una molecola di GTP e il successivo distacco della subunità α_s di G_s dalle subunità $\beta\gamma$. La subunità α_s, che ora si trova legata ad un GTP, si associa quindi con un dominio intracellulare della adenilil-ciclasi attivandola e determinando in tal modo la produzione di numerose molecole di AMPc a partire da ATP. La subunità α_s, quando si trova associata alla ciclasi, acquista attività GTP-asica. L'idrolisi del GTP a GDP e fosfato inorganico (P_i) induce la dissociazione di α_s dalla ciclasi e la sua riassociazione con le subunità $\beta\gamma$. A questo punto la produzione del secondo messaggero da parte della ciclasi si arresta. Nel corso di questa catena di eventi il neurotrasmettitore si distacca dal recettore. Lo stato attivo iniziale del sistema viene ripristinato quando il sito legante del recettore per il neurotrasmettitore è di nuovo libero, le tre subunità della proteina G si sono associate di nuovo e il sito legante del guanin-nucleotide presente sulla subunità α viene di nuovo occupato da una molecola di GDP. (Modificata, da Alberts e collaboratori, 1994.)

Oltre a fungere da inibitori dell'attività enzimatica, le subunità regolatrici della PKA possono anche servire a localizzare ed indirizzare le subunità catalitiche verso siti particolari della cellula. Esiste una particolare classe di proteine, dette proteine di legame della chinasi A (*A kinase attachment proteins* o AKAP), che si legano elettivamente a una delle isoforme della subunità regolatrice (R_{II}). Si ritiene, oggi, che alcune di queste AKAP siano in grado di far localizzare la PKA in prossimità dei canali ionici. Tale localizzazione potrebbe in tal modo esaltare la specificità, la velocità e l'efficacia dei segnali mediati da secondi messaggeri.

La specificità delle protein-chinasi dipende anche, in modo critico, dal fatto che ciascuna chinasi può fosforila-

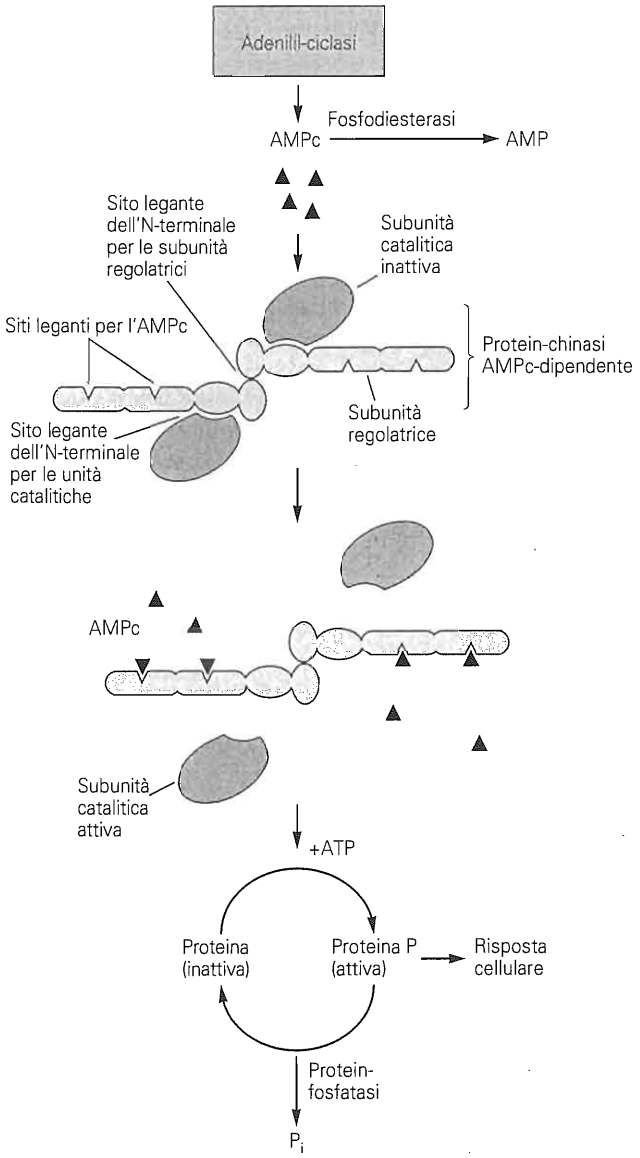


Figura 13.5 La via dell'AMPc è un esempio tipico delle vie di secondo messaggero presenti nei neuroni. L'adenilil-ciclasi converte l'ATP in AMPc. Quattro molecole di AMPc si legano alle due subunità regolatrici della protein-chinasi AMPc-dipendente, lasciando libere le due subunità catalitiche di fosforilare substrati proteici specifici in grado di regolare determinate risposte cellulari. Due tipi di enzimi regolano questa via. Le fosfodiesterasi convertono l'AMPc in AMP (che è inattivo) e le protein-fosfatasi staccano gruppi fosforici dalle proteine regolatrici (i substrati proteici) liberando fosfato inorganico, P_i.

 ISBN 88-408-1256-3

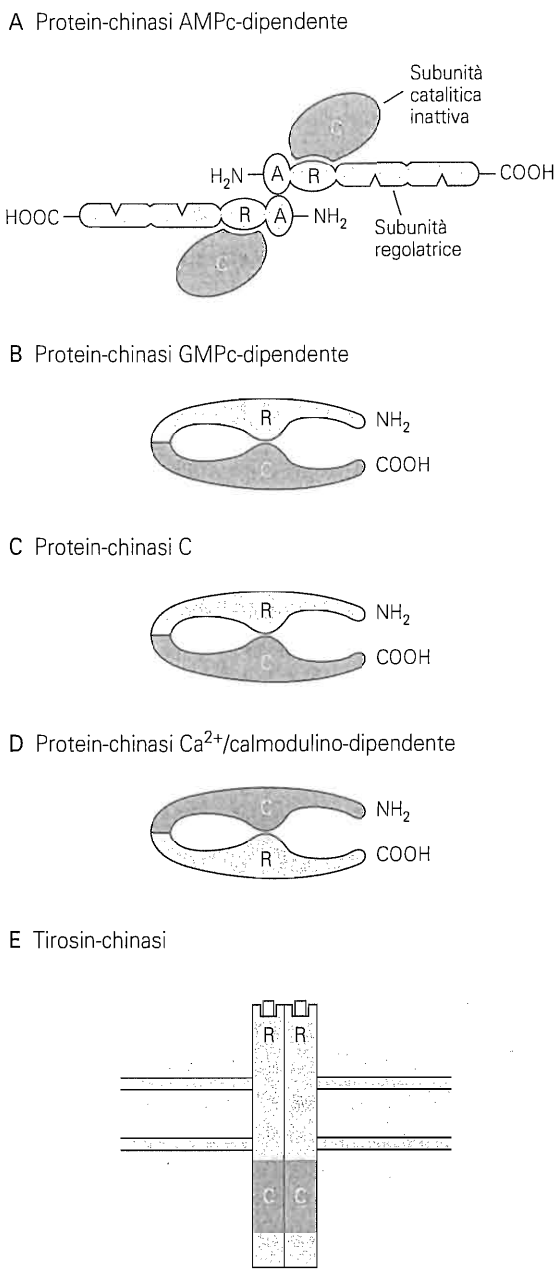


Figura 13.6 Tutte le protein-chinasi sono strettamente correlate e vengono regolate da meccanismi analoghi. In assenza di sostanze attivanti, le protein-chinasi sono enzimaticamente inattive in quanto i loro domini catalitici sono in stato di inibizione. Nelle protein-chinasi specifiche per i residui di serina e treonina (A-D), i domini catalitici della molecola sono mascherati da domini delle subunità regolatrici, che posseggono sequenze aminoacidiche analoghe a quelle dei substrati proteici che vengono fosforilati salvo che, a differenza di questi ultimi, non posseggono i residui di serina e di treonina ai quali dovrebbe legarsi il gruppo fosforico. Questi domini inibitori, che si legano ai domini catalitici ma non possono venir fosforilati, vengono anche detti *pseudosubstrati*.
A. Nella protein-chinasi AMPc-dipendente due subunità regolatrici identiche sono legate insieme nel sito A mentre si trovano associate con le subunità catalitiche nel sito R. Le subunità regolatrici posseggono inoltre due siti leganti per l'AMPc. Quando viene legato AMPc, ha luogo una variazione della conformazione delle subunità regolatrici che determina il distacco delle subunità catalitiche. Le subunità catalitiche libere sono ora in grado di fosforilare substrati proteici.
B-D. Nelle altre protein-chinasi più importanti, sia la regione regolatrice (R) che quella catalitica (C) fanno parte della stessa catena polipeptidica. La sequenza aminoacidica della protein-chinasi GMPc-dipendente è molto simile a quella della protein-chinasi AMPc-dipendente. Analogie ancora maggiori esistono fra le regioni catalitiche di queste protein-chinasi. La protein-chinasi Ca^{2+}/calmodulino-dipendente (D), a differenza di altre chinasi, è presente nella cellula come complesso formato da parecchie molecole aventi tutte proprietà biochimiche analoghe. Si ritiene che in tutti questi enzimi il legame con il secondo messaggero determini l'assunzione da parte della molecola di una struttura lineare che espone ed attiva la regione catalitica.
E. L'attivazione dei recettori delle tirosin-chinasi è invece alquanto diversa. I domini regolatori delle tirosin-chinasi sono extracellulari mentre quelli catalitici sono intracellulari. Il legame di un neurotrasmettitore, di un ormone o di un fattore di crescita con il dominio regolatore determina l'associazione di due recettori monomerici e la successiva autofosforilazione del dominio citoplasmatico del recettore stesso. Tale autofosforilazione rende poi il recettore capace di fosforilare ed attivare altri substrati bersaglio.

re una proteina soltanto su residui di serina e treonina localizzati all'interno di una particolare *sequenza di fosforilazione* di aminoacidi, disposti intorno al residuo da fosforilare. Per esempio, la fosforilazione operata dalla PKA richiede, in generale, una sequenza di fosforilazione costituita da due aminoacidi basici contigui (lisina o arginina) seguiti da un altro aminoacido qualunque e poi da un residuo di serina o di treonina (per esempio Arg-Arg-Phe-Thr). La presenza di particolari residui aminoacidici in prossimità di questa sequenza può contribuire ad aumentare ulteriormente l'affinità del substrato proteico per la chinasi.

Nelle cellule nervose sono stati identificati numerosi importanti substrati per la PKA. Essi comprendono sia canali voltaggio-dipendenti che canali attivati da ligandi, proteine delle vescicole sinaptiche, enzimi che presiedono alla sintesi di neurotrasmettitori e proteine regolatrici della trascrizione genica. Pertanto la via dell'AMPc (così come anche le altre vie di secondo messaggero) può esercitare effetti diffusi sulle proprietà elettrofisiologiche e biochimiche dei neuroni. Prenderemo in esame alcune di queste azioni più avanti, in questo stesso capitolo.

L'IP_3, il diacilglicerolo e l'acido arachidonico derivano dall'idrolisi di fosfolipidi

Oltre alla via dell'AMPc si conoscono altri importanti secondi messaggeri che si formano nel foglietto interno della membrana plasmatica dall'idrolisi dei fosfolipidi (Figura 13.7). L'idrolisi viene catalizzata da due enzimi specifici, la fosfolipasi C e la fosfolipasi A_2, ciascuna delle quali viene attivata da proteine G diverse, accoppiate a recettori diversi. La denominazione delle fosfolipasi indica il tipo di legame estereo che viene idrolizzato. Sebbene questi due enzimi possano idrolizzare numerosi fosfolipidi, quello più comunemente idrolizzato è il fosfatidil-inositol-4,5 difosfato (PIP_2). Il PIP_2, in generale, contiene un

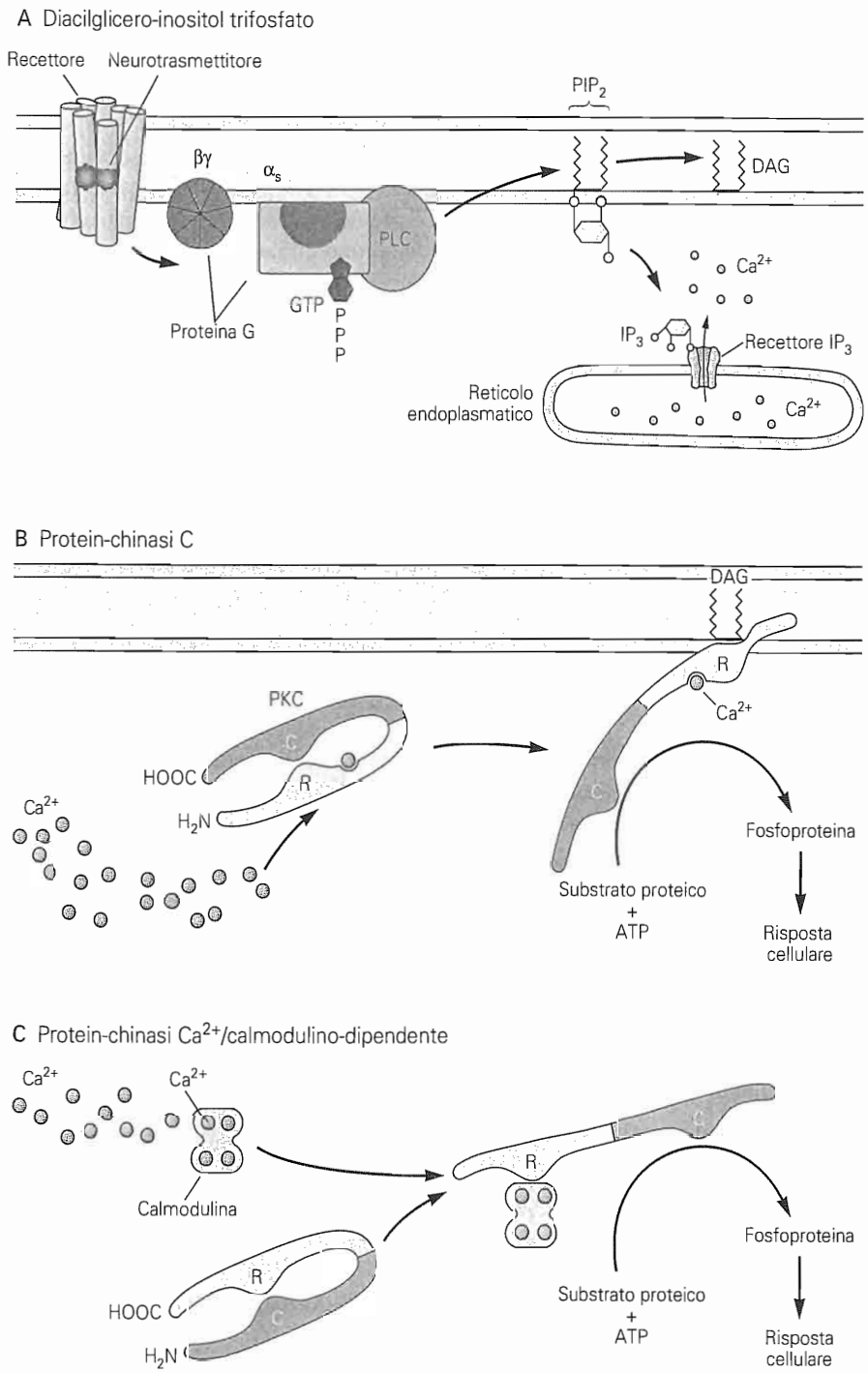
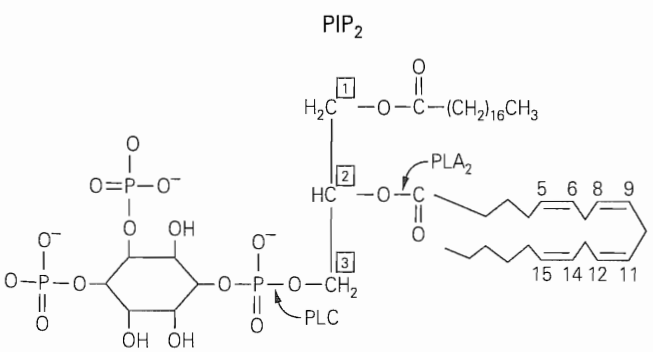


Figura 13.7 L'idrolisi dei fosfolipidi della membrana cellulare attiva le reazioni enzimatiche a cascata dei tre più importanti sistemi di secondo messaggero.
A. Nella via inositolo-lipidi, il legame di un neurotrasmettitore con un recettore attiva una proteina G che, a sua volta, attiva la fosfolipasi C (PLC). Questa fosfolipasi idrolizza il fosfatidil-inositol-1,4,5-difosfato (PIP_2) in due secondi messaggeri: l'inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3) e il diacilglicerolo (DAG). L'inositol-1,4,5-trifosfato è idrosolubile e diffonde nel citoplasma, dove si lega a un recettore localizzato sul reticolo endoplasmatico determinando la liberazione di Ca^{2+} dai depositi intracellulari.
B. Il diacilglicerolo, che è l'altro secondo messaggero prodotto dall'idrolisi del PIP_2, rimane nella membrana dove attiva la protein-chinasi C (PKC). Tale attivazione avviene solo in presenza di fosfolipidi della membrana. Perciò PKC è attiva solo quando viene traslocata dal citoplasma nella membrana. L'attivazione di alcune isoforme di PKC richiede anche la presenza di Ca^{2+}.
C. Il calcio legato alla calmodulina attiva la protein-chinasi Ca^{2+}/calmodulino-dipendente.

residuo di acido stearico esterificato in posizione uno con lo scheletro del residuo del glicerolo, e un acido insaturo, come l'acido arachidonico, esterificato in posizione due:



La fosfolipasi C idrolizza il legame fosfodiesterico fra lo scheletro del glicerolo e la testa polare di un inositolfosfato dando origine alla formazione di diacilglicerolo (DAG) e inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3). Sia il DAG che l'IP_3 fungono da secondi messaggeri. Il diacilglicerolo, che è idrofobico, resta attaccato alla membrana dove attiva la protein-chinasi C (Figura 13.7B e Scheda 13.1). Nella sua forma inattiva questa chinasi ha localizzazione citoplasmatica. Quando si forma diacilglicerolo, l'enzima viene incorporato nella membrana plasmatica, dove forma il complesso attivo che è in grado di fosforilare molti substrati proteici sia associati alle membrane che citoplasmatici. L'attivazione della protein-chinasi C, oltre che del DAG, necessita di fosfolipidi di membrana

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 13.1

Le isoforme della protein-chinasi C

Esistono almeno nove isoforme della protein-chinasi C (PKC) e, nel tessuto nervoso, sono tutte presenti. In questa chinasi, gli elementi catalitici e regolatori non appartengono a molecole proteiche diverse, ma sono localizzati in segmenti diversi di un'unica catena polipeptidica (v. Figura 13.6C).

Finora, sono state osservate due importanti differenze funzionali fra queste diverse isoforme. Le cosiddette forme principali (α, β_I, β_{II} e γ) posseggono tutte un sito legante per i Ca^{2+} e vengono attivate da ioni Ca^{2+} in presenza di diacilglicerolo. Le cosiddette forme minori (per esempio, δ, ε e ζ) non hanno siti leganti per i Ca^{2+} e la loro attività è perciò indipendente da questi. La seconda differenza interessante è che fra le forme principali solo la PKCγ viene attivata da basse concentrazioni di acido arachidonico, che è un acido grasso delle membrane, mentre tutte le altre isoforme rispondono al diacilglicerolo o agli esteri del forbolo (tossine delle piante che si legano con la PKC e possono agire come promotori tumorali).

Fra i domini regolatore e catalitico dell'enzima, in tutte le isoforme della PKC è presente un sito sensibile verso la proteolisi. Un aumento della concentrazione citoplasmatica dei livelli di Ca^{2+} associato ad una attivazione prolungata della PKC può aver l'effetto di rendere operanti proteasi che degradano la PKC a livello di questo sito. Ciò determina la presenza di una forma di PKC (detta PKM), che è costitutivamente attiva in quanto priva del dominio regolatore. Nei neuroni ippocampali viene anche sintetizzata una forma di PKC ζ, priva del dominio regolatore, nel corso dell'induzione delle manifestazioni del potenziamento a lungo termine. Si ritiene oggi che la prolungata presenza di chinasi PKM possa promuovere la persistenza di modificazioni della plasticità sinaptica in grado di contribuire allo sviluppo di certe forme di apprendimento e di memoria.

e, spesso, anche di livelli elevati di Ca^{2+} citoplasmatico (Scheda 13.1).

La formazione di IP_3, che rappresenta la seconda branca della via della fosfolipasi C, determina la liberazione nel citoplasma di Ca^{2+} provenienti dai depositi del sistema interno delle membrane (Figura 13.7A). Questo sistema interno è costituito da canalicoli il cui lume è ricco di Ca^{2+}, mentre le membrane che li circondano posseggono particolari canali ionici per i Ca^{2+} costituiti da una proteina di grandi dimensioni che contiene un recettore per l'IP_3 sulla superficie citoplasmatica. Quando l'IP_3 si lega al recettore, questi canali ionici si aprono e liberano Ca^{2+} nel citoplasma. L'aumento della concentrazione citoplasmatica di Ca^{2+} innesca, a sua volta, una cascata di reazioni biochimiche nonché l'apertura nella membrana plasmatica di altri canali ionici attivati dai Ca^{2+}.

Un aspetto importante della duplice via di secondo messaggero che deriva dalla fosfolipasi C è costituito dal fatto che i due prodotti di idrolisi (IP_3 e DAG) possono agire sia separatamente che in maniera sinergica. Alcuni recettori di neurotrasmettitori determinano soltanto la formazione di IP_3 e non attivano la protein-chinasi C.

Spesso, i Ca^{2+} agiscono solo dopo aver formato un complesso con una piccola molecola proteica, la calmodulina. Un esempio importante di questo processo è l'attivazione della protein-chinasi Ca^{2+}/calmodulino-dipendente (Figura 13.7C). Quest'enzima è formato da un complesso che comprende molte subunità simili che contengono sia regioni catalitiche che regioni regolatrici nella stessa catena polipeptidica. Ogni subunità può autofosforilarsi in molteplici siti diversi della molecola dell'enzima mediante reazioni intramolecolari. Quando non sono presenti né Ca^{2+} né calmodulina, il C-terminale della regione regolatrice della chinasi si lega alla regione catalitica della molecola inattivandola. La formazione del complesso Ca^{2+}/calmodulina determina una modificazione nella conformazione della chinasi che ne riattiva la regione catalitica. L'autofosforilazione di questo enzima comporta una importante conseguenza funzionale: essa lo converte in una forma che lo rende indipendente dai Ca^{2+}. L'enzima diventa, cioè, persistentemente attivo, anche in assenza di Ca^{2+}. Anche la PKA e la PKC possono attivarsi in assenza di un secondo messaggero in seguito all'azione di proteasi che modificano la struttura dei domini regolatori di questi enzimi. Si ritiene che queste chinasi sempre attive possano promuovere modificazioni di lungo periodo della plasticità sinaptica che rivestono notevole importanza per l'acquisizione di alcune forme di memoria e di apprendimento.

Dal metabolismo dell'acido arachidonico nascono altri secondi messaggeri

I recettori che attivano la fosfolipasi A_2 determinano la liberazione di acido arachidonico dalle membrane cellulari (Figura 13.8). L'acido arachidonico che si libera viene rapidamente trasformato in una famiglia di metaboliti attivi detti *eicosanoidi* per via della loro struttura comprendente 20 (dal greco *eicosin* = venti) atomi di carbonio. L'acido arachidonico viene metabolizzato da tre tipi di enzimi: 1) le ciclossigenasi che producono prostaglandine e trombossani; 2) numerose lipossigenasi che producono una serie di metaboliti di cui parleremo più avanti e 3) il complesso del citocromo P-450 contenente eme che ossida sia l'acido arachidonico come tale, che i metaboliti della ciclossigenasi e della lipossigenasi.

Di queste vie metaboliche, le più esplorate nel sistema nervoso sono state quelle della lipossigenasi e della ciclossigenasi. I metaboliti dell'acido arachidonico sono

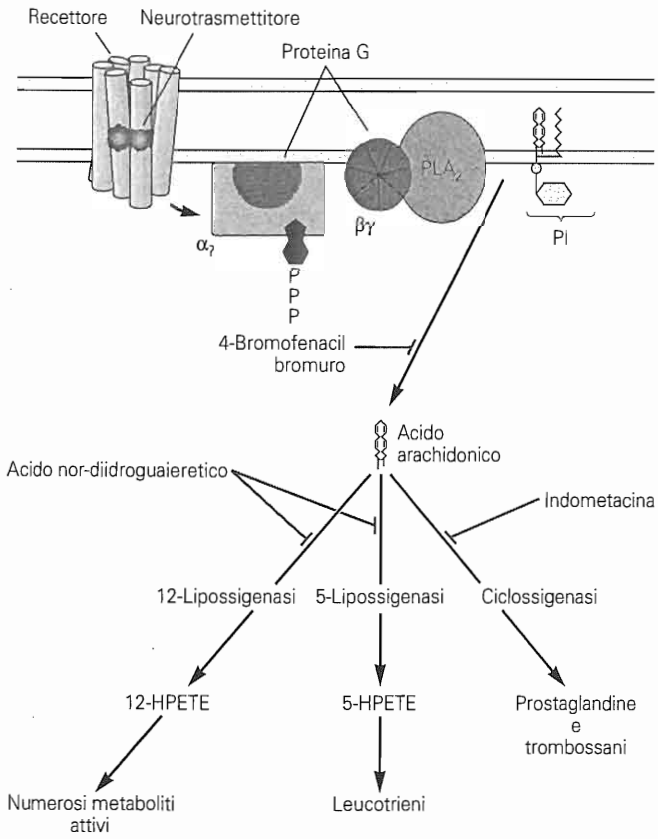


Figura 13.8 L'acido arachidonico si libera in seguito all'attivazione di una fosfolipasi, mediata da un recettore istaminergico. Le subunità βγ delle proteine G attivano la fosfolipasi A_2 (PLA_2) che idrolizza il fosfatidilinositolo (PI) delle membrane plasmatiche. Questo enzima può venir inibito alchilandolo con 4-bromofenacil-bromuro. Una volta liberato, l'acido arachidonico viene poi metabolizzato attraverso molteplici vie, tre delle quali sono rappresentate in figura. Le vie della 5- e della 12-lipossigenasi producono parecchi metaboliti attivi. Le lipossigenasi vengono inibite dall'acido nor-diidroguaieretico (NDGA). La via della ciclossigenasi produce prostaglandine e trombossani. Quest'enzima è inibito dall'indometacina, dall'aspirina e da altri farmaci antiinfiammatori non steroidei.

stati caratterizzati inizialmente, con molta precisione, in tessuti diversi da quello nervoso data la loro notevole attività nelle infiammazioni, nei traumi e nel controllo della muscolatura liscia dei vasi e dei polmoni. Anche nel tessuto cerebrale, tuttavia, la sintesi delle prostaglandine e dei trombossani viene notevolmente aumentata da stimoli abbastanza aspecifici come, per esempio, lo shock elettroconvulsivo, i traumi e l'ischemia cerebrale acuta (assenza localizzata di irrorazione sanguigna). Molte delle azioni delle prostaglandine sono mediate da una famiglia di recettori delle membrane plasmatiche accoppiati a proteine G. Questi recettori posseggono sette tratti di catena intrinseci alla membrana e sono in grado di attivare o di inibire l'adenilil-ciclasi o di attivare la fosfolipasi C.

Le lipossigenasi introducono una molecola d'ossigeno nella molecola dell'acido arachidonico, con formazione di un acido idroperossi-eicosatetraenoico (HPETE). La depolarizzazione di fettine di cervello con elevate concentrazioni extracellulari di K^+, di glutammato o di N-metil-D-aspartato (NMDA) fa aumentare notevolmente l'attività della 12-lipossigenasi. Si è osservato che anche il 12-HPETE ed alcuni dei suoi metaboliti modulano l'attività dei canali ionici di alcune particolari sinapsi.

L'acido arachidonico e i suoi metaboliti sono fortemente liposolubili e diffondono con facilità attraverso le membrane. Essi possono manifestare la propria attività sia all'interno della cellula da cui hanno avuto origine che in cellule vicine, ivi compresi i neuroni presinaptici. Queste sostanze possono pertanto agire come messaggeri sinaptici transcellulari (Figura 13.9).

La via della tirosin-chinasi utilizza recettori e chinasi citoplasmatici

I recettori delle tirosin-chinasi si legano a diversi polipeptidi come il fattore di accrescimento epidermico (EGF), il fattore di accrescimento dei fibroblasti (FGF), il fattore di accrescimento nervoso (NGF), il fattore di accrescimento di origine cerebrale (BDNF) e l'insulina. Questi recettori differiscono dai classici recettori accoppiati alle proteine G per almeno due aspetti. In primo luogo, le loro catene proteiche attraversano le membrane una sola volta. In secondo luogo, il tratto di catena citoplasmatico contiene un'attività protein-chinasica che fosforila le proteine a livello di residui di tirosina (v. Figura 13.1B). Analogamente alle protein-chinasi del tipo serina-treonina, che abbiamo già descritto in questo capitolo, anche le tirosin-chinasi regolano l'attività delle proteine neuronali che fosforilano. In generale, i substrati delle tirosin-chinasi appartengono a una particolare classe di proteine che oggi si ritiene abbiano la funzione specifica di indurre modificazioni di lungo termine delle funzioni neuronali.

Oltre al tratto di catena intrinseco alla membrana e al segmento citoplasmatico con funzione chinasica, i recettori delle tirosin-chinasi posseggono un sito legante extracellulare che ha particolare affinità per alcuni neuropeptidi. Quando si accoppiano ai ligandi, i recettori monomerici delle tirosin-chinasi si associano fra loro formando dei dimeri. La dimerizzazione attiva la chinasi intracellulare e ciascuno dei due monomeri foforila l'altro su un residuo di tirosina. Questa autofosforilazione attiva ulteriormente la chinasi che si dimostra ora in grado di fosforilare altre proteine citoplasmatiche.

L'attività meglio conosciuta dei recettori delle tirosin-chinasi è quella di dare inizio a una cascata di reazioni che interessano parecchie proteine adattatrici e diverse protein-chinasi e che, in ultima analisi, inducono una serie di modificazioni nei processi di trascrizione genica. Le proteine adattatrici presiedono alla formazione di complessi multiproteici capaci di trasmettere una serie di segnali intracellulari. Infatti, tali complessi sono in grado di accoppiare la funzione recettiva con quella effettrice in quanto contengono un dominio (SH2) che si lega ai recettori della tirosin-chinasi in forma attiva nelle zone che contengono i residui di fosfotirosina, nonché un secondo dominio (SH3) che si lega a regioni delle proteine effettri-

 ISBN 88-408-1256-3

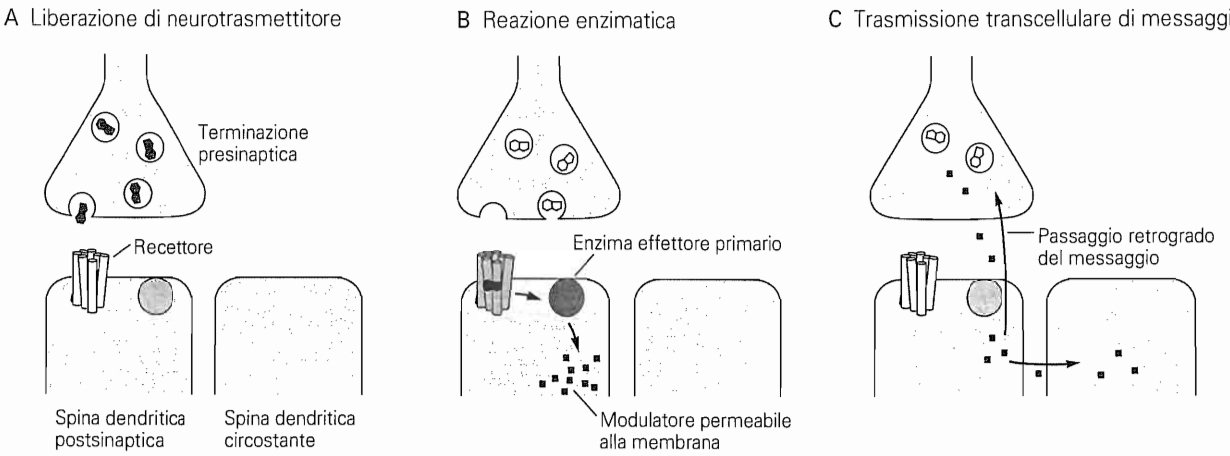


Figura 13.9 Vi sono prove che indicano la possibilità di una trasmissione transcellulare dei segnali da un neurone postsinaptico ad uno presinaptico (trasmissione retrograda) e fra cellule postsinaptiche diverse. Fino ad oggi si riteneva che la trasmissione sinaptica potesse avvenire soltanto in una direzione: dal neurone presinaptico alla cellula bersaglio postsinaptica. Una terminazione presinaptica libera un neurotrasmettitore a livello di una sinapsi e il neurotrasmettitore si lega in una spina dendritica postsinaptica con un recettore accoppiato ad una proteina G (A). Il recettore attiva un enzima che produce una sostanza modulatrice in grado di diffondere attraverso la membrana plasmatica, per esempio una sostanza gassosa come l'ossido nitrico (B). La sostanza modulatrice può quindi raggiungere spine dendritiche postsinaptiche vicine o altre terminazioni presinaptiche, dove esercita effetti dovuti alla sua natura di secondo messaggero (C). Le sostanze che agiscono come modulatori transcellulari della terminazione presinaptica vengono oggi indicate come messaggeri transcellulari e non come secondi messaggeri. Vi sono alcune prove secondo le quali questi meccanismi transcellulari di segnalazione hanno luogo, a livello dell'ippocampo, nel corso dei processi di potenziamento a lungo termine.

ci ricche di prolina. Queste attività sono relativamente lente e di lungo periodo e si ritiene che possano promuovere la sopravvivenza dei neuroni e regolarne lo sviluppo e la differenziazione. Una serie di recenti ricerche fa oggi ritenere, tuttavia, che i recettori delle tirosin-chinasi possano esercitare altresì attività modulatorie di più breve termine come la modulazione dei canali ionici e il controllo della liberazione dei neurotrasmettitori.

L'ossido nitrico e il monossido di carbonio sono secondi messaggeri gassosi che stimolano la sintesi del GMPc

L'ossido nitrico si forma nei neuroni per opera della ossido nitrico sintetasi, che è un enzima Ca^{2+}/calmodulino-dipendente, in risposta all'azione del glutammato su recettori NMDA e in presenza di Ca^{2+}. Il monossido di carbonio (CO) viene prodotto dall'enzima eme ossigenasi. Analogamente agli altri secondi messaggeri, l'NO e il CO non sono presenti soltanto nei neuroni ma si formano, e sono attivi, anche in altre cellule dell'organismo. Per esempio, l'NO è un ormone locale che viene liberato dalle cellule endoteliali dei vasi sanguigni e che determina il rilasciamento della muscolatura liscia e la dilatazione delle pareti vasali.

L'NO e il CO, così come i metaboliti dell'acido arachidonico, hanno tre caratteristiche particolari: (1) attraversano rapidamente le membrane; (2) influenzano le cellule vicine senza la necessità di dover agire su un recettore di superficie e (3) hanno un tempo di semivita estremamente ridotto. Perciò, anche queste sostanze possono fungere da messaggeri transcellulari (v. Figura 13.9).

Qual è il meccanismo d'azione dell'NO e del CO? Entrambi questi messaggeri gassosi stimolano la sintesi del GMPc. Il GMPc, analogamente all'AMPc, è un secondo messaggero citoplasmatico facilmente diffusibile che attiva una protein-chinasi specifica. Tuttavia, il meccanismo di attivazione della guanilil-ciclasi, che è l'enzima che trasforma il GTP in GMPc, è molto diverso da quello della cascata di reazioni necessarie per l'attivazione dell'AMPc. Sono state identificate due forme di guanilil-ciclasi. Una di queste forme è costituita da una proteina intrinseca della membrana con un dominio recettivo extracellulare e un dominio catalitico intracellulare che opera la sintesi del GMPc. Una seconda forma è rappresentata da un enzima citoplasmatico ed è proprio questa la ciclasi che viene attivata dall'NO. Perciò, in entrambi i casi, la produzione di GMPc non è direttamente legata all'attivazione di una proteina G.

È stato dimostrato che il GMPc agisce direttamente su canali ionici specifici del segmento esterno dei bastoncelli della retina, dove svolge un'importante funzione regolatrice che verrà descritta in dettaglio nel Capitolo 26. La protein-chinasi GMPc-dipendente differisce dalla chinasi AMPc-dipendente in quanto sia il sito regolatore (legante per il GMPc) che il sito catalitico appartengono alla stessa catena polipeptidica. Come abbiamo visto, questi siti, e in particolare quelli catalitici, sono simili a quelli delle altre protein-chinasi che svolgono funzioni analoghe. Le analogie strutturali fra le protein-chinasi AMPc-dipendenti e quelle GMPc- e Ca^{2+}/calmodulino-dipendenti fanno ritenere che tutti questi enzimi di secondo messaggero derivino da un unico enzima ancestrale.

La maggior parte delle fosforilazioni GMPc-dipendenti sembra aver luogo nelle cellule del Purkinje, che

Tabella 13.1 Confronto fra l'eccitamento sinaptico prodotto dall'apertura dei canali ionici e quello prodotto dalla loro chiusura

	Canale ionico interessato	Effetto globale sulla conduttanza della membrana	Contributo al potenziale d'azione	Andamento temporale	Secondo messaggero	Effetto dell'attività sinaptica
EPSP[1] dovuto ad apertura di canali	Canale cationico Na^+ e K^+	Aumento	Nessuno	Generalmente veloce (millisecondi)	Nessuno	Mediazione
EPSP dovuto a chiusura di canali	Canale K^+	Diminuzione	Modulazione della corrente del potenziale d'azione	Lento (secondi o minuti)	AMPc (o altri secondi messaggeri)	Modulazione

1. Potenziale postsinaptico eccitatorio.

sono grandi neuroni cerebellari caratterizzati da un estesissimo albero dendritico. In questi neuroni la cascata delle reazioni enzimatiche GMPc-dipendenti contribuisce a creare una depressione di lungo termine della trasmissione sinaptica (LTD) che rappresenta una forma di plasticità sinaptica probabilmente connessa all'apprendimento di alcuni programmi motori.

Le attività fisiologiche dei recettori ionotropici e metabotropici sono diverse: i secondi messaggeri possono sia aprire che chiudere canali ionici

Le differenze di struttura fra recettori metabotropici e ionotropici si riflettono nelle loro diverse funzioni. I neurobiologi classificano spesso le azioni esercitate dai neurotrasmettitori sui recettori come rapide o lente; questa distinzione si riferisce sia alla rapidità con la quale compare l'effetto che alla durata degli effetti postsinaptici. L'attivazione diretta dei canali ionici tramite i recettori ionotropici è per lo più questione di millisecondi in quanto comporta soltanto la modificazione di conformazione di un'unica macromolecola costituente del canale. Al contrario, le modificazioni indotte dai recettori metabotropici compaiono solo con lentezza (da qualche decina di millisecondi a secondi) ma durano assai più a lungo (da secondi a minuti) perché comportano l'intervento di una cascata di reazioni ciascuna delle quali richiede tempo.

Una seconda importante differenza è costituita dalle attività funzionali esercitate dai recettori delle due diverse classi. I canali attivati da ligandi si comportano come semplici interruttori. La loro funzione principale è quella di eccitare un neurone affinché dia origine ad un potenziale d'azione o lo inibisca affinché non lo generi. Poiché questi canali si aprono soltanto quando si legano ad un neurotrasmettitore presente nella fessura sinaptica, essi hanno un preciso campo d'azione sulla membrana postsinaptica. I canali attivati da ligandi, inoltre, non prendono parte alla genesi del potenziale di riposo né alla conduzione dei potenziali d'azione.

I recettori metabotropici, al contrario, data la loro facoltà di indurre la formazione di secondi messaggeri intracellulari facilmente diffusibili, sono in grado di agire su canali localizzati ovunque nella cellula: nel soma cellulare o nei dendriti, a livello degli assoni e perfino nelle terminazioni presinaptiche e nel cono di emergenza. Di conseguenza, i canali sui quali possono agire questi recettori ad azione indiretta appartengono ai tipi più svariati, dai canali passivi a quelli voltaggio-dipendenti che generano i potenziali d'azione e l'ingresso dei Ca^{2+} necessari per la liberazione dei neurotrasmettitori, fino ai canali attivati da ligandi. Una terza differenza è rappresentata dalla possibilità che questi recettori non *aumentino* soltanto la frequenza di apertura dei canali ma che possano anche *ridurla*.

D'altro canto, l'attività dei recettori metabotropici è di per sé così lenta da risultare normalmente insufficiente a provocare l'insorgenza di un potenziale d'azione nelle cellule. Di conseguenza, questi recettori non sono in grado di determinare la comparsa di comportamenti rapidi, come accade nel caso dei recettori attivati da ligandi. I recettori metabotropici, tuttavia, esercitano un'influenza profonda sulle proprietà elettrofisiologiche delle cellule e sono perciò in grado di indurre modifiche di rilievo del potenziale di riposo, della resistenza d'ingresso, delle costanti di tempo e di spazio, del livello di soglia, della durata e delle caratteristiche della frequenza di scarica dei potenziali d'azione. Pertanto, le attività dei recettori metabotropici vengono anche dette *attività sinaptiche modulatorie*.

Possiamo distinguere tre grandi classi di attività sinaptiche modulatorie a seconda della localizzazione cellulare dove si esercita la loro azione e della funzione dei canali ionici che vengono modulati (Figura 13.10):

1. modulazione della liberazione dei neurotrasmettitori tramite attività esercitate sui canali delle terminazioni presinaptiche;
2. modulazione dei potenziali sinaptici rapidi tramite modulazione dei canali attivati da ligandi;
3. modulazione dell'eccitabilità elettrica e delle proprietà di scarica dei neuroni tramite modulazione dei canali passivi e voltaggio-dipendenti del soma cellulare.

 ISBN 88-408-1256-3

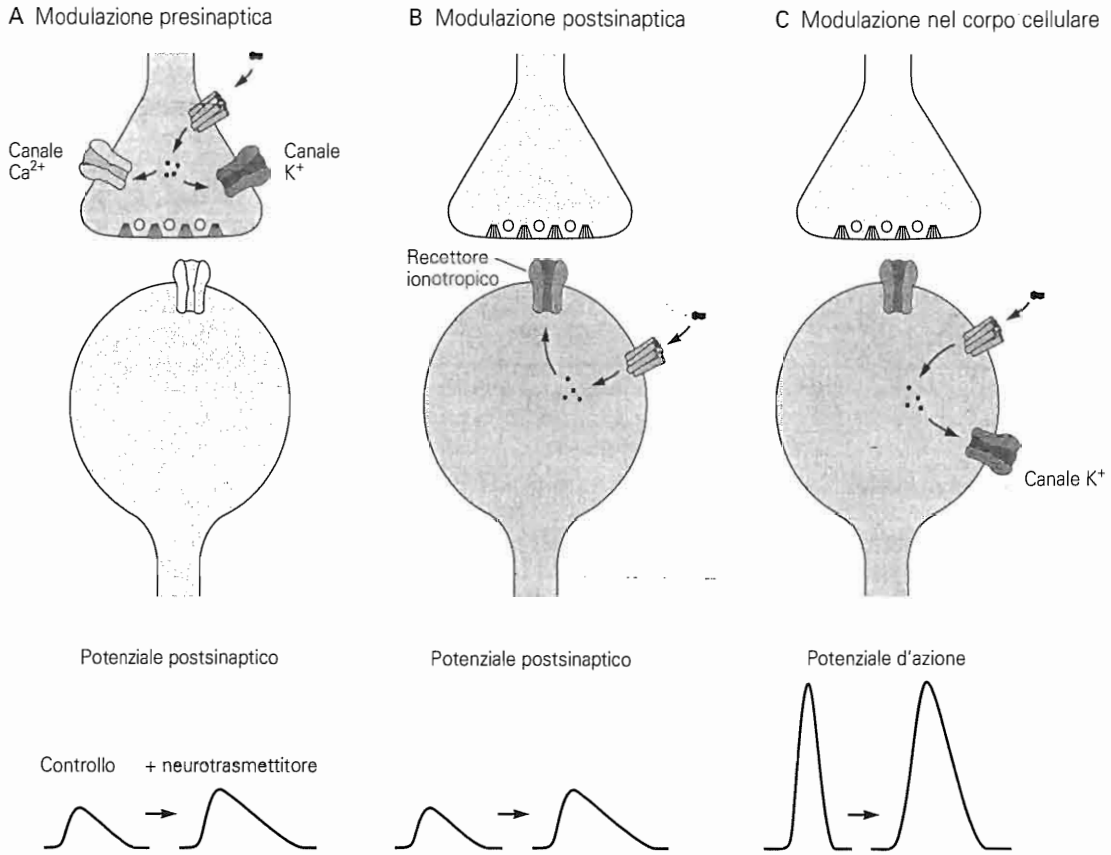


Figura 13.10 Le attività sinaptiche modulatorie legate ai sistemi di secondo messaggero possono aver luogo in tre sedi distinte.
A. A livello delle terminazioni presinaptiche, un'attività sinaptica può attivare secondi messaggeri in grado di modificare le proprietà di accesso dei canali ionici K^+ e Ca^{2+}. Tale attività regola l'efficienza della liberazione dei neurotrasmettitori e le dimensioni del potenziale postsinaptico.
B. A livello della membrana postsinaptica, un'attività sinaptica può attivare secondi messaggeri che modulano i recettori ionotropici modificando l'ampiezza dei potenziali postsinaptici rapidi.
C. A livello del soma cellulare, i secondi messaggeri possono agire sia sui canali passivi che su quelli voltaggio-dipendenti e modificare in tal modo diverse proprietà elettriche neuronali, quali la soglia, le costanti di spazio e di tempo e la durata dei potenziali d'azione.

La differenza fra le azioni dirette ed indirette esercitate dai neurotrasmettitori può venir esemplificata al meglio dalla trasmissione colinergica che ha luogo nei neuroni dei gangli del sistema nervoso autonomo. La stimolazione delle afferenze presinaptiche libera ACh che determina la comparsa di un potenziale postsinaptico eccitatorio rapido (EPSP) nel neurone postsinaptico, legandosi ai recettori ionotropici nicotinici per l'ACh ed attivandoli. Tale EPSP rapido è quindi seguito da un EPSP lento che compare dopo circa 100 ms e che persiste per parecchi secondi (Figura 13.11). L'EPSP lento è dovuto alla stimolazione dei recettori metabotropici muscarinici per l'ACh.

Il recettore muscarinico per l'ACh, insieme al recettore nicotinico, è uno dei due tipi fondamentali di recettori ACh. I recettori nicotinici dei neuroni sono molto simili a quelli del muscolo che abbiamo imparato a conoscere nel Capitolo 11 e, analogamente a quelli, regolano direttamente l'accesso ad un canale ionico. I recettori muscarinici, al contrario, fanno parte dei recettori accoppiati a proteine G. David Brown e Paul Adams hanno dimostrato che l'azione dell'ACh nei gangli del sistema nervoso autonomo è dovuta all'attenuazione di una corrente K^+ che contribuisce a stabilire ed a mantenere costante il potenziale di riposo. Tale corrente è mediata da un canale K^+ voltaggio-dipendente ad attivazione lenta, detto anche canale K^+ di *tipo M* (o muscarino-sensibile) (Figura 13.11B). Questo canale si differenzia anche dagli altri canali K^+ a rettificazione ritardata per via della lentezza con cui interviene la sua attivazione; occorre infatti che sia trascorso un intervallo di tempo dell'ordine di diverse centinaia di millisecondi dall'inizio di una depolarizzazione, prima che i canali K^+ di tipo M abbiano ad aprirsi.

Mentre l'EPSP rapido prende origine dall'apertura di canali selettivi per gli Na^+ e i K^+, l'EPSP lento consegue alla chiusura dei canali K^+ di tipo M. Mano a mano che i canali M si chiudono, sempre minore sarà il flusso dei K^+ che lascia la cellula. Di conseguenza, il pur modesto flusso di Na^+ che penetra nella cellula attraverso i canali passivi finirà con il dare origine a una corrente entrante che depolarizzerà la membrana spingendola verso un nuovo valore di potenziale. Quale sarà l'entità di questa depolarizzazione? Una depolarizzazione della membrana a valori prossimi a quello del potenziale di riposo produce due effetti principali: diminuisce la forza motrice entrante che grava sugli Na^+ ed aumenta quella uscente che agisce sui K^+. La membrana, pertanto, si depolarizzerà fintanto che la diminuzione della conduttanza K^+ dovuta

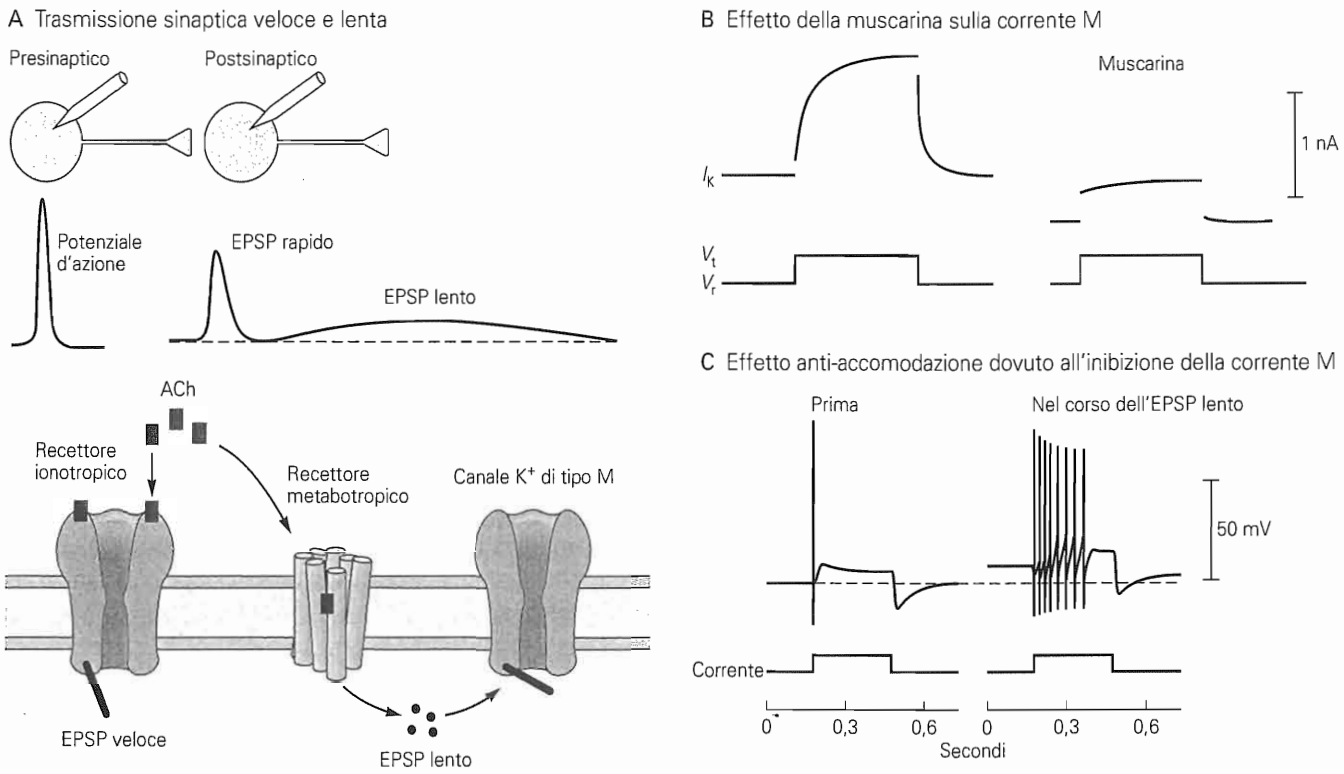


Figura 13.11 Nei neuroni dei gangli del sistema nervoso autonomo sono presenti sia meccanismi di trasmissione rapida che meccanismi di trasmissione lenta.
A. La liberazione di ACh in un neurone postsinaptico determina sia la comparsa di un EPSP rapido, dovuto all'attivazione di recettori ACh ionotropici nicotinici, che di un EPSP lento, dovuto all'attivazione di recettori ACh (muscarinici) accoppiati a proteine G. Non è stato ancora identificato il secondo messaggero responsabile dell'attività sinaptica lenta.
B. Registrazioni fatte con la tecnica del blocco del voltaggio hanno dimostrato che l'ACh riduce l'intensità di una corrente K^+ voltaggio-dipendente a lenta attivazione, dovuta ad un canale K^+ di tipo M. I tracciati della figura rappresentano la corrente di membrana (I_K) che si registra, in condizioni di blocco del voltaggio, in risposta a impulsi di corrente depolarizzante. La membrana veniva depolarizzata per un secondo al potenziale in esame (V_t), a partire da un potenziale di mantenimento (V_r). Le correnti venivano registrate in condizioni di controllo (a sinistra) e dopo applicazione di un agente muscarinico (a destra). Al potenziale di mantenimento, l'applicazione di muscarina determina una diminuzione della corrente K^+ uscente in quanto chiude i canali K^+ di tipo M che, a riposo, sono aperti (si noti lo spostamento di livello del tracciato basale della corrente). La chiusura dei canali K^+ di tipo M, inoltre, diminuisce anche l'intensità della corrente uscente, a lenta attivazione, che insorge in seguito alla depolarizzazione a gradino imposta.
C. In condizioni normali, nel corso di stimoli depolarizzanti protratti, l'attivazione del canale voltaggio-dipendente lento di tipo M tende a stabilizzare il potenziale di membrana vicino al potenziale di riposo. Al contrario, quando nel corso di un EPSP lento i canali di tipo M si chiudono in risposta ad un impulso protratto di corrente, la membrana scarica una raffica di potenziali d'azione e non presenta più il fenomeno dell'accomodazione.

alla chiusura dei canali di tipo M non sarà annullata dall'aumento della forza motrice uscente che agisce sui K^+ e dalla riduzione di quella entrante che sospinge gli Na^+ nella cellula. Verrà raggiunto, quindi, un nuovo valore di potenziale di riposo al quale la corrente uscente K^+ e quella entrante Na^+ saranno di nuovo in equilibrio.

Questa attività sinaptica modulatoria che comporta una chiusura di canali è in netto contrasto con l'attività dei recettori ionotropici nella quale i neurotrasmettitori agiscono sempre aumentando il numero dei canali aperti. Quali saranno dunque le proprietà peculiari di un EPSP lento dovuto a una diminuzione di conduttanza? Una conseguenza caratteristica di questo tipo di attività modulatoria è che la diminuzione della conduttanza della membrana a riposo, dovuta alla chiusura dei canali di tipo M, non aumenta soltanto l'eccitabilità della cellula per via della depolarizzazione che ne consegue, ma diminuisce altresì l'entità della corrente necessaria per determinare una certa depolarizzazione. Infatti, dalla legge di Ohm ($\Delta V = \Delta I / g_l$) sappiamo che quando la conduttanza di riposo g_l diminuisce diviene minore l'entità della corrente eccitatoria necessaria per portare a soglia una cellula. In determinate circostanze, la diminuzione della corrente uscente può anche avere altre importanti conseguenze, come quella di contribuire a prolungare la durata delle raffiche dei potenziale d'azione (v. di seguito).

La diminuzione della corrente K^+ uscente che passa attraverso i canali di tipo M esercita, infatti, anche evidenti effetti sul processo di accomodazione dei neuroni verso stimoli depolarizzanti prolungati (Figura 13.11C). In risposta ad uno stimolo eccitatorio appena sopra soglia protratto nel tempo, le cellule gangliari scaricano rapidamente uno o due potenziali d'azione e poi si accomodano, cioè si adattano all'aumentata intensità degli stimoli e smettono di scaricare. Tuttavia, quando lo stesso stimolo eccitatorio prolungato cade sulla cellula nel corso di un EPSP lento mediato da canali K^+ di tipo M, la chiusura di questi canali fa sì che il neurone continui a ri-

 ISBN 88-408-1256-3

spondere con una raffica prolungata di impulsi (attività di *anti-accomodazione*).

Questo tipo di modulazione operata dall'ACh dimostra chiaramente che l'azione dei canali K^+ di tipo M non si limita alla stabilizzazione del potenziale di membrana, ma investe anche il controllo dell'eccitabilità del neurone. In assenza di ACh, l'apertura dei canali di tipo M si accentua in risposta a piccole depolarizzazioni intorno al valore del potenziale di riposo. Questa lenta apertura voltaggio-dipendente dei canali M giustifica le proprietà di rapida accomodazione che questi neuroni presentano in assenza di ACh. Infatti, per valori di potenziale vicini a quello di riposo, solo una piccola parte dei canali M è aperta. Una depolarizzazione prolungata inizialmente si dimostra in grado di depolarizzare la membrana al di là del valor soglia, e la cellula scarica quindi uno o due potenziali d'azione. Tuttavia, se l'eccitamento persiste, attiva lentamente la corrente di tipo M e tale attivazione genera un flusso di K^+ in uscita di intensità sufficiente per sopraffare la corrente depolarizzante che spinge la cellula a scaricare potenziali d'azione. Di conseguenza, la cellula tende a ripolarizzarsi verso il valore iniziale del potenziale di riposo e smette di scaricare o, come si dice, si accomoda. Un modo alternativo per spiegare questo effetto è quello di considerare che l'apertura dei canali di tipo M tende a ridurre la resistenza della membrana. In forza della legge di Ohm, una identica corrente stimolante produrrà ora una depolarizzazione minore e il potenziale di membrana tenderà a stabilizzarsi.

Le protein-chinasi AMPc-dipendenti possono chiudere canali K^+

Un interessante interrogativo che si pone è quello del meccanismo con cui i neurotrasmettitori che agiscono tramite recettori accoppiati con proteine G determinino la chiusura dei canali ionici. Una risposta a questo problema è stata ottenuta dallo studio delle attività sinaptiche mediate dall'AMPc, che furono le prime attività di secondo messaggero ad essere studiate e che sono, ancora oggi, le meglio conosciute a livello molecolare.

La stimolazione di alcuni interneuroni serotoninergici del ganglio addominale del mollusco marino *Aplysia* determina la comparsa di un EPSP lento nei neuroni sensitivi ad azione meccanocettiva. Questi neuroni scaricano una raffica di potenziali d'azione in risposta a stimoli tattili, mediando un riflesso di retrazione delle branchie tramite connessioni eccitatorie dirette con i motoneuroni che innervano le branchie stesse e il sifone dell'animale. La serotonina sensibilizza questo riflesso esaltando la risposta agli stimoli tattili (v. Capitolo 63). In questo caso, l'EPSP lento che compare nei neuroni sensitivi è mediato dalla liberazione di serotonina che agisce su recettori metabotropici determinando un aumento della concentrazione di AMPc nei neuroni sensitivi stessi (Figura 13.12). Analogamente a quanto abbiamo già visto a proposito dei neuroni del sistema nervoso autonomo, anche la risposta mediata dalla serotonina si associa ad una diminuzione della conduttanza di membrana dei neuroni sensitivi. Le analisi dei tracciati dell'attività di singoli canali hanno dimostrato che la serotonina agisce chiudendo un tipo particolare di canale passivo K^+ detto canale di tipo S (sensibile alla serotonina) (Figure 13.12 e 13.13). Allo stesso modo della modulazione colinergica del canale di tipo M, la chiusura dei canali di tipo S riduce la fuoriuscita passiva dei K^+ dalla cellula, depolarizzandola. Questi effetti della serotonina sono mediati dall'AMPc tramite l'attivazione della protein-chinasi AMPc-dipendente (PKA). Anche la semplice applicazione di preparazioni purificate della subunità catalitica della PKA alla superficie interna (citoplasmatica) di un tratto di membrana isolato comporta la chiusura dei canali di tipo S. Ciò ha indotto a ritenere che la regolazione di questo canale si effettui per fosforilazione diretta del canale stesso o di una proteina ad esso strettamente associata.

In alcuni casi in cui è stato possibile ottenere preparazioni biochimicamente purificate di canali ionici, è stato dimostrato che la regolazione dell'accesso dei canali dipende dalla loro fosforilazione diretta. Per esempio, nei neuroni e nelle cellule muscolari dei vertebrati, l'AMPc riduce l'intensità della corrente che passa attraverso i canali Na^+ voltaggio-dipendenti fosforilando direttamente il canale Na^+.

I metaboliti dell'acido arachidonico sono in grado di aprire gli stessi canali che vengono chiusi dall'AMPc

I canali K^+ di tipo S dei neuroni sensitivi di *Aplysia* che vengono chiusi dalla cascata di reazioni dell'AMPc attivata dalla serotonina vengono invece aperti dal neuropeptide Phe-Met-Arg-Phe-amide (FMRF-amide). La FMRF-amide, aumentando la probabilità che il canale di tipo S sia aperto, iperpolarizza la membrana cellulare e ne aumenta la conduttanza di riposo, elevando in tal modo la soglia necessaria per ottenere la scarica di un potenziale d'azione (Figura 13.14). Questi effetti della FMRF-amide sono dovuti all'attivazione di una proteina G che stimola la fosfolipasi A_2 determinando liberazione di acido arachidonico. Quest'ultimo viene quindi metabolizzato lungo la via della 12-lipossigenasi a 12-HPETE e ad altri prodotti posti più a valle lungo questa stessa via metabolica. Si ritiene che 12-HPETE (o uno dei suoi metaboliti) esercitino la propria azione direttamente sul canale, in quanto queste sostanze sono in grado di aumentare la frequenza di apertura del canale K^+ di tipo S in preparazioni di membrane isolate. I metaboliti della lipossigenasi non si limitano ad agire sui neuroni degli invertebrati. Nell'ippocampo dei mammiferi, il neuropeptide somatostatina inibisce i neuroni aumentando l'apertura dei canali K^+ di tipo M tramite la via della 5-lipossigenasi e dei leucotrieni da essa derivati.

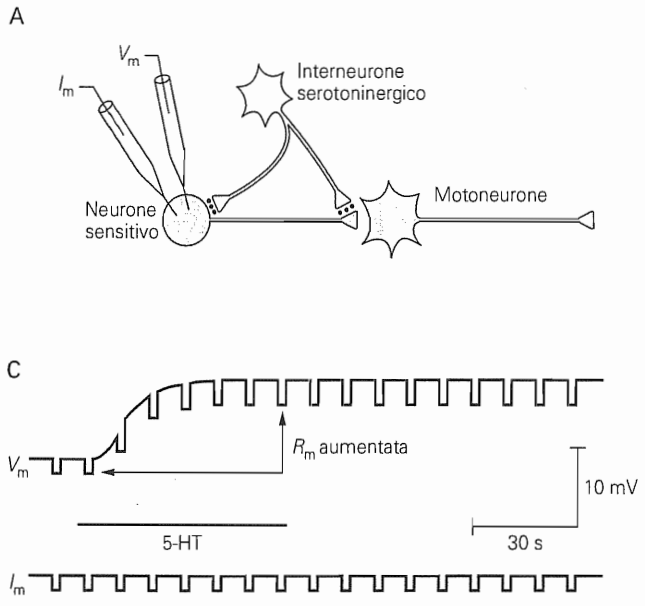
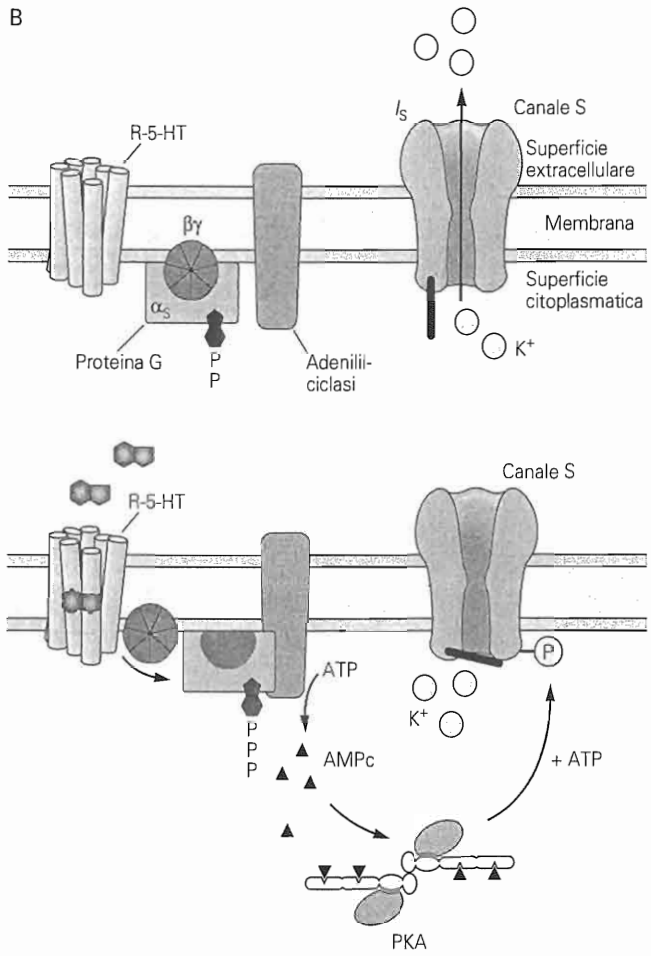


Figura 13.12 Nei neuroni sensitivi di *Aplysia* un'attività sinaptica lenta mediata dalla serotonina fa chiudere i canali K^+ di tipo S.
A. Un interneurone serotoninergico stabilisce contatti sinaptici con le terminazioni assonali e con il corpo cellulare di un neurone sensitivo di carattere meccanocettivo. Il neurone sensitivo stabilisce, a sua volta, connessioni sinaptiche glutammatergiche rapide con un motoneurone.
B. La serotonina si lega al recettore metabotropico (R-5-HT) che, tramite AMPc ed una protein-chinasi AMPc-dipendente (PKA), chiude i canali K^+ di tipo S (passivi) dei neuroni sensitivi.
C. L'applicazione di serotonina (5-HT) determina una depolarizzazione lenta del neurone sensitivo e una diminuzione della conduttanza della membrana a riposo (vale a dire, un aumento della resistenza di membrana) dovuta alla chiusura dei canali K^+ di tipo S. Il tracciato in alto rappresenta il potenziale di membrana del neurone sensitivo e quello in basso la corrente iniettata mediante un microelettrodo nel neurone sensitivo. Un breve impulso di corrente iperpolarizzante determina la comparsa di un breve potenziale iperpolarizzante. L'ampiezza della variazione di potenziale è in rapporto con la conduttanza di membrana secondo la legge di Ohm ($\Delta V = \Delta I_m / g_l$). La diminuzione della conduttanza di membrana aumenta l'ampiezza della variazione di potenziale.

Si dimostra in tal modo che neurotrasmettitori diversi, agendo tramite recettori diversi sullo stesso canale ionico, possono attivare vie alternative di secondo messaggero e regolare quindi in maniera antitetica l'attività di uno stesso canale ingenerando la comparsa di stati di eccitamento o di inibizione che si protraggono nel tempo. Come abbiamo visto nel caso della serotonina e della FMRF-amide a proposito dei neuroni sensitivi di *Aplysia*, le attività modulatrici dei diversi neurotrasmettitori si manifestano nei neuroni attraverso gli effetti indotti dalle particolari cascate di reazioni enzimatiche da essi messe in moto. Le interazioni esistenti fra queste diverse vie enzimatiche conferiscono ai neuroni una serie di proprietà molecolari che consentono loro di integrare finemente i diversi segnali biochimici che prendono inizio a livello delle sinapsi, analogamente a quanto fa il segmento iniziale dei neuroni integrando i diversi segnali elettrici che gli pervengono (v. a questo proposito la discussione che segue sulle interazioni fra le diverse vie di secondo messaggero).



Le proteine G sono in grado di modulare direttamente i canali ionici

In generale, i sistemi di secondo messaggero modificano l'attività dei canali ionici fosforilandone le proteine costitutive. Non è, tuttavia, questo l'unico modo con cui i recettori metabotropici possono modificare l'attività dei canali. Le proteine G possono agire direttamente sui canali, determinandone l'apertura o la chiusura, senza l'intervento di alcun secondo messaggero liberamente diffusibile o di una protein-chinasi (Figura 13.15).

L'attivazione dei recettori ACh muscarinici nel cuore e in taluni neuroni determina una iperpolarizzazione mediata dall'azione diretta di una proteina G che apre un canale K^+. L'attivazione muscarinica contribuisce al rallentamento del ritmo cardiaco ed è stata una delle prime attività modulatorie dei neurotrasmettitori che siano state descritte. Per molti anni, tuttavia, l'interpretazione di questo meccanismo sinaptico fu resa difficile dal fatto che esso sembrava presentare, ad un tempo, sia proprietà peculiari delle attività sinaptiche mediate direttamente da recettori ionotropici, che proprietà mediate indirettamente dai recettori metabotropici.

 ISBN 88-408-1256-3

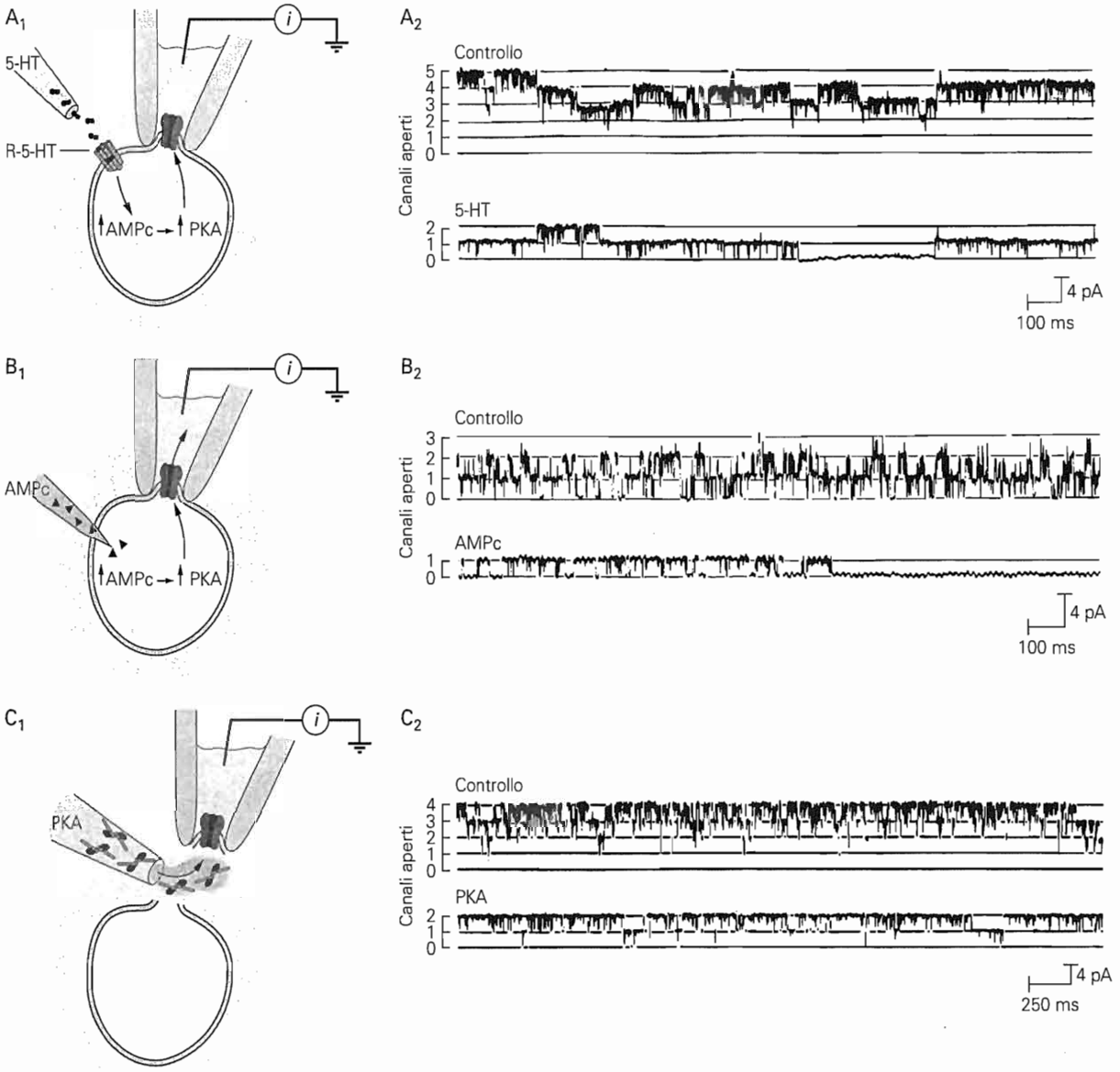


Figura 13.13 Registrazioni dell'attività del canale K^+ di tipo S in condizioni di patch-clamp.
A. L'applicazione di 5-HT nel bagno (1) fa chiudere tre dei cinque canali K^+ di tipo S che si dimostrano attivi in questa preparazione cellulare di patch-clamp. (2). I risultati dell'esperimento implicano la presenza di un messaggero solubile in quanto la serotonina applicata nella soluzione esterna in cui è immersa la cellula non ha accesso diretto ai canali di tipo S sottostanti la pipetta di registrazione. I numeri che compaiono a sinistra dei tracciati indicano il numero dei canali aperti ad ogni istante. Ogni apertura di un canale si manifesta come un impulso di corrente uscente (positiva).
B. L'iniezione di AMPc nel neurone sensitivo mediante un microelettrodo determina la chiusura di tre dei cinque canali di tipo S attivi in questa preparazione di patch-clamp.
C. L'applicazione di subunità catalitiche purificate della protein-chinasi AMPc-dipendente (PKA) sulla superficie interna (citoplasmatica) della membrana induce la chiusura di due dei quattro canali di tipo S che sono attivi nel lembo di membrana isolato di questa preparazione. In questo esperimento era anche presente ATP per assicurare alla preparazione una sorgente di fosfati ad alta energia.

Lo studio dell'andamento temporale dell'attivazione muscarinica delle correnti K^+ ha permesso di rilevare che per l'attivazione completa di questa corrente è necessario un ritardo sinaptico dell'ordine di più di cento millisecondi. Questo ritardo appare assai lungo, se paragonato con quello caratteristico dell'azione dei neurotrasmettitori ad azione ionotropica diretta, mentre risulta molto più breve di quello necessario per la comparsa degli effetti mediati dalle protein-chinasi, che possono richiedere anche tempi dell'ordine dei secondi. D'altra parte, i risultati ottenuti mediante la tecnica del patch-clamp hanno dimostrato che l'ACh attiva i canali K^+ senza l'intervento di un secondo messaggero diffusibile (Figura 13.15C), mentre altre ricerche hanno indicato chiaramente che l'azione dei recettori dell'ACh richiede l'attivazione di una proteina G. Per conciliare questi risultati discordanti, Paul Pfeffinger, Bertil Hille e collaboratori hanno emesso l'ipotesi che l'ACh possa agire tramite una proteina G direttamente accoppiata al canale K^+, in modo tale che sia direttamente il canale a fungere da effettore della proteina G. David Clapam e collaboratori furono infine in grado di dimostrare la correttezza di questa ipotesi median-

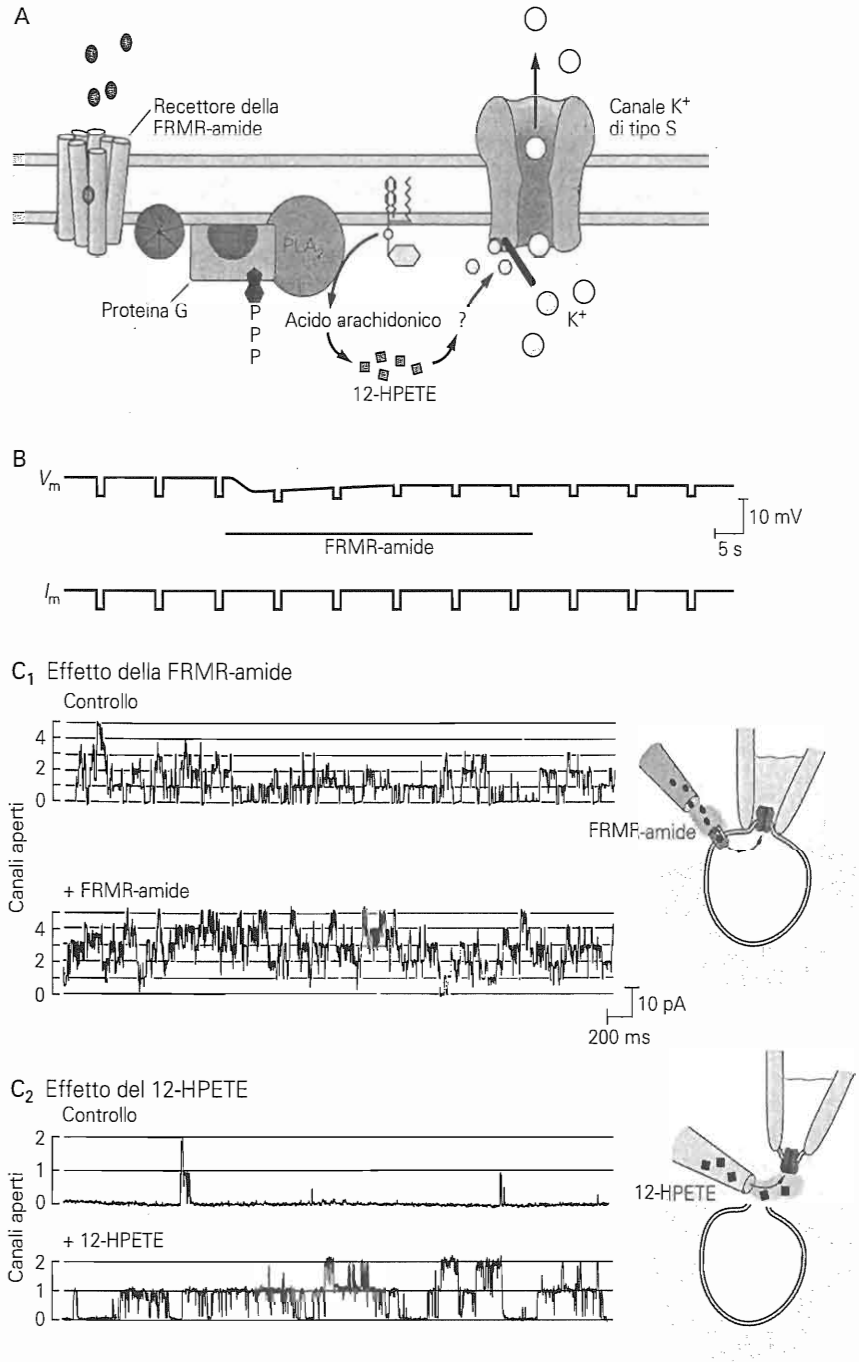


Figura 13.14 Il canale K^+ di tipo S, chiuso dalla serotonina, vien fatto aprire da un'attività sinaptica lenta mediata da FMRF-amide.
A. Nei neuroni sensitivi di *Aplysia*, il neuropeptide FMRF-amide fa aprire i canali K^+ di tipo S tramite la via dell'acido arachidonico (che, in questo caso, interessa il metabolita 12-HPETE).
B. Dopo applicazione di FMRF-amide il potenziale di riposo dei neuroni sensitivi si iperpolarizza lentamente mentre la conduttanza della membrana aumenta. Quest'ultimo effetto è dimostrato dalla diminuzione di ampiezza dei potenziali (V_m) che conseguono a una serie di impulsi iperpolarizzanti di corrente (I_m) erogati tramite un microeletrodo.
C. Registrazioni in condizioni di patch-clamp dell'attività di canali K^+ di tipo S e loro modulazione da parte della FMRF-amide.
1. L'applicazione di FMRF-amide nel bagno aumenta la frequenza di apertura dei canali di tipo S in preparazioni cellulari di patch-clamp.
2. Anche l'applicazione di 12-HPETE al bagno aumenta l'apertura dei canali di tipo S in lembi isolati di membrana in condizioni di patch-clamp "outside-out". Sia la FMRF-amide che il 12-HPETE aumentano la percentuale del tempo durante il quale i singoli canali restano aperti senza aumentare il numero totale dei canali attivi della membrana.

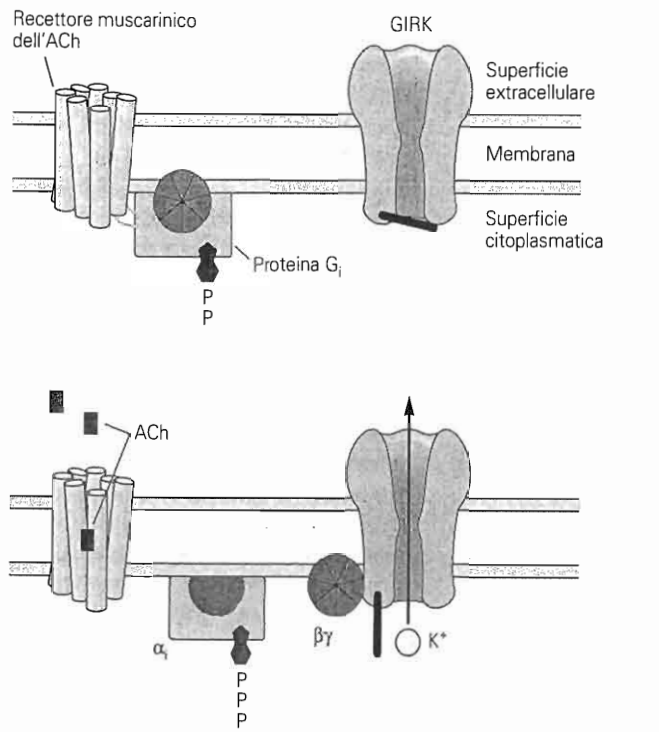
te l'impiego di proteine G purificate. Da notare che, al contrario di ciò che normalmente si osserva, l'attività muscarinica non è mediata dalla subunità α ma dal complesso βγ della proteina G (v. Figura 13.15A).

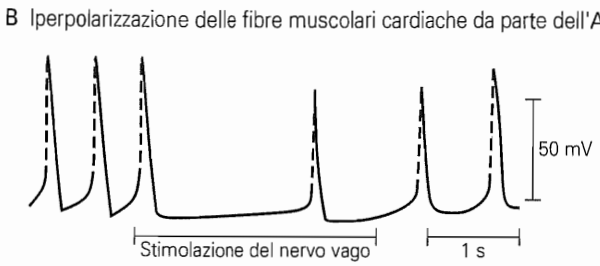
Il canale K^+ attivato dall'ACh vien detto GIRK (canale K^+ a rettificazione entrante, regolato da proteina G). Si tratta di un membro della famiglia dei canali che presentano una "rettificazione entrante" in quanto lasciano passare facilmente le correnti che tendono a entrare nella cellula mentre presentano una resistenza elevata verso le correnti uscenti. Come altri membri di questa famiglia, questi canali assomigliano a una versione mozza dei canali K^+ voltaggio-dipendenti, in quanto posseggono due domini intrinseci alla membrana connessi da un'ansa analoga al dominio P dei canali voltaggio-dipendenti (v. Figura 9.14). Sembra che le subunità βγ agiscano legandosi direttamente ai tratti citoplasmatici della proteina del canale GIRK.

Le diverse vie controllate da secondi messaggeri hanno interazioni reciproche

La modulazione metabotropica delle attività sinaptiche, sia quella esercitata direttamente dalle proteine G che quella mediata indirettamente dalle diverse vie di secondo messaggero, viene ulteriormente arricchita dalla presenza di numerose interazioni fra le diverse vie che abbiamo descritto. Tali interazioni possono assumere le forme più diverse: può trattarsi di attività parallele, o di attività convergenti o addirittura di attività antagoniste. Le possibilità di interazione (talvolta indicate anche come

 ISBN 88-408-1256-3





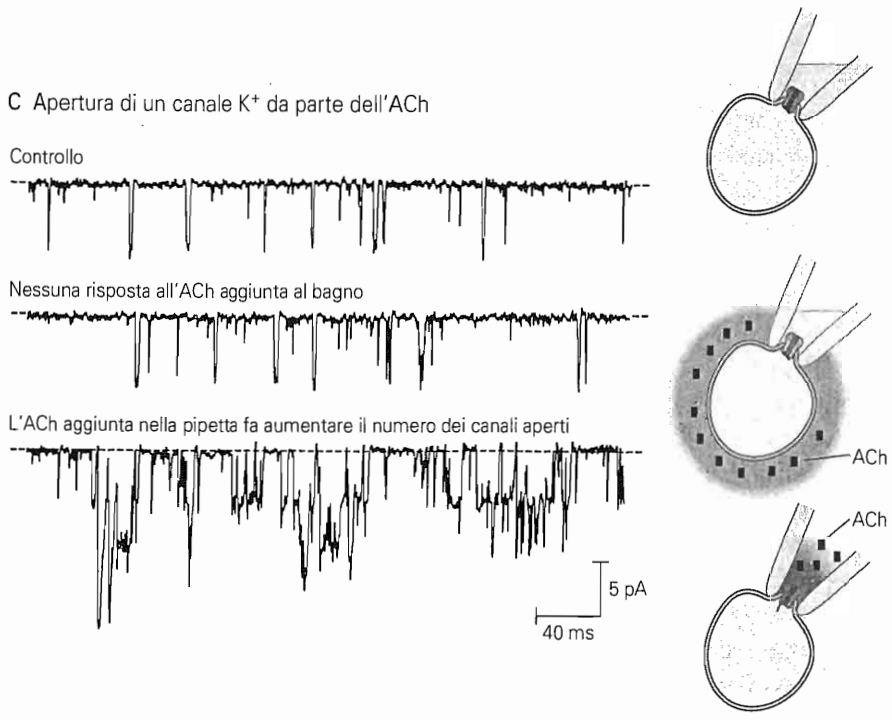


Figura 13.15 Le proteine G sono in grado di aprire direttamente i canali ionici senza l'intervento di secondi messaggeri.
A. Il canale K^+ a rettificazione entrante accoppiato a una proteina G (GIRK) viene attivato dall'ACh tramite un recettore muscarinico. La proteina G non è accoppiata ad un effettore che determina la comparsa di un secondo messaggero ma, al contrario, agisce direttamente sul canale ionico. Si ritiene che le subunità βγ della proteina G si leghino a una regione del canale situata nel dominio citoplasmatico del canale stesso determinandone l'apertura.
B. L'acetilcolina, agendo a livello di recettori metabotropici muscarinici, iperpolarizza le cellule del muscolo cardiaco attivando i canali GIRK. Tale attivazione determina il rallentamento del ritmo cardiaco.
C. La registrazione dell'attività di tre canali ionici GIRK dimostra che per la loro attivazione non è necessario un secondo messaggero liberamente diffusibile. L'applicazione di ACh nella soluzione del bagno (all'esterno della pipetta) non è in grado di attivare i canali presenti nel lembo di membrana sottostante la pipetta (v. il tracciato centrale). Per attivare il canale, l'ACh deve essere presente nella pipetta del patch (tracciato in basso). (In questo esperimento la micropipetta del patch conteneva elevate concentrazioni di K^+; in tal modo l'apertura dei canali K^+ determina la comparsa di una corrente entrante che nei tracciati appare come una deflessione verso il basso).

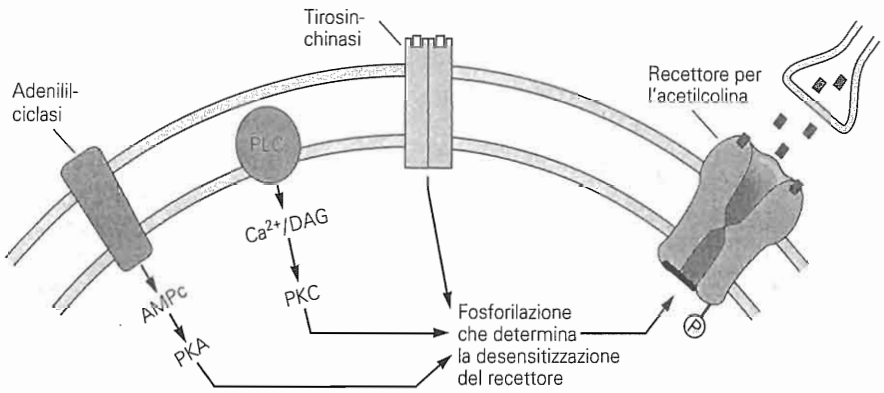


Figura 13.16 L'attivazione della cascata enzimatica dell'AMPc effettuata tramite recettori metabotropici diversi può determinare la fosforilazione di un altro recettore come quello ionotropico dell'ACh. La fosforilazione innesca un processo chiamato di desensitizzazione, in virtù del quale il recettore ACh risponde meno efficacemente all'ACh stessa. Anche l'attivazione della protein-chinasi C (PKC) e quella di una tirosin-chinasi possono portare alla fosforilazione del recettore ACh. (Modificata, da Huganir e Greengard, 1990.)

scambi incrociati di informazioni) possono aver luogo a livello di tutti i passaggi metabolici comuni alle diverse vie. Si può avere convergenza, per esempio, là dove diverse vie fosforilano identici substrati, siano essi canali o recettori, enzimi o proteine del citoscheletro.

È esemplare, in questo senso, la modulazione del recettore nicotinico per l'ACh. Molti recettori dei neurotrasmettitori presentano una proprietà, detta *desensitizzazione*, che consiste nella progressiva inattivazione del recettore dovuta ad una presenza persistente del neurotrasmettitore. Per esempio, nel corso di una applicazione continuata di ACh, la corrente che attraversa i canali-recettori nicotinici per l'ACh si riduce drasticamente entro pochi secondi. Anche se il meccanismo di questa desensitizzazione non è ancora interamente noto, si osserva, tuttavia, che la sua velocità può venir modulata da diverse vie di secondo messaggero tramite l'attivazione di una serie di protein-chinasi diverse che fosforilano il recettore nicotinico per l'ACh in siti distinti (Figura 13.16).

Richard Hunagir, Paul Greengard e collaboratori hanno dimostrato che il recettore nicotinico per l'ACh può fungere da substrato sia per la PKA che per la PKC e la tirosin-chinasi. La PKA fosforila le subunità γ e δ del recettore nicotinico per l'ACh. La PKC fosforila le subunità α e β mentre la tirosin-chinasi fosforila le subunità β, γ e δ. In totale, queste tre protein-chinasi sono in grado di fosforilare il recettore ACh in sette siti diversi, tutti localizzati a livello dell'ansa citoplasmatica principale di ciascuna subunità. Non sappiamo se tutte queste fosforilazioni hanno implicazioni funzionali ma è certo che la fosforilazione AMPc-dipendente delle subunità γ e δ e tutte le fosforilazioni che hanno luogo a livello dei residui della tirosina aumentano la velocità con cui il recettore si desensitizza in presenza di ACh.

Altri tipi di interferenze incrociate sono dovute ad attività modulatorie di tipo antagonista nelle quali gli effetti di una certa via metabolica ostacolano o invertono addirittura l'azione esercitata da vie diverse. Un tipico esempio di modulazione antagonista è rappresentato dall'attività dei neurotrasmettitori che attivano la proteina G_i inibendo in tal modo la produzione di AMPc determinata da altri neurotrasmettitori che attivano invece la proteina G_s. Abbiamo già incontrato un altro tipo di modulazione antagonista quando abbiamo parlato dell'apertura del canale K^+ di tipo S che viene esaltata dalla FMRF-amide (che agisce tramite la via della 12-lipossigenasi), mentre viene inibita dalla serotonina (che agisce via AMPc). Prenderemo ora in esame un terzo tipo di interferenza antagonista che comporta la regolazione della defosforilazione di una proteina da parte di Ca^{2+} che fungono da secondi messaggeri.

Le fosfoprotein-fosfatasi controllano i livelli di fosforilazione

Le attività sinaptiche mediate dai processi di fosforilazione hanno termine per azione di un gruppo di enzimi, detti fosfoprotein-fosfatasi, che staccano un gruppo fosforico dai substrati dando origine a fosfato inorganico (Figura 13.17). Un gruppo di fosfatasi, dette serin-treoninfosfatasi, defosforila le proteine a livello dei residui di serina o di treonina ed è pertanto in grado di invertire le attività sinaptiche dipendenti dalla PKA, dalla PKC e dalla Ca^{2+}/calmodulino-chinasi. Un secondo gruppo di fosfatasi è rappresentato dalle fosfo-tirosinfosfatasi e defosforila le proteine a livello dei residui di tirosina.

All'inizio, si riteneva che le attività dei neurotrasmettitori fossero dovute principalmente all'attivazione delle protein-chinasi mentre si pensava che le fosfoprotein-fosfatasi fossero enzimi ancillari non sottoposti ad alcuna regolazione. Sappiamo invece attualmente che numerose fosfatasi sono sottoposte a rigorosi processi di regolazione. Una delle principali serin-treoninfosfatasi cellulari, la fosfatasi-1, è sottoposta al controllo di una proteina regolatrice detta inibitore-1 (Figura 13.17). L'inibitore-1 si lega alla fosfatasi-1 e ne inibisce l'attività. Ciò accade, tuttavia, solo dopo che l'inibitore-1 stesso sia stato fosforilato dalla PKA. Un aumento dell'AMPc, perciò, mentre da un lato aumenta la velocità con cui i substrati vengono fosforilati, per via dell'attivazione della PKA, diminuisce dall'altro i processi di defosforilazione come conseguenza dell'inibizione dell'attività della fosfatasi-1 (che interviene in seguito alla fosforilazione dell'inibitore-1). Tutto ciò arricchisce le cellule di un meccanismo a feed-back positivo teso al controllo dei livelli cellulari di fosforilazione.

 ISBN 88-408-1256-3

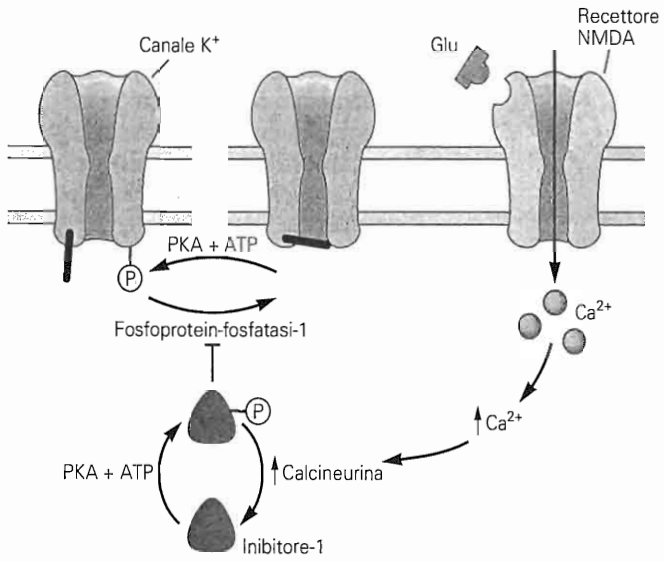


Figura 13.17 L'azione delle protein-chinasi termina per l'intervento delle fosfoprotein-fosfatasi. La velocità di fosforilazione e defosforilazione dei substrati viene controllata rispettivamente dalle protein-chinasi e dalle fosfoprotein-fosfatasi. L'efficienza e la durata della fosforilazione viene regolata inibendo l'attività delle fosfatasi tramite un fattore proteico detto inibitore-1. La fosforilazione dell'inibitore-1 da parte della protein-chinasi AMPc-dipendente (PKA) riduce l'attività della fosfoprotein-fosfatasi-1. Il grado di fosforilazione dell'inibitore-1 viene, a sua volta, controllato dalla calcineurina, che è una fosfatasi, attivata da Ca^{2+}, che defosforila l'inibitore-1 in presenza di Ca^{2+} e di calmodulina. Il calcio entra probabilmente nelle cellule per attivazione dei recettori di tipo NMDA del glutammato. (Modificata, da Halpain e collaboratori, 1990.)

Un ulteriore meccanismo di regolazione è rappresentato dalla calcineurina, che è un'altra serin-treoninfosfatasi. La calcineurina, quando viene attivata dal complesso Ca^{2+}/calmodulina, defosforila l'inibitore-1 (rendendolo inattivo). Tale complesso sistema consente una serie di interazioni assai efficaci che legano l'ingresso di Ca^{2+} nelle cellule con i processi di fosforilazione proteica. Per esempio, nei neuroni dopaminergici dei gangli della base, la dopamina (che agisce tramite i recettori metabotropici D1) attiva la PKA che, a sua volta, fosforila l'inibitore-1 (che in queste cellule vien detto DARPP-32). L'inibizione della fosfatasi-1 che ne consegue mette capo ad una esaltazione dei processi di fosforilazione che hanno luogo in questi neuroni. In queste cellule, la stimolazione dell'attività fosfatasica riprende vigore quando la calcineurina, attivata dall'ingresso di Ca^{2+} attraverso i recettori tipo NMDA del glutammato, inizia a defosforilare l'inibitore-1.

Come vedremo in seguito (Capitolo 63), si ritiene che una simile cascata di reazioni enzimatiche sia alla base dei meccanismi di depressione a lungo termine che hanno luogo a livello dell'ippocampo. In questo caso, l'ingresso di Ca^{2+} tramite i recettori di tipo NMDA attiva la calcineurina; e questa, a sua volta, defosforila l'inibitore-1 aumentando in tal modo l'attività della fosfatasi-1 e riducendo, in definitiva, il grado di fosforilazione dei substrati nei neuroni ippocampali.

I secondi messaggeri possono conferire alla trasmissione sinaptica conseguenze di lunga durata

Abbiamo preso in esame finora due tipi di attività sinaptiche mediate da interventi di sostanze chimiche: nel primo tipo i neurotrasmettitori agiscono direttamente sui recettori postsinaptici producendo azioni sinaptiche dirette della durata di qualche millisecondo. Nel secondo tipo i neurotrasmettitori agiscono tramite l'intervento di secondi messaggeri che comportano modificazioni strutturali dei canali ionici e di altri substrati proteici e determinano la comparsa di attività sinaptiche lente che durano secondi o addirittura minuti.

Esiste inoltre un terzo tipo di attività sinaptica nella quale neurotrasmettitori che agiscono per il tramite di secondi messaggeri fosforilano proteine che regolano i processi di trascrizione modificando in tal modo l'espressione genica (Figura 13.18). In tal modo, le protein-chinasi attivate dai secondi messaggeri non producono soltanto la modificazione di proteine preesistenti, ma possono indurre anche la sintesi di nuove proteine modificando l'espressione genica. Questo terzo tipo di attività sinaptica può innescare una serie di modificazioni che possono durare giorni o anche più. È molto probabile che queste variazioni a lungo termine rivestano grande importanza nei processi di sviluppo neuronale e per la memoria a lungo termine.

Infine, i neurotrasmettitori possono anche stimolare tramite secondi messaggeri la sintesi proteica in spine dendritiche specifiche di particolari neuroni postsinaptici. Si ritiene oggi che meccanismi questo tipo contribuiscano a indurre modificazioni sinaptiche specifiche e di lunga durata.

Una visione d'insieme

Lo scambio di messaggi tra neuroni ha luogo attraverso l'interazione dei neurotrasmettitori con tre diverse classi di recettori. I recettori, a loro volta, determinano nelle cellule postsinaptiche la comparsa di effetti che differiscono radicalmente fra loro per i meccanismi biochimici che comportano, per la durata delle modificazioni che ne conseguono e per le funzioni fisiologiche sulle quali intervengono. L'attivazione dei recettori ionotropici apre direttamente canali ionici che costituiscono parte integrante della macromolecola del recettore stesso. Questi canali, il cui accesso è direttamente regolato dai neurotrasmettitori, producono attività sinaptiche rapide che, in generale, durano soltanto pochi millesecondi. Questa attività sinaptica rapida media la maggior parte delle attività motorie e delle elaborazioni percettive che hanno luogo nel sistema nervoso centrale.

Effetti assai più duraturi vengono invece prodotti dai neurotrasmettitori tramite l'attivazione di recettori accoppiati a proteine G ed ai recettori delle tirosin-chinasi. I recettori accoppiati alle proteine G sono costituiti da proteine intrinseche alle membrane, caratterizzate da sette

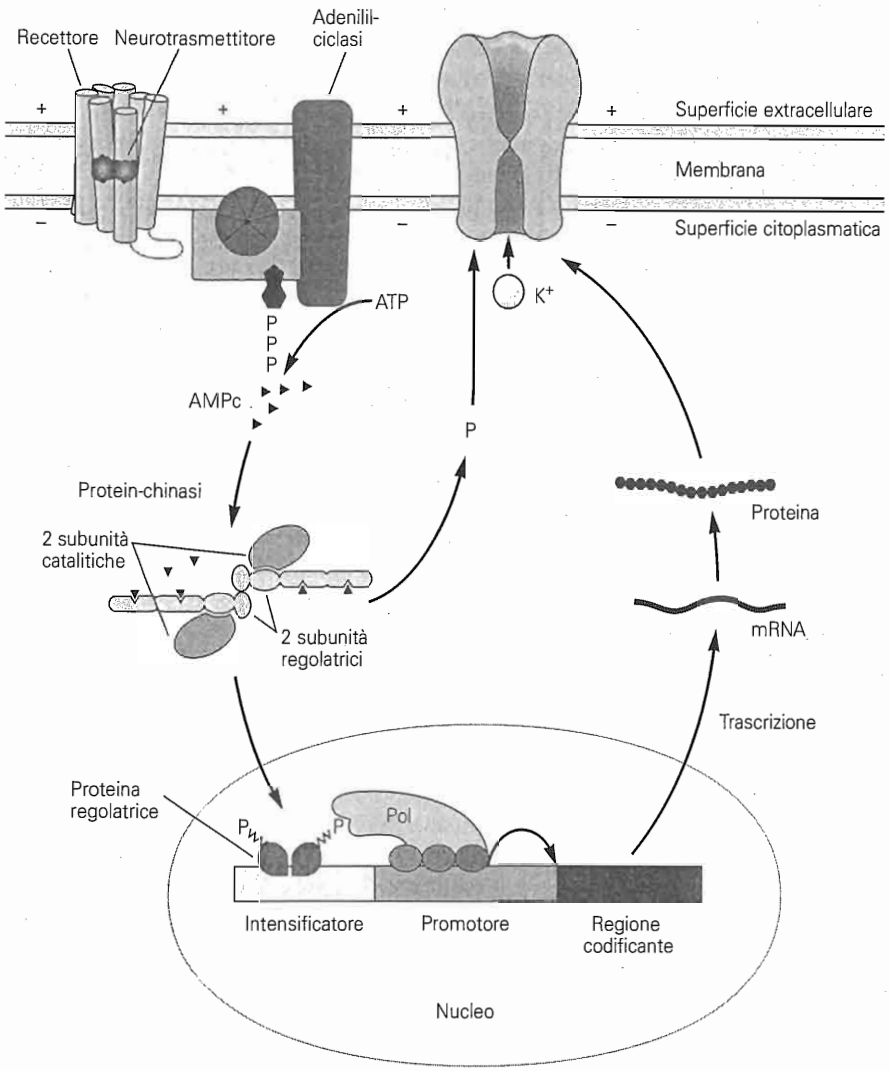


Figura 13.18 Ogni neurotrasmettitore può esercitare effetti a breve o a lungo termine sui canali ionici. Nell'esempio illustrato una sola esposizione al neurotrasmettitore attiva il sistema AMPc di secondo messaggero che, a sua volta, attiva la protein-chinasi AMPc-dipendente (PKA). La chinasi fosforila un canale K^+ producendo un potenziale sinaptico che modifica l'eccitabilità cellulare per qualche minuto. In seguito a ripetute attivazioni il neurotrasmettitore, agendo tramite PKA, induce la fosforilazione di una o più proteine regolatrici della trascrizione che attivano l'espressione genica. L'attivazione dei geni determina infine l'espressione di una proteina che prolunga la chiusura del canale e fa variare l'eccitabilità del neurone per giorni o settimane.

domini che attraversano da parte a parte le membrane stesse, e sono tutti membri di una stessa grande superfamiglia di geni. Tutti questi recettori agiscono tramite proteine leganti, associate a guanin-nucleotidi (proteine G), che possono attivare una cascata di reazioni enzimatiche di secondo messaggero o modificare direttamente l'attività dei canali ionici. Le principali vie di secondo messaggero comprendono quelle dell'AMPc e quelle dei prodotti di idrolisi dei fosfolipidi come l'IP_3, il diacilglicerolo e l'acido arachidonico.

Molte delle attività sinaptiche di secondo messaggero dipendono dall'attivazione di protein-chinasi che promuovono la fosforilazione di una grande varietà di proteine cellulari ivi comprese quelle di numerosi canali ionici la cui fosforilazione è in grado di farne variare le proprietà funzionali. Queste attività di secondo messaggero durano, in generale, tempi che possono variare da qualche secondo a diversi minuti. Esse non possono mediare pertanto comportamenti rapidi, ma servono piuttosto per modulare la forza e l'efficacia dei meccanismi rapidi di trasmissione sinaptica, regolando la liberazione dei neurotrasmettitori, la sensibilità dei recettori ionoforici o l'eccitabilità elettrica delle cellule postsinaptiche.

Le attività sinaptiche di questo tipo rivestono grande importanza in rapporto agli stati emozionali, agli sbalzi di umore, allo stato d'allerta ed a certe forme semplici di apprendimento e di memoria. Queste attività sinaptiche di secondo messaggero non si limitano ad aprire canali ionici, come accade nel caso dei recettori attivati direttamente dai neurotrasmettitori, ma sono anche in grado di chiudere canali ionici che sono normalmente aperti al potenziale di riposo, riducendo in tal modo la conduttanza delle membrane.

Gli effetti più duraturi della trasmissione sinaptica, infine, comportano modificazioni della trascrizione genica che possono persistere per giorni e settimane. Si ritiene che queste attività più persistenti nel tempo siano per lo più dovute all'intervento degli stessi tipi di recettori e delle stesse vie metaboliche di secondo messaggero che sono interessate nelle attività modulatorie di più breve periodo esercitate dai neurotrasmettitori. Esse richiedono tuttavia stimolazioni protratte ed un'azione assai più

 ISBN 88-408-1256-3

prolungata dei secondi messaggeri. Come vedremo nel Capitolo 63, un'attivazione dell'espressione genica indotta per via sinaptica è del tutto fondamentale per il mantenimento a lungo termine delle tracce mnemoniche.

Steven A. Siegelbaum
James H. Schwartz
Eric R. Kandel

LETTURE SCELTE

Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. 1996. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 7th ed. New York: Oxford Univ. Press.

Gilman AG. 1995. Nobel lecture. G proteins and regulation of adenylyl cyclase. Biosci Rep 15(2):65–97.

Hille B. 1994. Modulation of ion-channel function by G-protein-coupled receptors. Trends Neurosci 17:531–536.

Huganir RL, Greengard P. 1990. Regulation of neurotransmitter receptor desensitization by protein phosphorylation. Neuron 5:555–567.

Jessell TM, Kandel ER. 1993. Synaptic transmission: a bidirectional and self-modifiable form of cell-cell communication. Cell 72:1–30.

Levitan IB. 1994. Modulation of ion channels by protein phosphorylation and dephosphorylation. Annu Rev Physiol 56:193–212.

Levitan IB, Kaczmarek LK. 1987. *Neuromodulation: The Biochemical Control of Neuronal Excitability*. New York: Oxford Univ. Press.

Marrion NV. 1997. Control of M-current. Annu Rev Physiol 59:483–504.

Schwartz JH. 1991. Arachadonic acid metabolism: potential for diverse signalling within the same neuron. Biochem Soc Trans 19:387–390.

Schwartz JH. 1993. Cognitive kinases. Proc Natl Acad Sci U S A 90:8310–8313.

Siegelbaum SA, Tsien RW. 1983. Modulation of gated ion channels as a mode of neurotransmitter action. Trends Neurosci 6:307–313.

Strader CD, Fong TM, Tota MR, Underwood D, Dixon RA. 1994. Structure and function of G protein–coupled receptors. Annu Rev Biochem 63:101–132.

Wickman KD, Clapham DE. 1995. G-protein regulation of ion channels. Curr Opin Neurobiol 5(3):278–285.

BIBLIOGRAFIA

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. 1994. *Molecular Biology of the Cell*, 3rd ed. New York: Garland.

Belardetti F, Kandel ER, Siegelbaum SA. 1987. Neuronal inhibition by the peptide FMRFamide involves opening of S K^+ channels. Nature 325:153–156.

Brown D. 1988. M-currents: an update. Trends Neurosci 11:294–299.

Brown DA, Adams PR. 1980. Muscarinic suppression of a novel voltage-sensitive K^+ current in a vertebrate neurone. Nature 283:673–676.

Butter N, Siegelbaum SA, Volterra A. 1989. Direct modulation of *Aplysia* S-K channel by a 12-lipoxygenase metabolite of arachidonic acid. Nature 342:553–555.

Chain DG, Casadio A, Schacher S, Hedge AN, Valbrun M, Yamamoto N, Goldberg AL, Bartsch D, Kandel ER, Schwartz JH. 1999. Mechanisms for generating the autonomous cAMP-dependent protein kinase required for long-term facilitation in *Aplysia*. Neuron: 22:147–156.

Comb M, Hyman SE, Goodman HM. 1987. Mechanisms of trans-synaptic regulation of gene expression. Trends Neurosci 10:473–478.

Edelman AM, Blumenthal DK, Krebs EG. 1987. Protein serine/threonine kinases. Annu Rev Biochem 56:567–613.

Fantl WJ, Johnson DE, Williams LT. 1993. Signalling by receptor tyrosine kinases. Annu Rev Biochem 62:453–481.

Francis SH, Corbin JD. 1994. Structure and function of cyclic nucleotide–dependent protein kinases. Annu Rev Physiol 56:237–272.

Frielle T, Kobilka B, Dohlman H, Caron MG, Lefkowitz RJ. 1989. The β-adrenergic receptor and other receptors coupled to guanine nucleotide regulatory proteins. In: S Chien (ed). *Molecular Biology in Physiology*, pp. 79–91. New York: Raven.

Greenberg SM, Castellucci VF, Bayley H, Schwartz JH. 1987. A molecular mechanism for long-term sensitization in *Aplysia*. Nature 329:62–65

Halpain S, Girault JA, Greengard P. 1990. Activation of NMDA receptors induces dephosphorylation of DARPP-32 in rat striatal slices. Nature 343:369–372.

Hanson PI, Schulman H. 1992. Neuronal Ca^{2+}/calmodulin–dependent protein kinases. Annu Rev Biochem 61: 559–601.

Logothetis DE, Kurachi Y, Galper J, Neer EJ, Clapham DE. 1987. The βγ subunits of GTP-binding proteins activate the muscarinic K^+ channel in heart. Nature 325:321–326.

Majerus PW. 1992. Inositol phosphate biochemistry. Annu Rev Biochem 61:225–250.

Murphy RC, Fitzpatrick FA (eds). 1990. Arachidonate related lipid mediators. Methods Enzymol 187:1–683.

Needleman P, Turk J, Jakschik BA, Morrison AR, Lefkowith JB. 1986. Arachidonic acid metabolism. Annu Rev Biochem 55:69–102.

Pfaffinger PJ, Martin JM, Hunter DD, Nathanson NM, Hille B. 1985. GTP-binding proteins couple cardiac muscarinic receptors to a K channel. Nature 317:536–538.

Piomelli D, Volterra A, Dale N, Siegelbaum SA, Kandel ER, Schwartz JH, Belardetti F. 1987. Lipoxygenase metabolites of arachidonic acid as second messengers for presynaptic inhibition of *Aplysia* sensory cells. Nature 328:38–43.

Schwartz JH, Greenberg SM. 1987. Molecular mechanism for memory: second messenger-induced modifications of protein kinases in nerve cells. Ann Rev Neurosci 10:459–476.

Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff PB (eds). 1994. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*, 5th ed. New York: Raven-Press.

Siegelbaum SA, Camardo JS, Kandel ER. 1982. Serotonin and cyclic AMP close single K^+ channels in *Aplysia* sensory neurones. Nature 299:413–417.

Soejima M, Noma A. 1984. Mode of regulation of the ACh-sensitive K-channel by the muscarinic receptor in rabbit atrial cells. Pflugers Arch 400:424–431.

Steel, DJ, Tieman TL, Schwartz JH, Feinmark SJ. 1997. Identification of an 8-lipoxygenase pathway in neurons of *Aplysia*. J Biol Chem 272:18673–18681.

Tanaka C, Nishizuka Y. 1994. The protein kinase C family for neuronal signaling. Annu Rev Neurosci 17:551–567.

14 La liberazione dei neurotrasmettitori

- **La liberazione dei neurotrasmettitori è regolata dalla depolarizzazione delle terminazioni presinaptiche**
- **La liberazione dei neurotrasmettitori è innescata dall'ingresso di calcio**
- **I neurotrasmettitori vengono liberati in pacchetti unitari detti quanti**
- **I neurotrasmettitori sono custoditi e liberati da vescicole sinaptiche**
  - I neurotrasmettitori vengono liberati dalle vescicole sinaptiche per esocitosi
  - I meccanismi di esocitosi comportano la formazione di un poro di fusione
  - Le vescicole sinaptiche vengono riciclate
- **La liberazione dei neurotrasmettitori dalle vescicole sinaptiche richiede l'intervento di numerose proteine**
- **Le quantità di neurotrasmettitore che vengono liberate dipendono dalle quantità di calcio che entrano nella cellula nel corso del potenziale d'azione**
  - La concentrazione intracellulare del calcio libero viene regolata da meccanismi cellulari intrinseci
  - La concentrazione intracellulare del calcio libero viene regolata dalle sinapsi asso-assoniche presenti nelle terminazioni presinaptiche
- **Una visione d'insieme**

Si ritiene che alcune fra le più sofisticate attività cerebrali come la memoria e l'apprendimento siano in ultima analisi l'espressione di certe proprietà elementari delle sinapsi chimiche. La caratteristica che contraddistingue le sinapsi chimiche risiede nel fatto che i potenziali d'azione che invadono le terminazioni presinaptiche determinano la liberazione di messaggeri di natura chimica. Negli ultimi tre capitoli sono state esaminate le modalità con cui i recettori postsinaptici dei neurotrasmettitori controllano i canali ionici che generano i potenziali postsinaptici. Torniamo ora a considerare l'elemento presinaptico prendendo in esame il modo con cui gli eventi elettrici che insorgono nelle terminazioni presinaptiche sono accoppiati alla secrezione dei neurotrasmettitori. Nel prossimo capitolo passeremo infine in rassegna le proprietà chimiche dei neurotrasmettitori stessi.

La liberazione dei neurotrasmettitori è regolata dalla depolarizzazione delle terminazioni presinaptiche

In che modo l'arrivo di un potenziale d'azione nella terminazione presinaptica determina la liberazione di un neurotrasmettitore? L'importanza della depolarizzazione della membrana presinaptica fu messa in luce da Bernard Katz e Ricardo Miledi mediante una serie di esperimenti eseguiti sulla sinapsi gigante del Calamaro. Questa sinapsi è abbastanza grande da permettere l'inserimento di due elettrodi nella terminazione presinaptica (uno di stimolazione e uno di registrazione) e di un elettrodo nella cellula postsinaptica per registrare il potenziale sinaptico, come indice della liberazione del neurotrasmettitore.

In generale, la cellula presinaptica dà origine a un potenziale d'azione di 110 mV, che determina la liberazione di un neurotrasmettitore e genera la comparsa di un potenziale sinaptico di grande ampiezza nella cellula postsinaptica. I potenziali d'azione sono dovuti all'ingresso di Na^+ e alla fuoriuscita di K^+ attraverso i rispettivi canali voltaggio-dipendenti. Katz e Miledi osservarono che se si bloccano i canali Na^+ voltaggio-dipendenti con tetrodotossina, i potenziali d'azione presinaptici si riducono progressivamente d'ampiezza mano a mano che la tetrodotossina esercita il suo effetto bloccante su un numero sempre più elevato di canali Na^+. Anche l'ampiezza del potenziale postsinaptico si riduce progressivamente e, quando il blocco dei canali Na^+ diviene tale da ridurre l'ampiezza del potenziale d'azione presinaptico al di sotto di 40 mV, il potenziale postsinaptico scompare del tutto (Figura 14.1B). Ne consegue che la liberazione del neurotrasmettitore (valutato dall'ampiezza del potenziale

 ISBN 88-408-1256-3

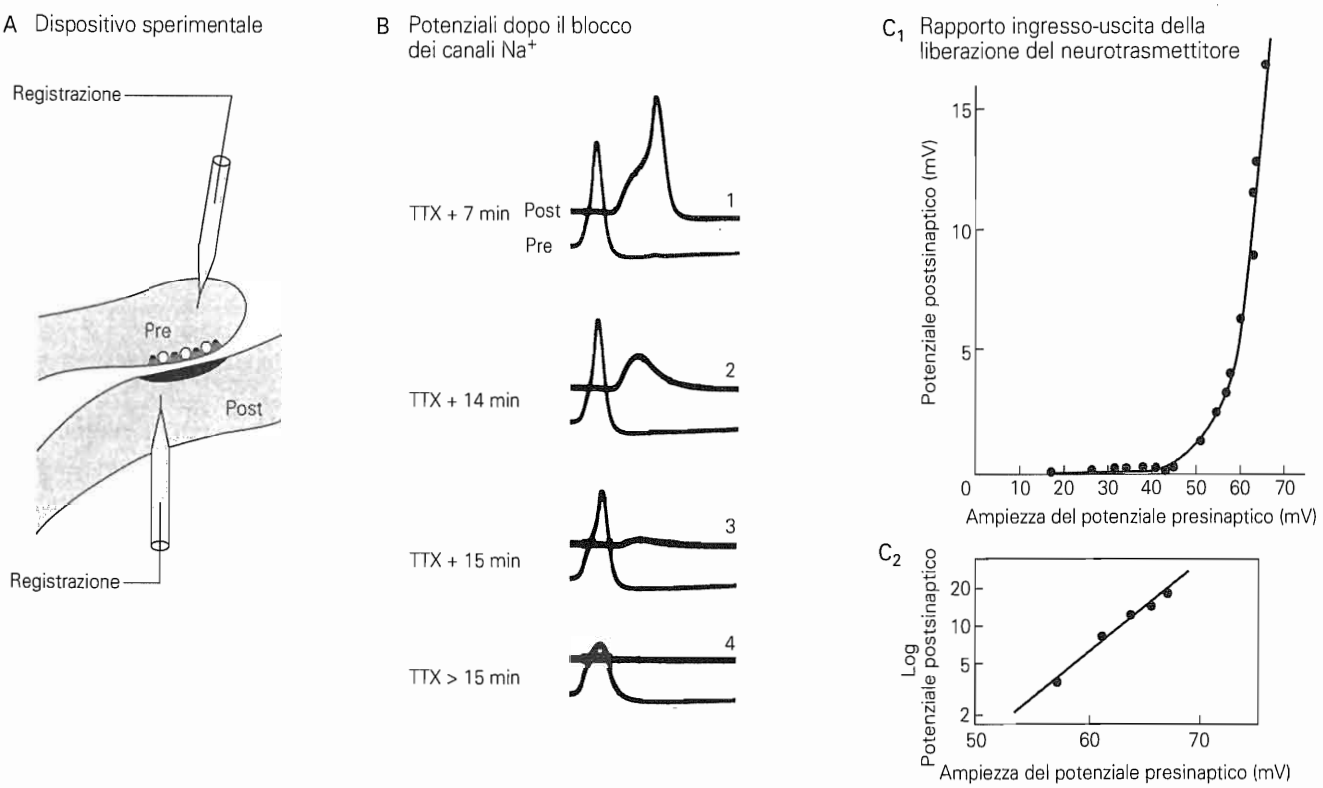


Figura 14.1 È possibile verificare il contributo dei canali Na^+ voltaggio-dipendenti alla liberazione dei neurotrasmettitori bloccando questi canali e misurando sia l'ampiezza del potenziale d'azione presinaptico che quella del potenziale postsinaptico che ne consegue. (Modificata, da Katz e Miledi, 1967a.)
A. Sia nella fibra pre- che in quella postsinaptica della sinapsi gigante del ganglio stellato del Calamaro vengono inseriti elettrodi di registrazione. B. Alla soluzione del bagno viene aggiunta tetrodotossina (TTX) per bloccare i canali Na^+ voltaggio-dipendenti. Sia l'ampiezza del potenziale d'azione presinaptico che quella del potenziale postsinaptico diminuiscono gradualmente. Dopo 7 min il potenziale d'azione presinaptico è ancora in grado di determinare l'insorgenza di un potenziale sinaptico sopra soglia che innesca un potenziale d'azione nella cellula postsinaptica (1). Dopo 14-15 min il potenziale d'azione presinaptico si riduce gradualmente e dà origine a potenziali sinaptici di ampiezza progressivamente minore (2 e 3). Quando il potenziale d'azione presinaptico è ridotto a circa 40 mV o meno, non è più in grado di far insorgere un potenziale sinaptico (4). C. È possibile ottenere una curva indicativa di ingresso-uscita dell'andamento della liberazione del neurotrasmettitore osservando la dipendenza dell'ampiezza del potenziale sinaptico da quella del potenziale d'azione presinaptico. Tale relazione viene ottenuta stimolando il nervo presinaptico mentre i canali Na^+ vengono progressivamente bloccati. 1. Per ottenere l'insorgenza di un potenziale sinaptico è necessaria una depolarizzazione di almeno 40 mV. Oltre questo livello di soglia l'ampiezza del potenziale sinaptico cresce con un andamento molto ripido per piccole variazioni dell'ampiezza del potenziale presinaptico. 2. Come si può osservare dai dati riportati in scala semilogaritmica, la relazione di ingresso-uscita fra il potenziale presinaptico e il potenziale postsinaptico è di tipo logaritmico; un aumento di 10 mV del potenziale d'azione presinaptico fa aumentare di 10 volte l'ampiezza del potenziale postsinaptico.

postsinaptico) appare strettamente dipendente dall'entità della depolarizzazione presinaptica.

Con quale meccanismo la depolarizzazione della membrana induce la liberazione del neurotrasmettitore? Una possibilità suggerita dagli esperimenti sopra citati indicherebbe l'ingresso di Na^+ come un fattore di primaria importanza. Tuttavia Katz e Miledi furono in grado di dimostrare che l'ingresso di Na^+ non è indispensabile. Mentre i canali Na^+ erano ancora del tutto bloccati dalla tetrodotossina, Katz e Miledi depolarizzarono direttamente la terminazione presinaptica facendovi passare una corrente depolarizzante mediante il secondo elettrodo intracellulare. In queste condizioni, quando la terminazione viene depolarizzata più di 40 mV al di sopra del potenziale di riposo, si ottiene un aumento progressivo della quantità di neurotrasmettitore liberato (stimato dalla comparsa e dall'ampiezza del potenziale postsinaptico). Nell'ambito delle depolarizzazioni entro le quali viene liberato il neurotrasmettitore (40-70 mV sopra il livello di riposo), una depolarizzazione di 10 mV determina un aumento di 10 volte della quantità di neurotrasmettitore liberato. Pertanto la terminazione presinaptica è in grado di liberare neurotrasmettitore anche in assenza di ingresso di Na^+. L'ingresso di Na^+ è importante solo in quanto depolarizza la membrana in misura sufficiente perché la liberazione del neurotrasmettitore abbia luogo.

Potrebbe allora essere la fuoriuscita dei K^+ evocata dalla variazione di voltaggio, nel corso del potenziale d'azione, responsabile della liberazione del neurotrasmettitore? Per valutare il contributo della fuoriuscita di K^+ alla liberazione del neurotrasmettitore Katz e Miledi bloccarono con tetraetilammonio i canali K^+ voltaggio-dipendenti mentre mantenevano bloccati con tetrodotossina anche canali Na^+ voltaggio-dipendenti. A questo punto Katz e Miledi fecero passare una corrente depolarizzante nella terminazione presinaptica ed osservarono che i potenziali postsinaptici erano di ampiezza normale, il che stava ad indicare che, anche nelle condizioni predet-

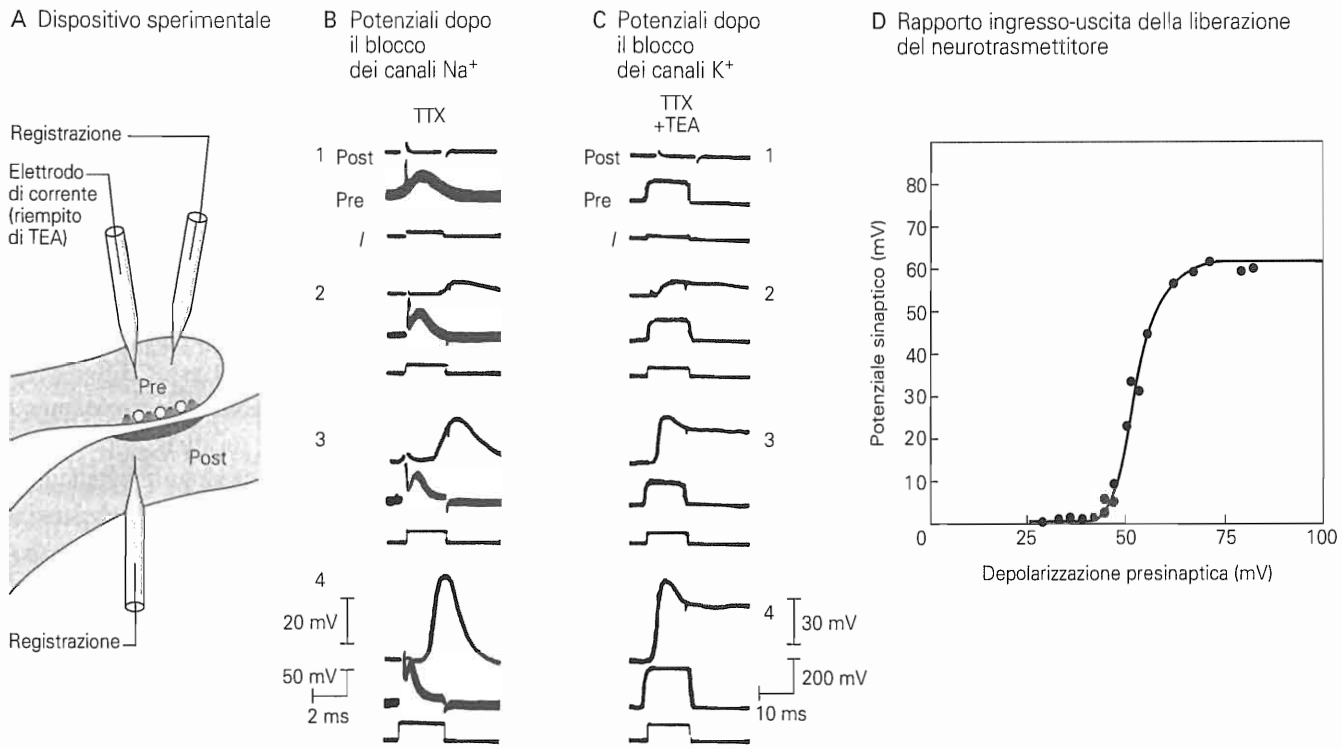


Figura 14.2 Il blocco dei canali Na^+ e K^+ voltaggio-dipendenti delle terminazioni presinaptiche modifica l'ampiezza e la durata del potenziale d'azione presinaptico e di quello postsinaptico che ne consegue, mentre la liberazione del neurotrasmettitore non si modifica. (Modificata, da Katz e Miledi, 1967a.)

A. Il dispositivo sperimentale è analogo a quella della Figura 14.1 con la sola differenza che nella cellula presinaptica è stato inserito un elettrodo di corrente (TEA = tetraetilammonio).

B. I canali Na^+ voltaggio-dipendenti sono stati bloccati aggiungendo tetrodotossina (TTX) alla soluzione del bagno. Ogni gruppo di tre tracciati rappresenta (dal basso verso l'alto): l'impulso di corrente iniettato nella cellula presinaptica (I), il potenziale che ne consegue nella terminazione presinaptica (Pre) e il potenziale postsinaptico che insorge nella cellula postsinaptica in seguito alla liberazione di neurotrasmettitore (Post). Applicando alla terminazione presinaptica impulsi di corrente progressivamente più intensi (2-4), si ottengono depolarizzazioni progressivamente maggiori. Tali depolarizzazioni presinaptiche determinano l'insorgenza di potenziali postsinaptici anche in assenza di flussi di Na^+. Quanto maggiore è la depolarizzazione presinaptica tanto più ampio è il potenziale postsinaptico, il che dimostra che il potenziale di membrana esercita un controllo diretto sulla liberazione dei neurotrasmettitori. La depolarizzazione presinaptica non mantiene un'ampiezza costante per tutta la durata dell'impulso della corrente depolarizzante per via dell'attivazione ritardata della corrente K^+ voltaggio-dipendente che determina ripolarizzazione.

C. Dopo aver bloccato i canali Na^+ voltaggio-dipendenti del potenziale d'azione, viene iniettato tetraetilammonio (TEA) nella terminazione presinaptica per bloccare anche i canali K^+ voltaggio-dipendenti. Ogni gruppo di tre tracciati rappresenta l'impulso di corrente, il potenziale presinaptico e il potenziale postsinaptico, come in B. Siccome i canali K^+ della terminazione presinaptica sono bloccati, la depolarizzazione presinaptica si mantiene costante per tutta la durata dell'impulso di corrente erogata. In queste condizioni ampie depolarizzazioni mantenute nel tempo determinano la comparsa di potenziali postsinaptici ampi e mantenuti nel tempo (2-4). Ciò dimostra che per un'efficiente liberazione del neurotrasmettitore non sono necessari né flussi di Na^+ né flussi di K^+.

D. Bloccando sia i canali Na^+ che quelli K^+, le curve di ingresso-uscita che si ottengono in funzione dei diversi livelli di depolarizzazione sono più complete di quelle illustrate nella Figura 14.1. Oltre alla parte ripida della curva è possibile ora osservare un plateau. Perciò, al di sopra di un certo livello di depolarizzazione presinaptica ulteriori depolarizzazioni non determinano una maggiore liberazione di neurotrasmettitore. Il livello iniziale del potenziale di membrana presinaptico era all'incirca di –70 mV.

te, il neurotrasmettitore veniva liberato normalmente (Figura 14.2). In effetti, nelle condizioni sperimentali indicate, il potenziale presinaptico è presente per tutto il tempo durante il quale viene applicato l'impulso di corrente, in quanto la corrente K^+, che normalmente provvede a ripolarizzare la membrana presinaptica, è bloccata. In queste condizioni, la liberazione del neurotrasmettitore risulta protratta nel tempo (Figura 14.2C). Aumentando oltre un certo limite l'ampiezza del potenziale presinaptico, non si osserva più alcun incremento dell'ampiezza del potenziale postsinaptico (Figura 14.2D). Perciò, per la liberazione dei neurotrasmettitori, non sono necessari né i flussi di Na^+ né quelli di K^+.

La liberazione dei neurotrasmettitori è innescata dall'ingresso di calcio

A questo punto Katz e Miledi concentrarono la propria attenzione sui Ca^{2+}. Già in precedenza Josè del Castillo e Katz avevano osservato che l'aumento della concentrazione extracellulare dei Ca^{2+} esalta la liberazione dei neurotrasmettitori, mentre la sua diminuzione riduce e da ultimo blocca del tutto la trasmissione sinaptica. Tuttavia, poiché la liberazione dei neurotrasmettitori è un processo intracellulare, questi risultati implicavano necessariamente che i Ca^{2+}, per poter influire sulla liberazione del neurotrasmettitore, dovessero entrare nella cellula.

 ISBN 88-408-1256-3

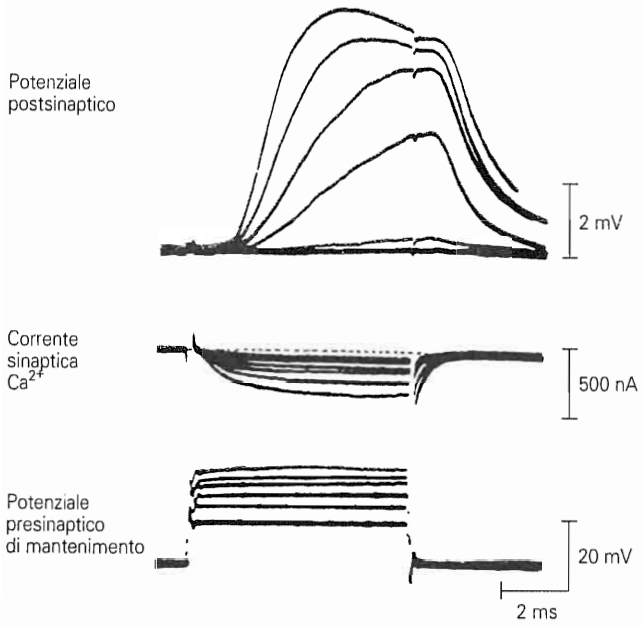


Figura 14.3 Con un semplice esperimento è possibile dimostrare che la liberazione di neurotrasmettitore è funzione dell'ingresso di Ca^{2+} nella terminazione presinaptica. I canali Na^+ e K^+ voltaggio-dipendenti di una sinapsi gigante di Calamaro sono stati bloccati da tetrodotossina e tetraetilammonio. La terminazione presinaptica era in condizioni di blocco del voltaggio e il potenziale di membrana veniva portato a sei diversi livelli prefissati di depolarizzazione (tracciati in basso). L'ampiezza della corrente entrante di Ca^{2+} (tracciati al centro) che accompagna la depolarizzazione è in buon accordo con l'ampiezza del conseguente potenziale postsinaptico (tracciati in alto). Ciò accade perché la corrente Ca^{2+} che passa attraverso i canali voltaggio-dipendenti determina la quantità di neurotrasmettitore che viene liberato e questa, a sua volta, determina l'ampiezza del potenziale postsinaptico. L'intaccatura che si può notare nel tracciato del potenziale postsinaptico è un artefatto che dipende dall'interruzione del potenziale di mantenimento prefissato. (Modificata, da Llinás e Heuser, 1977.)

Ricerche precedenti condotte sull'assone gigante di Calamaro avevano messo in luce la presenza di canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti. Poiché normalmente la concentrazione extracellulare dei Ca^{2+} è di quattro ordini di grandezza maggiore di quella intracellulare, esiste un notevole gradiente elettrochimico entrante per i Ca^{2+}; di conseguenza, l'apertura di canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti dovrebbe determinare un notevole ingresso di questi ioni. In realtà, lungo gli assoni, questi canali sono presenti in numero assai ridotto, ma Katz e Miledi ipotizzarono che essi dovessero essere molto più numerosi a livello delle terminazioni presinaptiche e che i Ca^{2+} potessero svolgervi due funzioni: fungere da vettori di cariche depolarizzanti nel corso del potenziale d'azione (analogamente agli Na^+) e da messaggeri intracellulari capaci di portare alle strutture responsabili della liberazione dei neurotrasmettitori informazioni relative alle variazioni del potenziale di membrana.

Rodolfo Llinás e collaboratori furono in grado di dimostrare direttamente la presenza di una corrente di Ca^{2+} voltaggio-dipendente nelle terminazioni presinaptiche del Calamaro. Lavorando in condizioni di blocco del voltaggio ottenuto mediante microelettrodi, Llinás depolarizzava la terminazione presinaptica dopo aver bloccato i canali voltaggio-dipendenti Na^+ e K^+, rispettivamente con tetrodotossina e tetraetilammonio. In queste condizioni Llinás osservò che depolarizzazioni graduali determinavano la graduale comparsa di una corrente entrante di Ca^{2+} che, a sua volta, era seguita da una liberazione gradualmente crescente di neurotrasmettitore (Figura 14.3). La corrente di Ca^{2+} è graduale in quanto i canali Ca^{2+}, analogamente ai canali Na^+ e K^+, posseggono meccanismi di attivazione voltaggio-dipendenti. I canali Ca^{2+} delle terminazioni del Calamaro, tuttavia, differiscono dai canali Na^+ in quanto non si inattivano rapidamente ma restano aperti per tutta la durata della depolarizzazione presinaptica. Una caratteristica singolare della liberazione dei neurotrasmettitori, a livello di tutte le sinapsi studiate, è la sua notevole e non lineare dipendenza dall'entità dell'ingresso di Ca^{2+}. In realtà, quando l'ingresso dei Ca^{2+} raddoppia, la liberazione del neurotrasmettitore può aumentare fino a 16 volte. Tale relazione sta ad indicare che per innescare i meccanismi di liberazione del neurotrasmettitore è necessario che si leghino fino a quattro Ca^{2+} a livello di qualche sito che vien indicato come *sensore del calcio*.

In realtà, nelle terminazioni assonali le correnti Ca^{2+} sono piccole e vengono normalmente mascherate dalle correnti Na^+ e K^+ che hanno intensità 10-20 volte maggiori. Tuttavia, a livello delle zone attive (che sono la sede di liberazione del neurotrasmettitore), l'ingresso di Ca^{2+} è almeno 10 volte maggiore che in ogni altra regione della terminazione. Tale localizzazione è in buon accordo con la distribuzione delle particelle intramembranose che si osservano nelle microfotografie al microscopio elettronico eseguite con la tecnica della crio-frattura e che si ritiene corrispondano ai canali Ca^{2+} (v. Figura 14.7 della Scheda 14.2).

La localizzazione dei canali Ca^{2+} a livello delle zone attive fa sì che nel corso del potenziale d'azione la concentrazione dei Ca^{2+} aumenti localmente in modo particolarmente elevato proprio nei siti dove viene liberato il neurotrasmettitore. Infatti, durante il potenziale d'azione la concentrazione dei Ca^{2+} a livello delle zone attive può aumentare più di mille volte (fino a raggiungere ~100 μM) nel giro di qualche centinaio di microsecondi. Tale notevole e rapido aumento sembra un fattore particolarmente adatto per innescare una liberazione di neurotrasmettitore rapida e sincrona. Si ritiene che il sensore del calcio, che è il responsabile della liberazione rapida del neurotrasmettitore, abbia una bassa affinità per i Ca^{2+}. Infatti, per innescare la liberazione di un neurotrasmettitore sono necessarie concentrazioni intracellulari di Ca^{2+} dell'ordine di 50-100 μM, mentre per la maggior parte delle reazioni enzimatiche sono sufficienti concentrazioni di ~1 μM di Ca^{2+}. Proprio per tale bassa affinità del sensore del calcio, la liberazione del neurotrasmettitore può aver luogo soltanto in limitate zone circostanti lo sbocco intracellulare dei canali Ca^{2+} in quanto solamente in questi siti si stabiliscono concentrazioni di Ca^{2+} sufficienti per inne-

scare i meccanismi di liberazione. La necessità di concentrazioni di Ca^{2+} molto elevate fa sì, inoltre, che la liberazione del neurotrasmettitore termini non appena inizia il processo di ripolarizzazione. Infatti, non appena i canali Ca^{2+} si chiudono, le elevate concentrazioni locali di Ca^{2+} si dissipano rapidamente per diffusione (entro 1 ms).

I canali del calcio si aprono con una cinetica relativamente più lenta di quella dei canali Na^+ e pertanto l'ingresso di Ca^{2+} non si manifesta fintanto che il potenziale d'azione della terminazione presinaptica non inizia a ripolarizzarsi (Figura 14.4). Il ritardo sinaptico, ovvero il tempo che intercorre fra l'inizio del potenziale d'azione nella terminazione presinaptica e l'inizio del potenziale postsinaptico, è caratteristico della trasmissione sinaptica di tipo chimico ed è in larga parte dovuto al tempo necessario perché i canali Ca^{2+} si aprano in risposta alla depolarizzazione. Tuttavia, poiché i canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti sono localizzati nelle immediate vicinanze dei siti di rilascio dei neurotrasmettitori, i Ca^{2+} devono diffondere per un tratto assai breve e ciò fa sì che la liberazione dei neurotrasmettitori stessi possa aver luogo entro 0,2 ms dall'ingresso dei Ca^{2+}!

Come vedremo in seguito in questo stesso capitolo, la durata del potenziale d'azione è un fattore di importanza decisiva nel determinare la quantità di Ca^{2+} che entra nella terminazione. Quanto maggiore è la durata del potenziale d'azione tanto maggiore sarà la quantità di Ca^{2+} che entra nella cellula e tanto più elevate saranno perciò sia le quantità di neurotrasmettitore che verranno liberate che l'ampiezza del potenziale postsinaptico.

I canali per il calcio sono presenti in tutte le cellule nervose nonché in molte cellule che non appartengono al sistema nervoso, come le cellule del muscolo scheletrico e del muscolo cardiaco, dove assumono grande importanza nei meccanismi di accoppiamento fra eccitamento e contrazione, nonché nelle cellule del sistema endocrino, dove provvedono a mediare la liberazione dei principi ormonali. Si conoscono molti tipi di canali Ca^{2+} detti L, P/Q, N, R e T, ciascuno dei quali possiede proprietà biofisiche e farmacologiche particolari e svolge funzioni fisiologiche diverse. Le proprietà distintive di questi diversi tipi di canali dipendono dalle caratteristiche della subunità che va a formare il poro del canale (detta subunità $\alpha 1$) e che è codificata da una famiglia di geni strettamente correlati fra loro (Tabella 14.1). I canali per i Ca^{2+} posseggono anche altre subunità (dette $\alpha 2$, β, γ e δ), che modificano le proprietà del canale dovute alla subunità $\alpha 1$. Tutte le subunità $\alpha 1$ sono omologhe alla subunità αl del canale Na^+ voltaggio-dipendente e sono formate da quattro sequenze ripetute di un dominio sostanzialmente identico e formato da sei segmenti intramembranosi (che comprendono il sensore S4 del voltaggio) e da un tratto P che va a costituire le pareti del poro (v. Figura 9.14).

La maggior parte delle cellule nervose possiede più di un tipo di canale Ca^{2+}. I canali caratterizzati da subunità $\alpha 1$ diverse si distinguono fra loro per la differente dipendenza dal voltaggio delle loro proprietà di accesso,

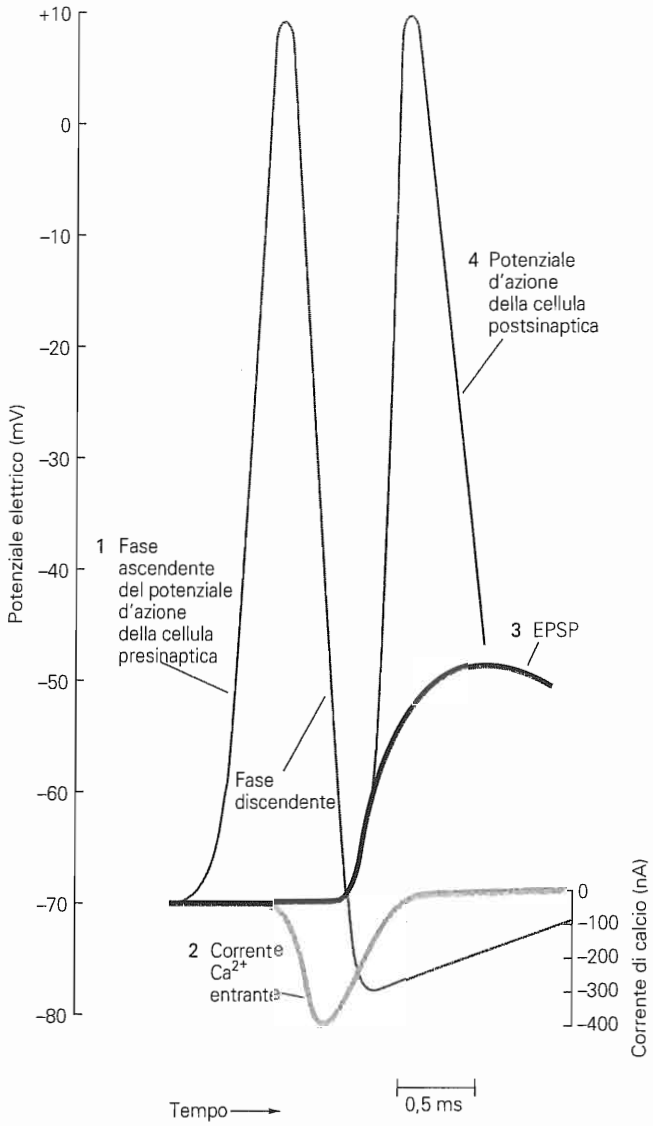


Figura 14.4 L'andamento temporale dell'ingresso dei Ca^{2+} nella cellula presinaptica determina l'inizio della trasmissione sinaptica. Un potenziale d'azione nella cellula presinaptica (1) fa aprire canali Ca^{2+} della terminazione e determina un flusso di corrente entrante di Ca^{2+} (2). (Si noti che la corrente di Ca^{2+} compare soltanto in corrispondenza della fase calante del potenziale d'azione presinaptico per via del ritardo con cui si aprono i canali Ca^{2+}). La corrente di Ca^{2+} mette capo, a sua volta, alla liberazione di neurotrasmettitore. La risposta postsinaptica al neurotrasmettitore inizia subito dopo (3) e, se è di ampiezza sufficiente, determina l'insorgenza di un potenziale d'azione nella cellula postsinaptica (4). (EPSP = potenziale postsinaptico eccitatorio.) (Modificata, da Llinás, 1982.)

per la particolare sensibilità verso gli agenti farmacologici bloccanti e per le funzioni fisiologiche svolte. I *canali di tipo L* vengono bloccati selettivamente dalle diidropiridine, che costituiscono una classe di composti di grande importanza clinica usati per la terapia dell'ipertensione. I *canali P/Q* sono bloccati selettivamente dalla ω-agatossina IVA, che è una sostanza contenuta nel veleno del cosiddetto ragno dalla rete ad imbuto (*Atrax Robustus*). I *canali di tipo N* sono bloccati selettivamente dalla ω-conotossina GVIA, che è una tossina che si estrae dal veleno di alcuni gasteropodi del genere *Conus*. L'attivazione dei canali di tipo L, P/Q, N, ed R richiede una depolarizzazione assai pronunciata (sono necessari

 ISBN 88-408-1256-3

Tabella 14.1 Basi molecolari dei diversi canali ionici per il calcio

Gene[1]	Tipo di canale per i Ca^{2+}	Tessuto	Bloccanti selettivi	Funzione
A	P/Q	Neuroni	ω-agatossina (veleno di ragno)	Liberazione rapida
B	N	Neuroni	ω-conotossina (veleno di lumaca)	Liberazione rapida
C/D/S	L	Neuroni, sistema endocrino Cuore, muscolo scheletrico	Diidropiridine	Liberazione lenta (Peptidi)
E	R	Neuroni	?	Liberazione rapida
G/H	T	Neuroni, cuore	?	Eccitabilità

1. Gene della subunità α1 che è la principale componente del poro.

voltaggi positivi fino a –20 o –40 mV), e tali canali vengono perciò anche indicati come canali Ca^{2+} *attivati da alto voltaggio*. I canali di tipo T, al contrario, sono canali *attivati da basso voltaggio* che si aprono in risposta a depolarizzazioni relativamente modeste, dell'ordine di quelle vicine alla soglia necessaria per la genesi di un potenziale d'azione (intorno a –60, –40 mV). Poiché i canali di tipo T vengono attivati da piccole variazioni del potenziale di membrana, essi svolgono una importante funzione di controllo dell'eccitabilità cellulare per potenziali vicini a quello di riposo e costituiscono pertanto una delle sorgenti fondamentali delle correnti eccitatorie che pilotano l'attività delle cellule segna passi sia nel sistema nervoso che nel cuore.

Nelle cellule nervose, la liberazione dei neurotrasmettitori convenzionali in rapporto con la trasmissione sinaptica rapida viene mediata da tre classi principali di canali Ca^{2+} che sono quelle dei tipi P/Q, N ed R. I canali di tipo L non hanno influenza sulla liberazione rapida dei neurotrasmettitori ma rivestono invece importanza per il rilascio, più lento, dei neuropeptidi dalle cellule nervose e degli ormoni dalle cellule endocrine. Il fatto che l'ingresso dei Ca^{2+} nelle cellule controlli la liberazione dei neurotrasmettitori solo se ha luogo attraverso alcuni tipi particolari di canali dipende, con ogni probabilità, dal fatto che soltanto questi tipi di canali sono particolarmente concentrati a livello delle zone attive. La localizzazione dei canali Ca^{2+} di tipo N a livello delle zone attive è stata visualizzata mediante l'uso di ω-conotossina fluorescente nella giunzione neuromuscolare della Rana (Figura 14.5). I canali di tipo L, al contrario, sono probabilmente assenti dalle zone attive in quanto il loro ruolo è limitato alla trasmissione sinaptica lenta.

I neurotrasmettitori vengono liberati in pacchetti unitari detti quanti

Dove e in che modo l'ingresso di Ca^{2+} innesca la liberazione del neurotrasmettitore? Per rispondere a queste domande è necessario anzitutto analizzare il modo con cui vengono liberati i neurotrasmettitori. Anche se la liberazione dei neurotrasmettitori a livello delle sinapsi sembra essere un processo graduale, in realtà, essa avviene sotto forma di quantità elementari discrete detti quanti. Ogni pacchetto elementare o quanto di neurotrasmettitore determina la comparsa di un potenziale postsinaptico di ampiezza costante, detto *potenziale sinaptico quantale*. Il potenziale sinaptico totale è composto da un numero finito di queste risposte quantali (Figura 14.6). Nelle registrazioni, i potenziali sinaptici appaiono di ampiezza finemente graduata in quanto i singoli potenziali quantali (o unitari) sono molto più piccoli del potenziale postsinaptico totale.

Paul Fatt e Bernard Katz ebbero per primi la percezione della natura quantale della trasmissione sinaptica registrando da sinapsi neuromuscolari di Rana senza stimolare la terminazione presinaptica. In queste condizioni Fatt e Katz osservarono la presenza nei tracciati di piccoli potenziali postsinaptici spontanei, dell'ampiezza di circa 0,5 mV. Analogamente ai potenziali di placca ottenuti mediante la stimolazione del nervo motore, queste piccole risposte depolarizzanti erano di ampiezza maggiore a livello del contatto neuro-muscolare mentre decadevano elettrotonicamente con la distanza (v. Figura 11.5). Risultati analoghi sono stati in seguito ottenuti sia nei muscoli dei mammiferi che nel sistema nervoso centrale. Poiché i potenziali sinaptici che si osservano a livello delle giunzioni neuromuscolari dei vertebrati vengono detti potenziali di placca, Fatt e Katz chiamarono questi piccoli potenziali spontanei *potenziali di placca in miniatura*.

L'andamento temporale dei potenziali di placca in miniatura e gli effetti che su di essi esercitano diversi farmaci sono praticamente identici a quelli che si osservano quando il potenziale di placca viene evocato mediante la stimolazione del nervo motore. Poiché le giunzioni neuromuscolari utilizzano acetilcolina (ACh) come neurotrasmettitore, anche i potenziali di placca in miniatura, come i normali potenziali di placca, vengono esaltati e prolungati dalla prostigmina, che è una sostanza che inibisce l'idrolisi dell'ACh da parte dell'acetilcolinesterasi. Analogamente, i potenziali di placca in miniatura vengono ridotti e infine aboliti dalle sostanze che bloccano il recettore dell'ACh. In assenza di stimolazione, i potenziali di placca in miniatura si presentano ad intervalli casuali e la loro frequenza può essere aumentata depolarizzando la terminazione presinaptica; essi scompaiono quando la terminazione presinaptica degenera e riappaiono quando

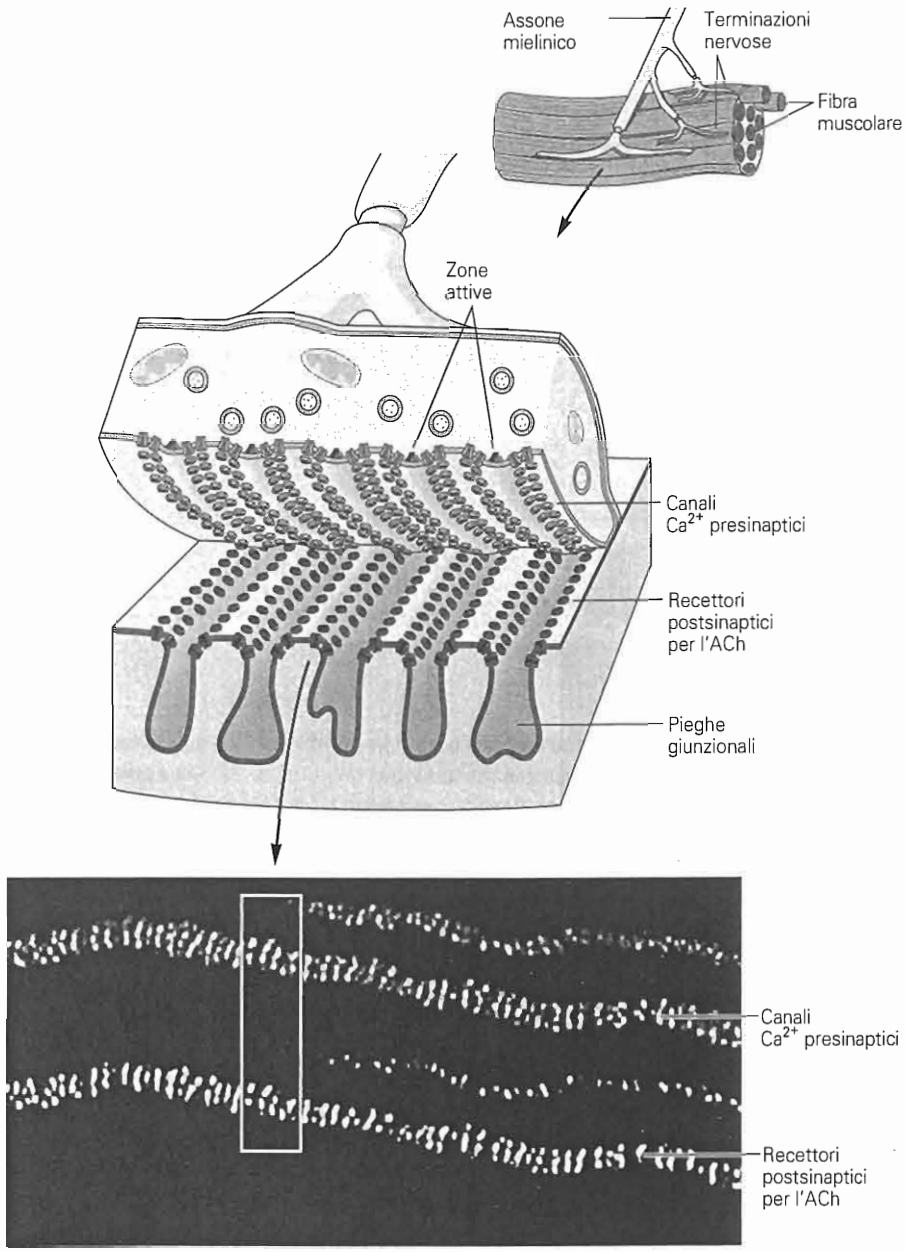


Figura 14.5 A livello della giunzione neuromuscolare i canali per il calcio sono particolarmente numerosi nelle zone della terminazione nervosa localizzate di fronte alle zone della membrana postsinaptica dove si addensano i recettori per l'acetilcolina (ACh). Questa immagine di fluorescenza mette in evidenza, in rosso, i canali presinaptici Ca^{2+} marcati con rosso Texas associato con un veleno di lumaca marina, che si lega ai canali stessi. I recettori postsinaptici per l'ACh sono colorati in verde con α-bungarotossina marcata con bromo-dipirometano difluoruro, che si lega elettivamente ai recettori per l'ACh. Normalmente le due immagini sono sovrapposte ma, nella figura, sono state separate per maggior chiarezza. Le strutture marcate con entrambe le sonde fluorescenti sono quasi esattamente localizzate le une di fronte alle altre, a dimostrazione del fatto che le zone attive del neurone presinaptico sono allineate con le zone della membrana postsinaptica che presentano la maggior concentrazione di recettori per l'ACh. (Da Robitaille e collaboratori, 1990.)

le sinapsi si rigenerano. Ciò sta ad indicare che questi eventi elettrici rappresentano piccole quantità di neurotrasmettitore che vengono liberate in maniera continua dalle terminazioni nervose presinaptiche.

Come si giustifica l'ampiezza costante (all'incirca 0,5 mV) dei potenziali di placca in miniatura? Del Castillo e Katz verificarono anzitutto la possibilità che ogni quanto rappresentasse la risposta costante dovuta all'apertura di un *solo* canale-recettore per l'ACh. In realtà, applicando piccole quantità di ACh alla placca motrice del muscolo di Rana, Del Castillo e Katz avevano ottenuto risposte depolarizzanti di ampiezza molto minore di 0,5 mV. Risultò chiaro perciò che il potenziale di placca in miniatura doveva essere il risultato dell'apertura di più di un canale-recettore per l'ACh. In effetti, Katz e Miledi furono in seguito in grado di stimare che l'entità della corrente elementare prodotta dall'interazione dell'ACh con un singolo canale-recettore si aggira intorno a 0,3 μV (v. Capitolo 6). Ciò equivale a circa 1/2000 dell'ampiezza di un potenziale spontaneo in miniatura ed induce a ritenere che un potenziale di placca in miniatura di 0,5 mV nasca dalla sommazione della corrente elementare di circa 2000 singoli canali. Questo dato è stato in seguito confermato dalle misure della corrente che passa attraverso singoli canali attivati dall'ACh, ottenute mediante la tecnica del patch-clamp (v. Scheda 6.2).

Tuttavia, poiché per ottenere l'apertura di un singolo canale è necessario che si leghino al recettore due molecole di ACh (una molecola su ciascuna delle due subunità α) e poiché, inoltre, una parte dell'ACh liberata non raggiunge mai la molecola del recettore (o perché diffonde al di fuori della fessura sinaptica o perché va perduta per idrolisi), per produrre un potenziale di placca in miniatura dovrebbero essere necessarie circa 5000 molecole di ACh. Questa valutazione è in buon accordo con quella stimata sulla base di determinazioni chimiche dirette della quantità di ACh liberata da ciascun potenziale sinaptico quantale.

 ISBN 88-408-1256-3

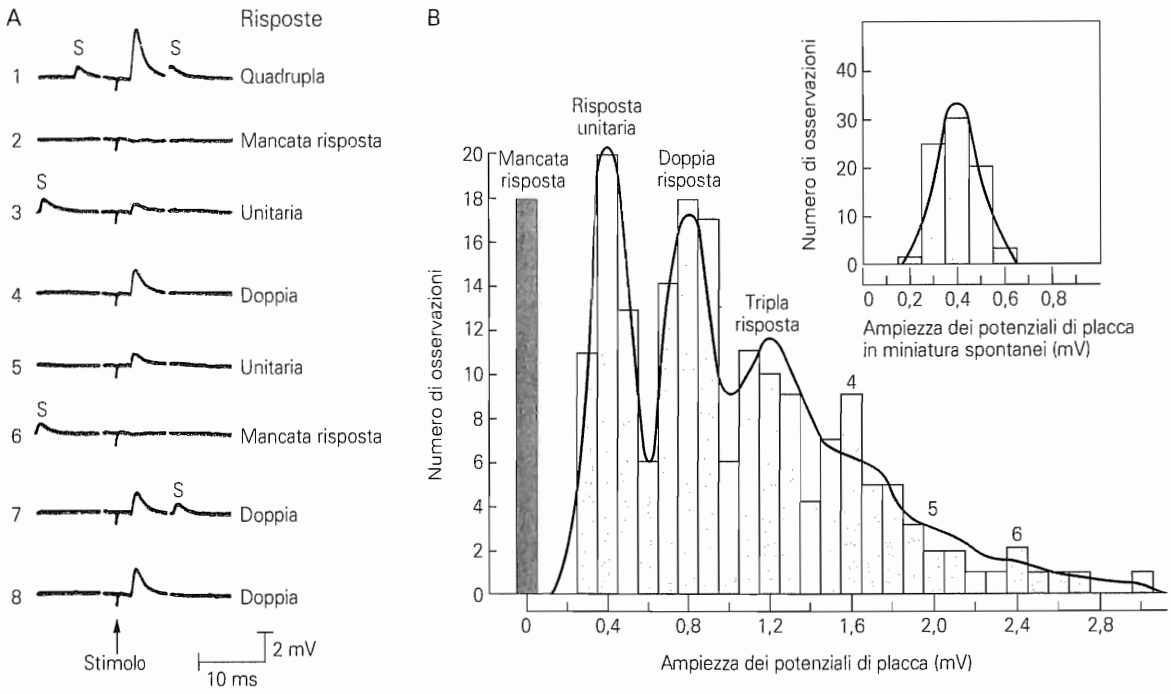


Figura 14.6 I neurotrasmettitori vengono liberati per piccole quantità incrementali o quanti. Ogni quanto di neurotrasmettitore produce un potenziale postsinaptico unitario di ampiezza costante. L'ampiezza del potenziale postsinaptico evocato dalla stimolazione del nervo è pari all'ampiezza della risposta unitaria moltiplicata per il numero dei quanti di neurotrasmettitore che sono stati liberati.
A. Le registrazioni intracellulari effettuate da una fibra muscolare a livello di placca mostrano le variazioni dell'ampiezza dei potenziali postsinaptici che si osservano in seguito all'applicazione al nervo motore di otto stimoli consecutivi della stessa ampiezza. Per ridurre la liberazione del neurotrasmettitore e ottenere potenziali di placca di piccola ampiezza, la preparazione era incubata in una soluzione priva di Ca^{2+} (e ricca di Mg^{2+}). Le risposte agli stimoli sono variabili. Due degli impulsi non producono alcuna risposta postsinaptica (mancate risposte), due generano potenziali unitari e gli altri inducono la comparsa di risposte la cui ampiezza è all'incirca da due a quattro volte maggiore di quella del potenziale unitario. Si noti che i potenziali di placca in miniatura spontanei (S) hanno la stessa ampiezza dei potenziali unitari. (Modificata, da Liley, 1956.)
B. Dopo aver registrato numerosi potenziali di placca, si è proceduto alla conta di tutti i potenziali della stessa ampiezza e il loro numero è stato riportato nell'istogramma illustrato in figura. La distribuzione delle risposte mette in evidenza un certo numero di picchi. Il primo picco, in corrispondenza di 0 mV, rappresenta il numero delle mancate risposte. Il picco di risposte in corrispondenza di 0,4 mV rappresenta i potenziali unitari, che sono le più piccole risposte evocabili. Le risposte unitarie hanno la medesima ampiezza dei potenziali in miniatura spontanei (inserto). I picchi successivi dell'istogramma hanno ampiezze che sono multipli interi dell'ampiezza dei potenziali unitari. La linea in grigio mostra la distribuzione teorica rappresentata dalla somma di parecchie funzioni gaussiane interpolate sui dati degli istogrammi. In questa distribuzione ogni picco ha una certa variabilità, dovuta al fatto che le quantità di neurotrasmettitore liberate in ogni quanto, e di conseguenza anche le ampiezze delle risposte postsinaptiche, varia in maniera casuale attorno al valore di picco. Il numero degli eventi sottesi da ciascun picco diviso per il numero totale degli eventi considerati rappresenta la probabilità che la terminazione presinaptica liberi il previsto numero di quanti. Tale probabilità segue una distribuzione poissoniana (v. Scheda 14.1). Anche la distribuzione delle ampiezze dei potenziali in miniatura spontanei illustrata nell'inserto è in ottimo accordo con la curva gaussiana teorica. (Modificata, da Boyd e Martin, 1956.)

A questo punto è possibile porsi una serie di interessanti interrogativi: innanzitutto, anche il potenziale postsinaptico che viene normalmente evocato dalla stimolazione del nervo motore costituisce la somma di molte risposte quantali ciascuna delle quali corrisponde ad un quanto di neurotrasmettitore liberato spontaneamente? E se così è, quali fattori determinano il numero di quanti di neurotrasmettitore che vengono liberati dal potenziale d'azione presinaptico? E i Ca^{2+} modificano il numero di molecole di ACh che costituiscono ogni quanto o influenzano il numero dei quanti che vengono liberati ad ogni potenziale d'azione?

Questi interrogativi furono affrontati da Del Castillo e Katz, a livello della giunzione neuromuscolare, con una serie di esperimenti sulla trasmissione sinaptica, nei quali veniva ridotta la concentrazione esterna dei Ca^{2+}. Quando la giunzione neuromuscolare viene incubata in soluzioni a bassa concentrazione di Ca^{2+}, il potenziale di placca evocato (normalmente pari a 70 mV) si riduce drasticamente a circa 0,5-2,5 mV. Inoltre, l'ampiezza dei potenziali di placca evocati non è costante ma varia in modo casuale da stimolo a stimolo e talvolta non si ottiene alcuna risposta apprezzabile (*mancate risposte*). Tuttavia, la risposta più piccola che è possibile osservare, vale a dire il più piccolo potenziale che si riesce ad ottenere in risposta ad un potenziale presinaptico, ha ampiezza (circa 0,5 mV) e forma sovrapponibili a quelle dei potenziali sinaptici in miniatura che insorgono spontaneamente. Tutti i potenziali di placca di ampiezza maggiore di quella del potenziale sinaptico unitario sembrano essere multipli interi del potenziale unitario stesso (Figura 14.6).

A questo punto Del Castillo e Katz furono in grado di porsi il quesito di come l'aumento dei Ca^{2+} intracellulari, che si accompagna ad ogni potenziale d'azione, potesse

Scheda 14.1

Calcolo della probabilità di liberazione di un quanto di neurotrasmettitore

La liberazione di un quanto di neurotrasmettitore è un evento casuale. Il destino di un quanto di neurotrasmettitore in risposta all'arrivo di un potenziale d'azione ha solo due alternative possibili: il quanto può venir liberato o non liberato. Questa alternativa assomiglia a un evento di tipo binomiale o di Bernoulli (come il lancio di una moneta per vedere se uscirà testa o croce). La probabilità che un quanto di neurotrasmettitore venga liberato da parte di un potenziale d'azione è indipendente dalla probabilità che altri quanti vengano liberati da quello stesso potenziale d'azione. Perciò, per una popolazione di quanti liberabili, ogni potenziale d'azione rappresenta una serie di eventi binomiali indipendenti (paragonabili al lancio di una manciata di monete per vedere in quante monete uscirà testa).

In una distribuzione binomiale, p rappresenta la probabilità media di un successo (cioè la probabilità che un certo quanto venga liberato) mentre q (o $1 - p$) rappresenta la probabilità media di un insuccesso. Si assume che sia la probabilità media (p) che un singolo quanto venga liberato, che il numero totale (n) dei quanti che possono venire immediatamente liberati rimangano costanti. (Si assume altresì che ogni riduzione della riserva di quanti venga immediatamente colmata, stimolo per stimolo). Il prodotto di n per p fornisce la stima m del numero medio di quanti che vengono liberati ad ogni impulso per formare il potenziale di placca. Tale valor medio vien detto *contenuto quantale* o *emissione quantale*.

Il calcolo della probabilità di liberazione del neurotrasmettitore può venir illustrato dal seguente esempio. Una terminazione nervosa ha una riserva di 5 quanti immediatamente liberabili ($n = 5$). Se si assume che $p = 0{,}1$, q (che è la probabilità che un quanto non venga liberato dalla terminazione) sarà $1 - p$ ovvero 0,9. Possiamo ora determinare quale sia la probabilità che uno stimolo non liberi alcun quanto (mancata risposta) o liberi un quanto o due, tre o un numero qualsivoglia di quanti (fino a n). La probabilità che nessuno dei cinque quanti disponibili sia liberato da un certo stimolo sarà il prodotto delle singole probabilità che ciascun quanto non venga liberato: $q^5 = (0{,}9)^5$, ovvero 0,59. Ci aspetteremmo perciò di osservare 59 mancate risposte su cento stimoli erogati. Le probabilità di osservare l'emissione di zero, uno, due, tre, quattro o cinque quanti sarà rappresentata dai termini successivi dell'espansione del binomio:

$$(q + p)^5 = q^5 \text{ (mancate risposte)} + 5q^4p \text{ (1 quanto)} +$$
$$+ 10q^3p^2 \text{ (2 quanti)} + 10q^2p^3 \text{ (3 quanti)} +$$
$$+ 5qp^4 \text{ (4 quanti)} + p^5 \text{ (5 quanti)}.$$

Perciò, per 100 stimoli l'espansione binomiale predirebbe 33 risposte unitarie, 7 doppie risposte, 1 risposta tripla e 0 risposte quadruple e quintuple.

I valori di m possono variare da valori vicini a 100-300, come nella sinapsi neuromuscolare dei vertebrati, nella sinapsi gigante del Calamaro e nelle sinapsi del sistema nervoso dell'*Aplysia*, fino a valori assai piccoli, che si aggirano intorno a 1-4 quanti, come nelle sinapsi dei gangli simpatici e in quelle del midollo spinale dei vertebrati. Anche la probabilità di liberazione di un quanto p può variare, andando da valori elevati di 0,7 a livello della giunzione neuromuscolare della Rana e 0,9, in quella del granchio, fino a 0,1 in certe sinapsi del sistema nervoso centrale. Le stime di n possono variare fra 1000 (nella sinapsi neuromuscolare dei vertebrati) a 1 (in singole terminazioni di neuroni del sistema nervoso centrale).

I parametri n e p sono soltanto termini statistici e non si conoscono ancora i processi fisici che essi stanno a rappresentare. Sebbene, in generale, con il parametro n si indichi la riserva dei quanti che possono venir rapidamente liberati (o rapidamente resi disponibili), è anche possibile che esso rappresenti il numero dei *siti di rilascio* o delle *zone attive* presenti nelle terminazioni presinaptiche e nei quali sono presenti vescicole disponibili per la liberazione del neurotrasmettitore. Anche se il numero dei siti di rilascio viene considerato fisso, si pensa invece che sia variabile quello dei siti ove esistono vescicole liberabili. Con ogni probabilità il parametro p rappresenta una probabilità composta che dipende da almeno due processi: la probabilità che una vescicola sia andata ad occupare un sito attivo (processo che viene anche indicato come mobilizzazione delle vescicole) e la probabilità che un potenziale d'azione scarichi un quanto da un sito attivo occupato da una vescicola. Si ritiene che p dipenda dall'ingresso di Ca^{2+} nella terminazione presinaptica nel corso di un potenziale d'azione.

La dimensione del quanto (a) è la risposta della membrana postsinaptica a un singolo quanto di neurotrasmettitore. Le dimensioni del quanto dipendono, in buona parte, da proprietà della cellula postsinaptica, come la sua resistenza d'ingresso e la sua capacità di membrana (che possono venir stimate indipendentemente) nonché dalla sensibilità della membrana postsinaptica al neurotrasmettitore, che può esser stimata dalla risposta all'applicazione di quantità costanti di neurotrasmettitore.

influenzare la liberazione del neurotrasmettitore. Questi AA. osservarono che se si aumenta la concentrazione esterna dei Ca^{2+}, l'ampiezza del potenziale sinaptico unitario non varia, mentre il numero delle mancate risposte diminuisce e cresce, al contrario, il numero delle risposte che presentano ampiezze maggiori (il numero di quelle, cioè, dovute alla liberazione contemporanea di più quanti). Queste osservazioni sperimentali dimostrano che le variazioni della concentrazione esterna dei Ca^{2+} non hanno effetto sulle *dimensioni* del quanto di neurotrasmettitore (e cioè sul numero delle molecole di ACh in esso presenti) ma influenzano piuttosto il numero medio dei quanti che vengono liberati in risposta all'arrivo di un potenziale d'azione presinaptico (Scheda 14.1). Più Ca^{2+} entrano nella terminazione, tanto maggiore è il numero dei quanti che vengono liberati.

Le osservazioni sperimentali che per bassi livelli di liberazione di ACh l'ampiezza dei potenziali di placca au-

 ISBN 88-408-1256-3

menta a gradino in quantità discrete, che l'ampiezza di ogni aumento graduato è un multiplo intero del potenziale unitario e che, infine, i potenziali unitari hanno la medesima ampiezza media dei potenziali di placca spontanei in miniatura spinsero Del Castillo e Katz a concludere che i neurotrasmettitori vengono liberati in pacchetti o quanti di dimensione costante. Quando la concentrazione esterna dei Ca^{2+} è normale, l'arrivo di un potenziale d'azione nella terminazione presinaptica determina la liberazione di circa 150 quanti, ciascuno di circa 0,5 mV di ampiezza, e produce perciò la comparsa di un potenziale di placca di grande ampiezza. In assenza di potenziali d'azione, il ritmo della liberazione quantale è particolarmente basso e la placca libera, spontaneamente, soltanto un quanto al secondo, all'incirca. I Ca^{2+} che entrano nella terminazione nel corso di un potenziale d'azione aumentano transitoriamente di circa 100.000 volte la frequenza della liberazione quantale determinando, in media, il rilascio sincrono di 150 quanti in uno o due millisecondi.

I neurotrasmettitori sono custoditi e liberati da vescicole sinaptiche

Quali sono le strutture cellulari che potrebbero rappresentare l'equivalente morfologico del quanto di neurotrasmettitore? Le osservazioni fisiologiche che indicavano che la liberazione dei neurotrasmettitori avviene sotto forma di quanti di dimensione fissa furono contemporanee alla scoperta, fatta con la microscopia elettronica, che le terminazioni presinaptiche contenevano accumuli di piccole strutture vescicolari. Queste immagini della microscopia elettronica suggerirono a del Castillo e Katz l'ipotesi che queste vescicole fossero gli organuli di deposito dei quanti di neurotrasmettitore. Questi AA. emisero anche l'ipotesi che ogni vescicola custodisse al suo interno un quanto di neurotrasmettitore (pari ad alcune migliaia di molecole) e che ogni vescicola si potesse fondere con la superficie interna della membrana plasmatica della terminazione presinaptica a livello di siti specializzati di rilascio, liberando interamente il proprio contenuto nella fessura sinaptica.

A livello di questi siti, detti *zone attive*, le vescicole sinaptiche tendono ad accumularsi su zolle di materiale elettrondenso, di aspetto sfumato, aderenti alla superficie interna della membrana presinaptica e localizzate immediatamente al di sopra delle pieghe giunzionali della cellula muscolare (v. Figura 11.1). Come abbiamo visto nel Capitolo 11, la giunzione neuromuscolare della Rana contiene circa 300 zone attive ed attorno ad esse si accumulano approssimativamente 10^6 vescicole. A questo livello, come del resto nella maggior parte delle sinapsi del sistema nervoso centrale, le vescicole sono di aspetto chiaro, piccole, di forma ovoidale ed hanno un diametro di circa 50 nm.

I neuropeptidi e certi neurotrasmettitori liberati da cellule neuroendocrine si accumulano in vescicole di dimensioni maggiori contenenti materiale elettrondenso. Queste vescicole grandi, a centro scuro, non sono localizzate a livello delle zone attive; esse possono venir liberate in ogni punto del neurone, compreso il soma cellulare. La liberazione dei neurotrasmettitori da queste vescicole grandi, a centro denso, è in rapporto con le attività sinaptiche lente a carattere modulatorio (v. Capitolo 13).

La trasmissione di tipo quantale è stata dimostrata a livello di tutte le sinapsi chimiche studiate fin ora, eccettuato un tipo particolare di sinapsi della retina che avremo occasione di studiare nel Capitolo 26. Tuttavia, a livello della maggior parte delle sinapsi del sistema nervoso centrale ogni potenziale d'azione libera da 1 a 10 quanti, vale a dire molto meno dei 150 quanti che vengono liberati a livello della sinapsi neuromuscolare. La ragione di ciò è che le terminazioni motrici presinaptiche che prendono contatto con le fibre muscolari sono molto grandi (da 2000 a 6000 μm^2 all'incirca) e contengono circa 300 zone attive, mentre una tipica fibra afferente eccitatoria proveniente da una cellula di un ganglio delle radici dorsali stabilisce approssimativamente quattro sinapsi su un motoneurone, ciascuna delle quali ha una superficie che si aggira all'incirca sui 2 μm^2 e contiene una sola zona attiva.

L'analisi quantale della liberazione del neurotrasmettitore a livello di questi neuroni afferenti ha dimostrato che la liberazione che ha luogo da ogni zona attiva ha il carattere di un evento di tutto-o-nulla. Vale a dire che ogni zona attiva, in risposta ad un potenziale d'azione presinaptico, o libera un quanto o non ne libera alcuno. La probabilità di tale liberazione dipende, a sua volta, dalla quantità di Ca^{2+} che entra nella terminazione nel corso del potenziale d'azione. Risultati analoghi sono stati ottenuti anche a livello di altre sinapsi del sistema nervoso centrale. Perciò, le variazioni della risposta globale di un neurone del sistema nervoso centrale all'eccitamento di un solo neurone presinaptico dipendono dalla probabilità che un quanto di neurotrasmettitore venga o non venga liberato da ciascuna delle poche terminazioni presenti su quel neurone, ognuna delle quali possiede, per lo più, una sola zona attiva.

Non tutti i meccanismi di trasmissione chimica dei messaggi comportano, tuttavia, l'accumulo e la liberazione di vescicole sinaptiche. Alcune sostanze permeabili attraverso le membrane, come le prostaglandine, i metaboliti dell'acido arachidonico e alcune sostanze gassose come il CO o l'NO (v. Capitolo 13), sono in grado di attraversare il doppio strato lipidico delle membrane per diffusione. Queste sostanze possono esplicare la propria azione a livello delle sinapsi sia come messaggeri chimici che come segnali retrogradi che diffondono dal neurone postsinaptico verso il neurone presinaptico come fattori di regolazione della liberazione dei neurotrasmettitori. Altre sostanze ancora, se la loro concentrazione intracellulare diviene particolarmente elevata, possono fuoriuscire dalle terminazioni sinaptiche per opera di particolari proteine trasportatrici. In particolari cellule gliali della

Scheda 14.2

Le tecniche di crio-frattura

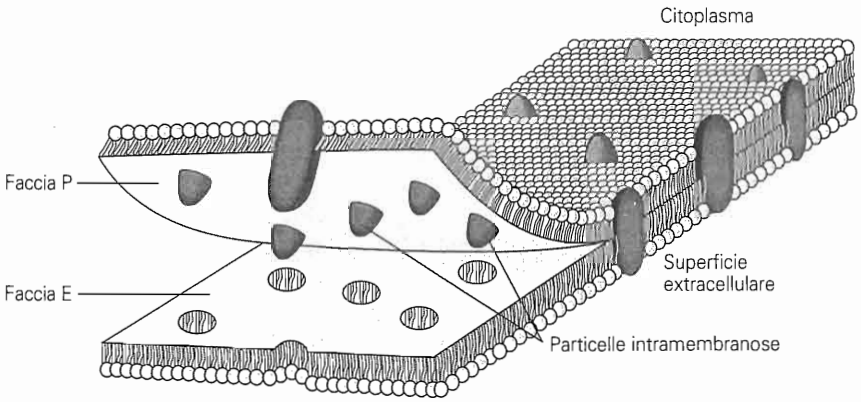


Figura 14.7A Il metodo della crio-frattura permette di osservare la struttura interna della membrana. Il piano di separazione dei foglietti della membrana passa lungo la parte idrofobica interna del doppio strato lipidico determinando la formazione di due superfici complementari di frattura. La faccia P (che corrisponde al foglietto lipidico rivolto verso il citoplasma) contiene la maggior parte delle proteine intrinseche della membrana (particelle) in quanto esse sono ancorate alle strutture del citoscheletro. La faccia E (che corrisponde al foglietto lipidico rivolto verso lo spazio extracellulare) presenta delle incavature che sono complementari alle particelle delle proteine intrinseche della membrana. (Modificata, da Fawcett, 1981.)

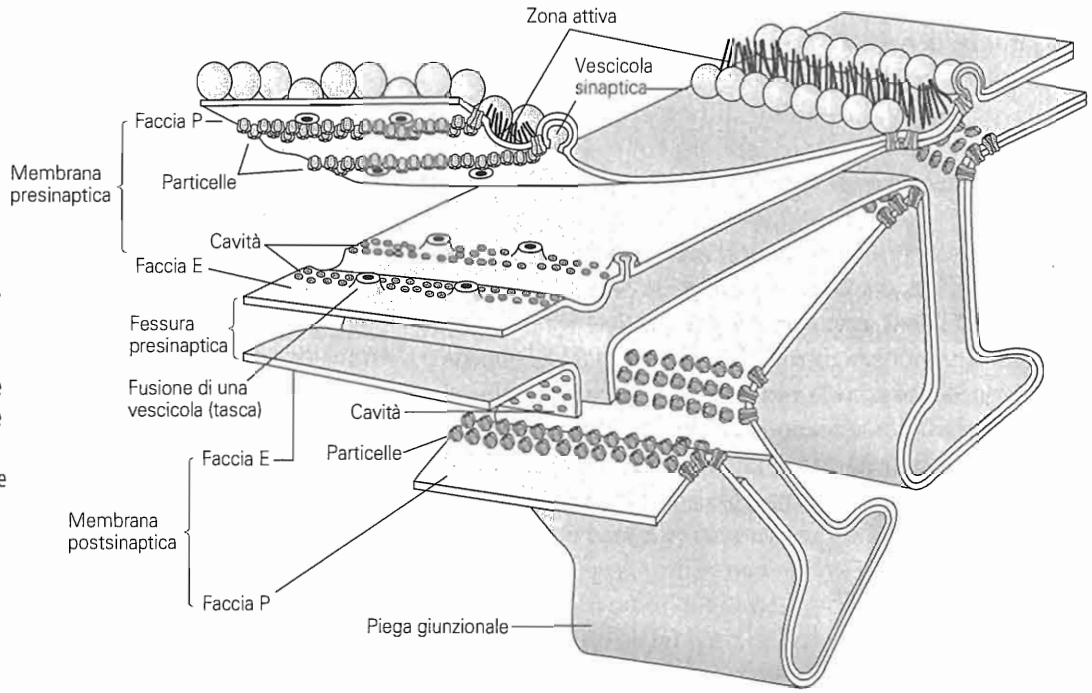


Figura 14.7B Questa ricostruzione tridimensionale delle membrane pre- e postsinaptiche mette in evidenza sia le zone attive caratterizzate dalla presenza di vescicole sinaptiche disposte a schiera, sia i siti nei quali le vescicole vanno incontro ad esocitosi. Le file di particelle disposte su entrambi i lati delle zone attive sono proteine intrinseche della membrana che si ritiene siano i canali Ca^{2+}. (Modificata, da Kuffler e collaboratori, 1984.)

Le tecniche di crio-frattura mettono in evidenza i particolari strutturali delle membrane sinaptiche. In queste tecniche il tessuto congelato viene fratturato sotto vuoto spinto e ricoperto con platino e carbonio in polvere. Le membrane congelate tendono a fratturarsi lungo il piano che offre la minore resistenza, che è quello che passa fra i due foglietti molecolari lipidici. Vengono in tal modo esposte due facce complementari delle membrane: il foglietto più prossimo al citoplasma (la parte interna) viene detto faccia protoplasmatica (P), mentre quello rivolto verso lo spazio extracellulare viene detto faccia esterna (E) (Figura 14.7A).

I metodi di crio-frattura permettono di osservare la struttura interna della membrana di gran parte del contatto presinaptico (Figura 14.7B). Le irregolarità che si presentano a livello delle zone attive dove sono adese le vescicole sinaptiche possono venir rilevate con facilità. È possibile valutare meglio i vantaggi offerti dalle immagini panoramiche delle zone attive che si ottengono con i metodi di crio-frattura paragonandone le immagini con quelle che si ottengono con i metodi convenzionali della microscopia elettronica a luce trasmessa (v. Figura 14.8).

retina, le proteine vettrici del glutammato o del GABA, che normalmente si legano a questi neurotrasmettitori negli spazi extracellulari e li trasportano all'interno delle cellule, possono invertire la direzione di tale trasporto e liberare neurotrasmettitori negli spazi extracellulari. Altre sostanze, infine, fuoriescono a bassa velocità dalle terminazioni nervose. Per esempio, a livello della giunzione neuromuscolare, circa il 90 per cento dell'ACh che lascia le terminazioni presinaptche ne fuoriesce sotto forma molecolare in modo lento e continuo. Tuttavia, poiché queste perdite sono diffuse e non mirate verso alcuno dei recettori presenti a livello della placca e poiché

 ISBN 88-408-1256-3

non sono sincrone e concentrate nel tempo ma lente e pressoché continue, esse risultano del tutto inefficaci dal punto di vista funzionale.

I neurotrasmettitori vengono liberati dalle vescicole sinaptiche per esocitosi

All'inizio, risultò molto difficile fornire prove dirette che le singole vescicole sinaptiche sono responsabili della liberazione di singoli quanti di neurotrasmettitore perché la probabilità di trovare una vescicola nell'atto di scaricarsi è estremamente piccola. Per esempio, una sezione sottile di una terminazione della giunzione neuromuscolare della Rana, fissata con i metodi convenzionali, permette di osservare soltanto 1/4000 di tutta la membrana presinaptica. Inoltre, la traccia lasciata nella membrana dall'apertura esocitotica di una vescicola sinaptica è all'incirca uguale allo spessore delle sezioni ultrasottili (50-100 nm) usate nelle tecniche della microscopia elettronica a luce trasmessa. Per superare queste difficoltà, intorno agli anni 1970 molti ricercatori cominciarono ad impiegare i metodi di crio-frattura nello studio delle sinapsi (Scheda 14.2).

L'impiego di queste tecniche permise a Thomas Reese e John Heuser di fare tre importanti osservazioni: prima di tutto, lungo entrambi i margini delle densità presinaptiche sono presenti una o due file di particelle intramembranose di grandezza inconsueta (Figura 14.8A). Sebbene non si conosca ancora la funzione di queste particelle, si ritiene oggi che esse siano canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti. La loro densità (circa 1500 per μm^2) è approssimativamente quella che i canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti dovrebbero avere per innescare la liberazione dei neurotrasmettitori. Inoltre, la vicinanza di queste particelle ai siti di liberazione delle vescicole è in buon accordo con la breve latenza che intercorre fra l'inizio della corrente Ca^{2+} e la liberazione del neurotrasmettitore. In secondo luogo, nel corso dell'attività sinaptica, lungo le fila delle particelle intramembranose compaiono numerose deformazioni (Figura 14.8B). Secondo Reese ed Heuser queste deformazioni potrebbero rappresentare le invaginazioni della membrana plasmatica che si formano durante il processo di esocitosi. Infine, queste deformazioni non persistono dopo la liberazione del neurotrasmettitore, ma sembrano piuttosto rappresentare deformazioni transitorie che si manifestano soltanto nel momento in cui la vescicola viene scaricata.

Per cogliere le vescicole nel momento stesso in cui ha luogo il processo di esocitosi, Heuser e Reese provvidero a raffreddare istantaneamente con elio liquido il tessuto, ad intervalli esattamente noti dopo la stimolazione del nervo presinaptico. È possibile in tal modo fissare l'immagine della giunzione neuromuscolare nel momento stesso in cui il potenziale d'azione invade la terminazione ed ha luogo l'esocitosi. Inoltre, questi AA. trattavano previamente i preparati con 4-aminopiridina, sostanza che blocca alcuni tipi di canali K^+ voltaggio-dipendenti, prolungando il potenziale d'azione ed aumentando perciò il numero di quanti di neurotrasmettitore che vengono liberati ad ogni impulso. Con questa tecnica si poterono infine ottenere immagini convincenti di vescicole sinaptiche in corso di esocitosi.

Le immagini di microscopia elettronica ottenute con questa tecnica misero in evidenza numerose strutture a forma di omega (Ω) che corrispondono a vescicole che si sono appena fuse con la membrana. Se si varia la concentrazione di 4-aminopiridina, varia anche la quantità di neurotrasmettitore che viene liberata. Inoltre, l'aumento osservato delle immagini a forma di Ω era direttamente proporzionale all'ampiezza della risposta postsinaptica. Questi studi morfologici hanno perciò fornito una dimostrazione indipendente del fatto che i neurotrasmettitori vengono liberati per esocitosi dalle vescicole sinaptiche.

La fusione delle vescicole sinaptiche con la membrana plasmatica, nel corso dell'esocitosi, ha come conseguenza un aumento della superficie della membrana plasmatica stessa. In alcune condizioni particolarmente favorevoli, un'ulteriore prova a favore dei meccanismi di esocitosi può venir fornita proprio da misure della capacità elettrica di membrana, che documentano l'aumento dell'area della membrana plasmatica attraverso l'aumento della capacità della membrana stessa. Infatti, la capacità della membrana, come abbiamo visto nel Capitolo 8, è proporzionale alla sua superficie esterna. Nelle cellule cromaffini della midollare del surrene (che liberano epinefrina) e nei mastociti del peritoneo di Ratto (che liberano istamina), le singole vescicole a centro denso sono tanto grandi da consentire misure dell'aumento della capacità di membrana legato con la fusione di singole vescicole sinaptiche. In queste cellule, la liberazione del neurotrasmettitore si accompagna, infatti, ad un aumento a gradino della capacità della membrana ed è seguita poi da una diminuzione della capacità che procede anch'essa per quantità finite e che probabilmente è legata al ricupero e alla riutilizzazione delle quantità eccedenti di membrana (Figura 14.9B). Anche a livello delle sinapsi convenzionali che trasmettono segnali rapidi e che sono caratterizzate dalla presenza di vescicole piccole, è possibile mettere in evidenza l'aumento della capacità di membrana che consegue alla fusione di un gran numero di vescicole sinaptiche dovuto ad un significativo aumento della concentrazione intracellulare di Ca^{2+} (Figura 14.9C). L'aumento della capacità della membrana conseguente alla fusione di singole vescicole sinaptiche di piccole dimensioni è tuttavia al di là del potere risolutivo delle attuali tecniche sperimentali.

I meccanismi di esocitosi comportano la formazione di un poro di fusione

Sono tuttora in corso approfondite ricerche per accertare in che modo avvenga la fusione della membrana delle vescicole sinaptiche con la membrana plasmatica e quale

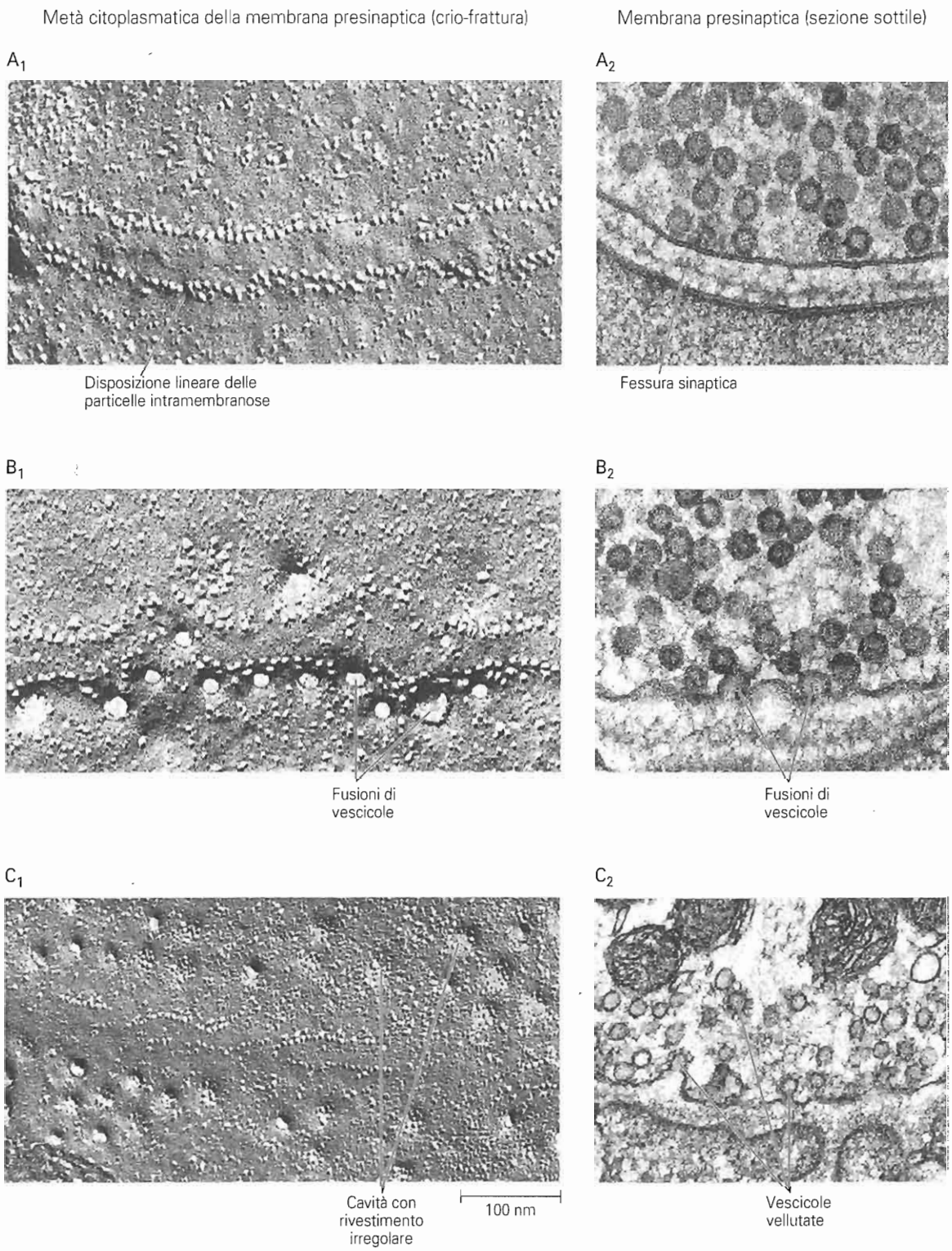


Figura 14.8 Gli eventi che caratterizzano il processo di esocitosi a livello della terminazione presinaptica vengono messi in evidenza con la microscopia elettronica. Nella parte sinistra della microfotografia si possono osservare immagini elettromicroscopiche di crio-frattura della metà citoplasmatica (faccia P) della membrana presinaptica (da paragonare con la Figura 14.7). Nella parte destra sono rappresentate microfotografie di sezioni sottili ottenute con la microscopia elettronica a luce trasmessa. (Modificata, da Alberts e collaboratori, 1989.)

A. Le file parallele di particelle intramembranose allineate su entrambi i lati di una zona attiva potrebbero essere i canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti, fondamentali per il processo di liberazione dei neurotrasmettitori.

B. Le vescicole sinaptiche cominciano a fondersi con la membrana plasmatica dopo 5 ms dallo stimolo. La fusione diviene completa nei 2 ms successivi. Ogni incavatura della membrana plasmatica è il segno della avvenuta fusione di una vescicola sinaptica. Nelle microfotografie di sezioni sottili, la fusione di una vescicola appare, in sezione trasversa, come il profilo di una struttura a forma di Ω.

C. Il processo di rinnovo delle membrane comincia a manifestarsi entro 10 s dalla fusione di una vescicola con la membrana presinaptica, con la comparsa di incavature a margini frastagliati. Dopo altri 10 s le incavature a margini irregolari cominciano a staccarsi dalla membrana del contatto formando vescicole vellutate. Queste vescicole contengono, accanto alle proteine appartenenti alla membrana della vescicola, anche molecole assunte dal mezzo esterno. Le vescicole vengono poi riciclate a livello delle terminazioni stesse o trasportate in via retrograda al soma cellulare, dove i singoli costituenti delle membrane vengono metabolizzati o riciclati (v. Capitolo 4).

 ISBN 88-408-1256-3

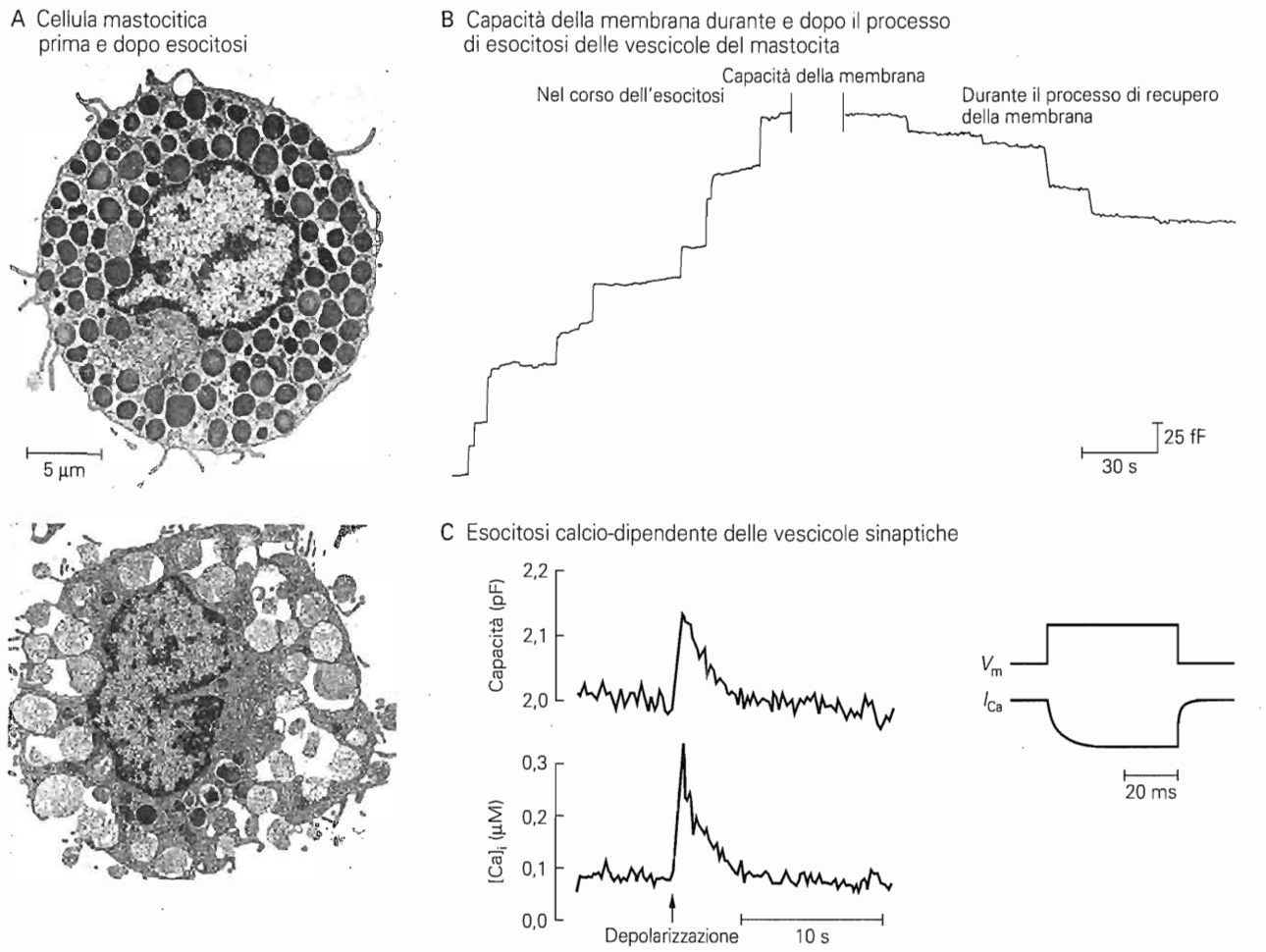


Figura 14.9 Le misure di capacità elettrica della membrana permettono di studiare direttamente i processi di esocitosi e di endocitosi.
A. Esocitosi dai mastociti. Microfotografie al microscopio elettronico di un mastocita prima (in alto) e dopo (in basso) l'induzione di processi di esocitosi. I mastociti sono cellule secretorie del sistema immunitario che contengono grandi vescicole a centro denso che contengono istamina. In generale, l'esocitosi delle vescicole secretorie dei mastociti viene innescata dal legame di un antigene con una immunoglobulina (IgE), con la quale forma un complesso. In condizioni sperimentali è possibile ottenere esocitosi massive introducendo nell'elettrodo intracellulare di registrazione un analogo non idrolizzabile del GTP. (Da Lawson e collaboratori, 1977.)
B. Aumenti a gradino della capacità riflettono la successiva fusione di singole vescicole secretorie con la membrana plasmatica. L'ineguaglianza dei diversi gradini dipende dalla variabilità del diametro (e quindi della superficie) delle vescicole. Dopo l'esocitosi, la membrana che si era aggiunta per via della fusione viene ricuperata per endocitosi. L'endocitosi di singole vescicole dà origine a una diminuzione, a gradino, della capacità della membrana. In questo modo le dimensioni della cellula restano costanti. (Le unità sono in fentofarad, fF, dove 1 fF = capacità di 0,1 µm^2 di area della membrana). (Modificata, da Fernandez e collaboratori, 1984.)
C. Esocitosi e ricupero della membrana da una terminazione presinaptica neuronale. Le registrazioni sono state ottenute da terminazioni sinaptiche isolate di neuroni bipolari della retina del Pesce rosso. La liberazione del neurotrasmettitore è stata innescata, in condizioni di blocco del voltaggio, da un salto di potenziale a gradino (applicato al tempo indicato dalla freccia) che dà origine ad una corrente di Ca^{2+} di notevole intensità e mantenuta nel tempo (inserto). L'ingresso di Ca^{2+} determina un aumento transitorio della concentrazione citoplasmatica di Ca^{2+} (tracciato in basso). Ciò ha come conseguenza l'esocitosi di parecchie migliaia di piccole vescicole sinaptiche e produce un aumento della capacità totale della membrana (tracciato in alto). L'aumento della capacità dovuto alla fusione di una sola vescicola sinaptica è in questo caso troppo piccolo per poter essere osservato. Quando, in seguito alla ripolarizzazione, la concentrazione intracellulare di Ca^{2+} ritorna ai livelli di riposo, l'area eccedente della membrana viene rapidamente ricuperata e la capacità ritorna al suo livello basale. (Modificata, da von Gersdorff e Matthews, 1994.)

sia il ruolo catalitico dei Ca^{2+} in questa fusione. Ricerche morfologiche sui mastociti, fatte con le tecniche della crio-frattura rapida, indicano che l'esocitosi potrebbe avvenire attraverso la formazione transitoria di un *poro di fusione* che attraversa a tutto spessore sia la membrana della vescicola che quella plasmatica. Successive misure dell'aumento della capacità elettrica dei mastociti hanno messo in luce che, nei tracciati elettrofisiologici, è possibile rilevare la presenza di un poro di fusione, in qualche misura analogo ad un canale ionico, prima della fusione completa delle membrane (Figura 14.10). Questo poro di fusione ha inizialmente una conduttanza di singolo canale che si aggira intorno a 200 pS e che è dell'ordine di quella dei canali delle giunzioni comunicanti che stabiliscono anch'esse una connessione fra due membrane diverse. Nel corso del processo di esocitosi, tale poro si dilata rapidamente da circa 1 a 50 nm, mentre la sua conduttanza aumenta parallelamente in maniera notevolissima (Figura 14.10A). In alcuni casi il poro di fusione sembra fluttuare parecchie volte fra lo stato aperto e quello

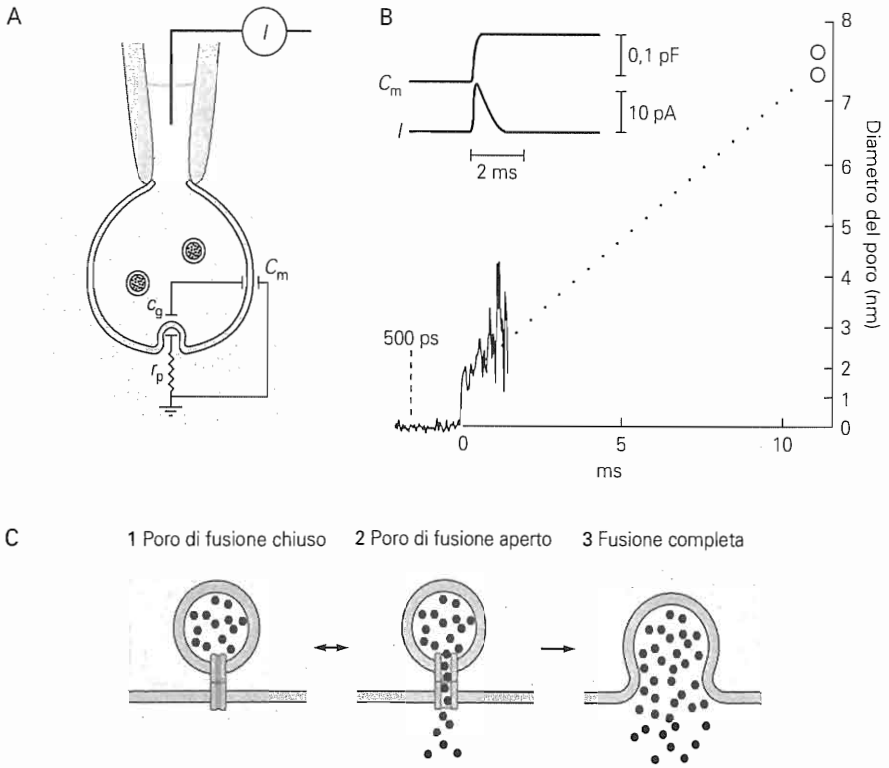


Figura 14.10 Il neurotrasmettitore viene liberato dalla vescicola sinaptica tramite l'apertura di un poro di fusione che mette in connessione la vescicola secretoria con la membrana presinaptica.
A. Dispositivo sperimentale di patch-clamp impiegato per registrare la corrente che passa attraverso il poro di fusione. Quando una vescicola si fonde con la membrana plasmatica, la capacità (C_g) della vescicola è inizialmente connessa con quella del resto della cellula (C_m) tramite l'elevata resistenza (r_p) del poro di fusione. (Da Monck e Fernandez, 1992.)
B. Eventi elettrici che si accompagnano all'apertura del poro di fusione. Poiché il potenziale di membrana della vescicola (assumendo la superficie luminale come negativa) è molto più negativo di quello della cellula, in corrispondenza del processo di fusione vi sarà un flusso transitorio di cariche (cioè una corrente) associato all'aumento della capacità della membrana (C_m). L'entità della conduttanza del poro di fusione (g_p) potrà venir calcolata dalla costante di tempo dell'impulso di corrente secondo l'espressione: $\tau = C_g r_p = C_g / g_p$. Il diametro del poro di fusione può venir calcolato, una volta nota la sua conduttanza, assumendo che il poro debba attraversare due strati lipidici e sia riempito con una soluzione di resistività pari a quella del citoplasma. Il poro di fusione dimostra di avere una conduttanza iniziale di circa 200 pS, simile a quella di un canale delle giunzioni comunicanti, e corrispondente ad un diametro del poro di circa 2 nm. Tale conduttanza aumenta rapidamente entro pochi millisecondi mentre il poro si dilata fino a circa 7-8 nm (linea punteggiata). (Da Spruce e collaboratori, 1990.)
C. Successioni dei passaggi che accompagnano l'esocitosi attraverso un poro di fusione. 1. Le vescicole ancorate alla membrana della zona attiva posseggono un poro di fusione preformato e pronto ad aprirsi. 2. Il poro di fusione si apre rapidamente nel corso dei primi stadi dell'esocitosi permettendo al neurotrasmettitore di fuoriuscire dalla vescicola. 3. Nella maggior parte dei casi il poro di fusione si dilata rapidamente e la vescicola si fonde completamente con la membrana plasmatica.

chiuso prima che la fusione delle membrane divenga completa (Figura 14.10B).

La liberazione del neurotrasmettitore è un fenomeno così veloce che la fusione dovrebbe aver luogo in una frazione di millisecondo. Di conseguenza, le proteine che determinano la fusione delle vescicole sinaptiche con la membrana plasmatica devono, con ogni probabilità, essere già presenti e organizzate intorno al poro di fusione che mette in comunicazione le due membrane, prima che il processo di fusione abbia inizio. A somiglianza di quanto abbiamo visto nel Capitolo 10 a proposito dei canali delle giunzioni comunicanti, è molto probabile che il poro di fusione sia costituito da due emicanali, uno dei quali appartenente alla membrana della vescicola e l'altro alla membrana plasmatica, che entrano in contatto durante il processo di ancoraggio della vescicola (Figura 14.10C). In questo caso, l'ingresso del calcio non farebbe altro che determinare l'apertura e la successiva dilatazione di un poro preesistente, permettendo in tal modo la liberazione del neurotrasmettitore.

Alcuni recenti progressi dei metodi di identificazione delle sostanze chimiche fanno pensare che il neurotrasmettitore possa venir liberato attraverso il poro di fusione stesso anche prima che la sua dilatazione e la fusione della vescicola siano complete (Figura 14.10C). Un metodo elettrochimico, detto *voltmetria*, consente di rilevare la presenza di alcuni neurotrasmettitori contenenti amine, come la serotonina, mediante l'applicazione di un elettrodo extracellulare di fibra di carbonio (Figura 14.11). Se all'elettrodo viene applicato un voltaggio elevato, si ottiene l'ossidazione del neurotrasmettitore che è stato liberato. Tale reazione ossidativa libera elettroni che danno origine ad una corrente elettrica transitoria la cui intensità è proporzionale alle quantità di neurotrasmettitore liberato. Con tale tecnica, in risposta all'arrivo di un potenziale d'azione, si possono osservare notevoli aumenti

 ISBN 88-408-1256-3

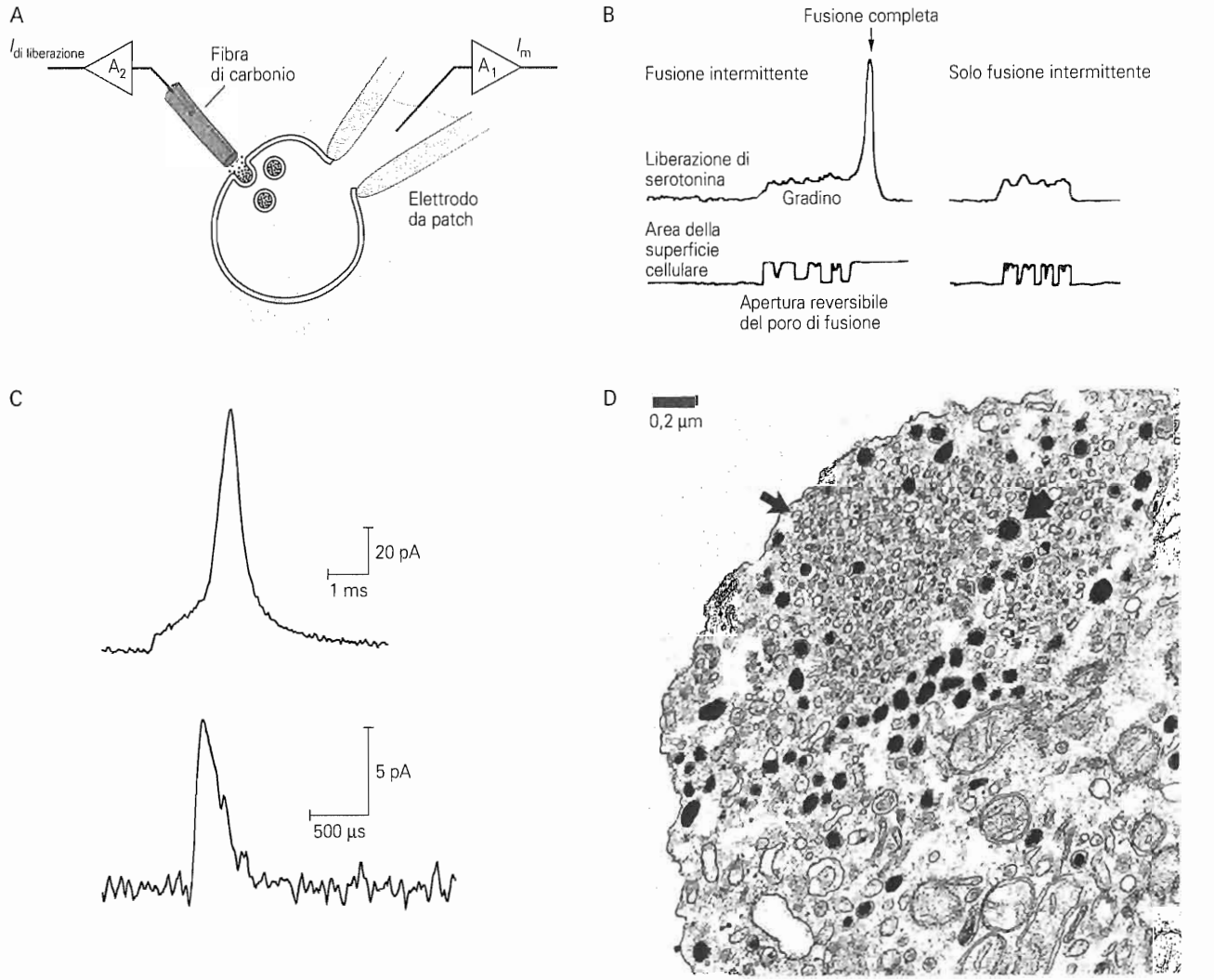


Figura 14.11 La liberazione del neurotrasmettitore attraverso il poro di fusione può venir messa in evidenza con metodi elettrochimici.
A. Dispositivo per la registrazione della liberazione del neurotrasmettitore mediante voltmetria. La cellula è mantenuta in condizioni di blocco del voltaggio con un elettrodo intracellulare da patch, mentre una fibra extracellulare di carbonio viene premuta contro la superficie della cellula. Se si applica un voltaggio elevato alla punta dell'elettrodo, alcuni neurotrasmettitori che contengono gruppi aminici (come la serotonina o la norepinefrina) vengono ossidati. Tale reazione ossidativa libera uno o più elettroni che danno origine a una corrente elettrica che viene registrata mediante un amplificatore (A_2) connesso con l'elettrodo di carbonio. La corrente è proporzionale alla quantità di neurotrasmettitore liberato. La corrente e la capacità della membrana vengono registrate tramite l'elettrodo intracellulare da patch (A_1).
B. Registrazioni della liberazione del neurotrasmettitore e misure di capacità, effettuate su vescicole secretorie di mastociti, inducono a credere che il poro di fusione possa oscillare numerose volte fra posizione aperta e chiusa, prima che si arrivi a una completa fusione delle membrane. Nel corso di queste aperture intermittenti, piccole quantità di neurotrasmettitore diffondono fuori dal poro determinando la comparsa, nei tracciati, di un'inflessione a gradino che precede un picco molto più elevato di liberazione del neurotrasmettitore, in corrispondenza della fusione completa. Talvolta queste aperture e chiusure reversibili del poro di fusione non sono seguite dalla fusione completa, e, nei tracciati, compaiono soltanto oscillazioni intermittenti a gradino durante le quali il neurotrasmettitore viene liberato soltanto per diffusione attraverso il poro di fusione (Da Neher, 1993.)
C-D. Modalità analoghe di liberazione sono state osservate anche nei neuroni di Retzius della Sanguisuga, nei quali il neurotrasmettitore è la serotonina. Le immagini di microscopia elettronica dimostrano che questi neuroni immagazzinano la serotonina sia in vescicole grandi a centro denso, che in piccole vescicole sinaptiche a centro chiaro (freccia). Misure amperometriche hanno dimostrato che l'aumento della concentrazione dei Ca^{2+} dà origine sia a grandi picchi di liberazione di serotonina (tracciato in alto) che a piccole elevazioni del tracciato, che stanno ad indicare una liberazione intermittente di quantità assai più modeste (tracciato in basso) (si noti la differente scala usata per le correnti). I diversi tracciati corrispondono rispettivamente alla fusione delle vescicole grandi a centro denso ed a quella delle vescicole sinaptiche piccole. Le vescicole sinaptiche liberano il loro contenuto molto rapidamente, in meno di 1ms. Questo andamento temporale, così veloce, è compatibile con la diffusione del neurotrasmettitore attraverso un poro di fusione di 300 pS. Le vescicole grandi contengono da 15.000 a 300.000 molecole di serotonina mentre le piccole vescicole sinaptiche ne contengono approssimativamente solo 5.000. (Da Bruns e Jahn, 1995.)

della quantità di neurotrasmettitore che viene liberato e che corrispondono all'esocitosi del contenuto di una vescicola sinaptica grande a centro denso. Spesso queste correnti transitorie di notevole intensità sono precedute dalla comparsa di segnali elettrici di minore ampiezza ma di maggiore durata, che potrebbero corrispondere a un tempuscolo durante il quale la liberazione del neurotrasmettitore avviene con un ritmo lento (Figura 14.11C). Si ritiene oggi che tali manifestazioni elettriche riflettano la fuoriuscita del neurotrasmettitore dal poro di fusione

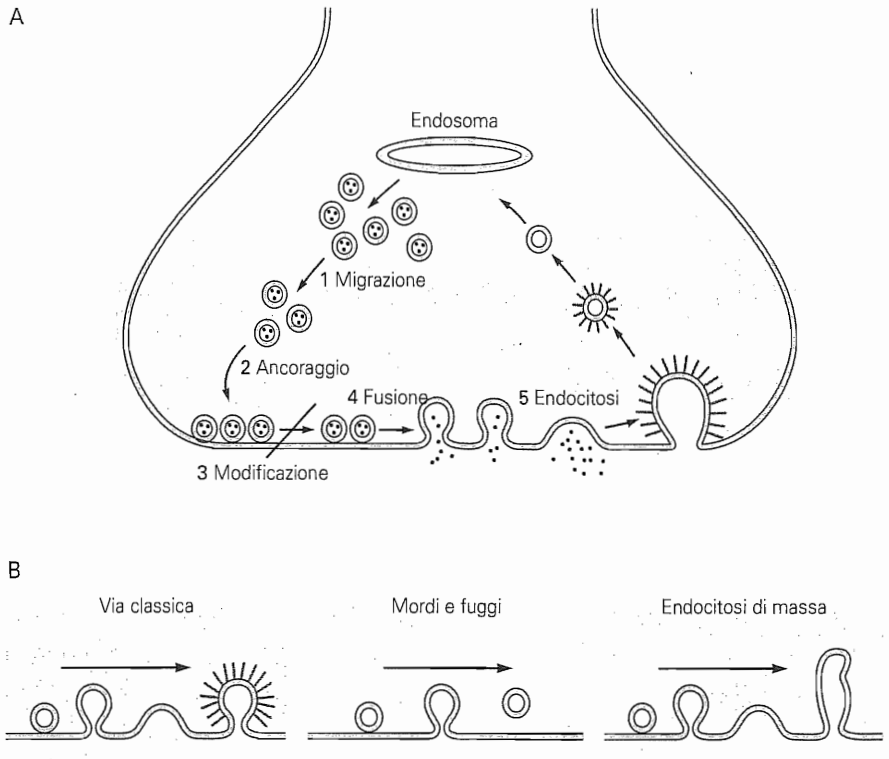


Figura 14.12 Il ricupero delle vescicole sinaptiche nelle terminazioni nervose comporta una serie di tappe successive.
A. Le vescicole libere devono anzitutto essere indirizzate verso le zone attive (1) ed ancorarsi quindi nelle zone attive stesse (2). Le vescicole ancorate ad una zona attiva devono quindi subire una serie di modificazioni che le mettono in condizione di andar incontro ai processi di esocitosi (3). In risposta ad un aumento dei Ca^{2+} le vescicole si fondono con la membrana plasmatica e liberano il loro contenuto (4). Dopo la fusione, la membrana delle vescicole viene ricuperata per endocitosi all'interno della cellula (5). Le vescicole ricuperate per endocitosi si fondono poi con endosomi che costituiscono compartimenti interni di membrane. Dopo una serie di rimaneggiamenti, nuove vescicole sinaptiche si distaccano dagli endosomi, completando in tal modo il riciclaggio delle vescicole.
B. Il ricupero della membrana delle vescicole può avvenire attraverso tre diverse vie. Nella prima via, o via classica, la membrana eccedente viene ricuperata sotto forma di piccole cavità rivestite di clatrina che concentrano in piccole concamerazioni una quantità di particelle appartenenti alle membrane. Queste formazioni si osservano ovunque nelle terminazioni, meno che a livello delle zone attive. Man mano che la membrana plasmatica si estende con il progredire delle successive esocitosi, si osserva un numero sempre maggiore di invaginazioni ricoperte da un involucro irregolare sulla superficie citoplasmatica della membrana stessa. (La via seguita da queste vescicole vellutate è indicata dalle frecce che seguono il passaggio 5). Questa via è la più importante quando la liberazione del neurotrasmettitore avviene a ritmi normali o a ritmi elevati. Nella via detta mordi e fuggi, le vescicole non si fondono interamente con la membrana. In questa via il neurotrasmettitore viene liberato attraverso un poro di fusione; essa è predominante quando il ritmo della liberazione è inferiore alla norma o appena normale. Nella via dell'endocitosi di massa, la membrana in eccesso rientra nella terminazione, per gemmazione, da concamerazioni non rivestite di clatrina che si formano, per lo più, in corrispondenza delle zone attive. Questa via sembra riservata al ricupero delle membrane dopo ritmi di liberazione elevatissimi e può non essere affatto presente quando la sinapsi funziona a ritmo normale. (Modificata, da Schweitzer e collaboratori, 1995.)

prima che il processo di fusione che accompagna l'esocitosi sia completo. È possibile che buona parte della liberazione rapida del neurotrasmettitore possa aver luogo attraverso il poro di fusione e non richieda la completa fusione delle membrane.

Le vescicole sinaptiche vengono riciclate

Se non esistesse alcun processo di compenso della continua fusione delle vescicole sinaptiche con la membrana plasmatica, nel corso di un'attività nervosa protratta la membrana delle terminazioni sinaptiche dovrebbe continuare ad estendersi mentre il numero delle vescicole sinaptiche presenti nella terminazione dovrebbe diminuire continuamente. Tuttavia, in condizioni normali ciò non accade perché la membrana delle vescicole che si è aggiunta alla membrana plasmatica viene rapidamente ricuperata e riciclata dando origine a nuove vescicole sinaptiche (Figura 14.12).

Nel corso dei processi di esocitosi il numero delle vescicole presenti nella terminazione nervosa diminuisce transitoriamente ma la quantità totale di membrana presente nelle vescicole, nelle cisterne e nella membrana plasmatica resta costante, a riprova del fatto che le membrane che si sono aggiunte alla membrana plasmatica vengono ricuperate ed incorporate negli organuli interni della cellula. Le modalità con cui ha luogo il riutilizzo delle membrane delle vescicole non sono state ancora definitivamente accertate, ma sappiamo, tuttavia, che tale pro-

 ISBN 88-408-1256-3

cesso richiede il rivestimento delle vescicole con clatrina, che necessita dell'intervento di una proteina detta dinamina (v. Capitolo 4 e i paragrafi seguenti di questo stesso capitolo) e che, in generale, questi meccanismi sono analoghi a quelli, già noti, che hanno luogo nelle cellule epiteliali (Figura 14.12). Secondo questa ipotesi, la parte eccedente della membrana delle vescicole che sono andate incontro al processo di esocitosi viene riciclata per endocitosi in organuli intracellulari detti endosomi. L'endocitosi e il riutilizzo delle membrane si esauriscono in un arco di tempo che può andare da 30 secondi a un minuto.

I passaggi più rapidi che riguardano il ricupero delle membrane sono stati messi in evidenza mediante misure di capacità elettrica. Appare particolarmente importante il fatto che la velocità con cui le membrane vengono ricuperate sembra dipendere dall'entità della stimolazione e dell'esocitosi. In presenza di stimoli relativamente deboli che comportano la liberazione di un numero limitato di vescicole, il ricupero delle membrane è rapido ed ha luogo entro pochi secondi (v. per esempio, Figura 14.9B). Stimolazioni più energiche, che determinano la liberazione di un numero molto più elevato di vescicole, implicano un rallentamento dei processi di ricupero delle membrane. La forma più rapida di riciclaggio delle vescicole è quella che porta alla liberazione del neurotrasmettitore mediante apertura e chiusura transitoria del poro di fusione, senza che si arrivi alla fusione completa delle due membrane. Il vantaggio di questo meccanismo tipo "mordi e fuggi" è che esso rende le vescicole immediatamente disponibili per la liberazione di altro neurotrasmettitore in quanto comporta soltanto la chiusura del poro di fusione. Pertanto i meccanismi di ricupero delle membrane possono essere diversi a seconda delle diverse condizioni funzionali presenti (Figura 14.12).

La liberazione dei neurotrasmettitori dalle vescicole sinaptiche richiede l'intervento di numerose proteine

Qual è la natura dei meccanismi molecolari che spingono le vescicole ad accumularsi in prossimità delle strutture sinaptiche, ad ancorarsi in corrispondenza delle zone attive, a fondersi con la membrana plasmatica in risposta all'ingresso di Ca^{2+} ed infine a venir riciclate? È stato identificato un gruppo di proteine che si ritiene potrebbero esercitare le seguenti funzioni: (1) vincolare le vescicole in modo da impedire una loro mobilizzazione casuale, (2) indirizzare le vescicole libere verso le zone attive, (3) ancorare queste vescicole in corrispondenza delle zone attive e modificarle in modo da facilitare la loro fusione, (4) promuovere i processi di fusione e di esocitosi e (5) ricuperare per endocitosi le membrane dopo la loro fusione (Figura 14.13).

Prenderemo anzitutto in esame le proteine che sembrano connesse con i processi di fissazione e di mobilizzazione delle vescicole. Le vescicole localizzate al di fuori delle zone attive costituiscono un magazzino di riserva di neurotrasmettitore. Queste vescicole, tuttavia, non sono libere di muoversi nella terminazione, ma sono piuttosto vincolate o ancorate a una rete di filamenti del citoscheletro dalle *sinapsine* che costituiscono una famiglia di quattro proteine (Ia, Ib, IIa e IIb). Di queste quattro proteine le meglio conosciute sono la sinapsina Ia e Ib. Queste due proteine possono fungere da substrati sia per la protein-chinasi AMPc-dipendente che per la chinasi Ca^{2+}/calmodulino-dipendente. Si ritiene che la sinapsina I, quando non è fosforilata, immobilizzi le vescicole sinaptiche mantenendole adese ai filamenti di actina e ad altri componenti del citoscheletro. La sinapsina I verrebbe fosforilata dalla protein-chinasi Ca^{2+}/calmodulino-dipendente quando la terminazione nervosa si depolarizza e vi entrano i Ca^{2+}. Questa fosforilazione libera le vescicole dai legami che le fissano al citoscheletro e le rende libere di muoversi verso le zone attive (Figura 14.14).

La funzione di indirizzare le vescicole verso i siti di ancoraggio e di rilascio sembra essere svolta da Rab3A e Rab3C, che sono due membri di una classe di proteine di basso peso molecolare, correlate con la superfamiglia dei proto-oncogeni *ras*, che legano il GTP e lo idrolizzano a GDP e fosfato inorganico (Figura 14.14B). Queste proteine Rab si legano alle vescicole sinaptiche tramite un gruppo idrocarbonico idrofobico, attaccato in forma covalente al terminale carbossilico delle proteine stesse. Si ritiene che l'idrolisi del GTP legato alla proteina Rab e la sua conversione in GDP rivesta importanza in quanto aumenta l'efficienza con cui le vescicole vengono indirizzate ai siti di ancoraggio più appropriati. Nel corso dell'esocitosi le proteine Rab vengono liberate dalle vescicole nel citoplasma.

Dopo che una vescicola è stata indirizzata verso il proprio sito di rilascio, ha luogo una serie di complesse interazioni fra le proteine presenti sulla membrana della vescicola sinaptica e quelle localizzate sulla membrana presinaptica. Si pensa che tali interazioni completino l'ancoraggio delle vescicole e le modifichino in modo da renderle pronte ad andare incontro al processo di fusione in risposta all'ingresso di Ca^{2+}. Va detto che interazioni analoghe sono di fondamentale importanza per i processi di esocitosi che avvengono in tutte le cellule e non soltanto per quelle che si verificano nelle terminazioni neuronali.

Come abbiamo visto nel Capitolo 4, tutte le proteine secretorie vengono sintetizzate sui ribosomi e introdotte nel lume del reticolo endoplasmatico (ER). Quando le proteine lasciano ER, vengono indirizzate verso l'apparato del Golgi racchiuse in vescicole formate dalle membrane di ER. Qui le vescicole si ancorano e si fondono con quelle dell'apparato del Golgi, scaricando il proprio contenuto proteico nei canalicoli dell'apparato stesso, dove le proteine vengono modificate. Altre vescicole fanno la spola, a navetta, fra i compartimenti *cis* e *trans* (le diverse cisterne) dell'apparato di Golgi, trasportando le proteine secretorie finché non si sono modificate completamente e

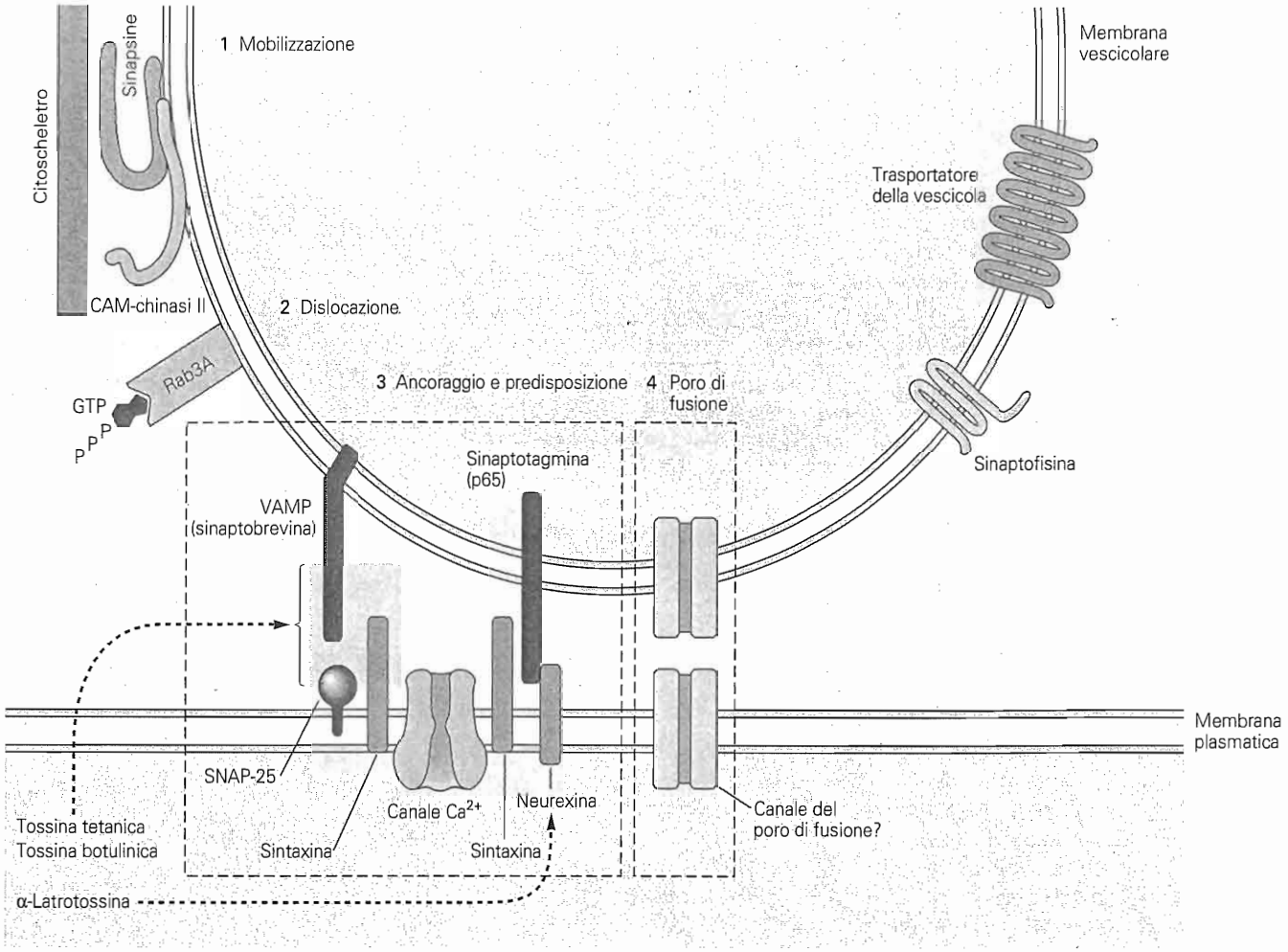


Figura 14.13 In questo diagramma sono rappresentate le proteine delle vescicole sinaptiche oggi meglio conosciute e ne sono indicati i recettori e le probabili funzioni. Si ritiene che per le vescicole sinaptiche esistano compartimenti separati dove (1) le vescicole sono "in deposito" (associate agli elementi del citoscheletro), (2) le vescicole ricircolano e vengono indirizzate verso le zone attive, (3) le vescicole si ancorano in corrispondenza delle zone attive e vengono modificate in modo da essere pronte a liberare il proprio contenuto, e (4) vanno incontro alla liberazione stessa. Alcune delle proteine rappresentate sono il bersaglio di alcune neurotossine in grado di alterare i processi di liberazione dei neurotrasmettitori. VAMP (o sinaptobrevina), SNAP-25 e sintaxina vengono degradate dalle tossine tetanica e botulinica, che sono metallo-proteasi zinco-dipendenti. L'α-latrotossina, che è una tossina di ragno in grado di determinare deplezioni massive di vescicole sinaptiche e di neurotrasmettitore, si lega alle neurexine. 1. Le sinapsine sono proteine associate alle vescicole che si ritiene promuovano una serie di interazioni fra le vescicole e gli elementi del citoscheletro delle terminazioni nervose. 2. Le proteine Rab (v. Figura 14.14B) sembrano aver un ruolo nella ricircolazione delle vescicole all'interno della cellula e nell'indirizzare le vescicole stesse verso la membrana della terminazione. 3. L'ancoraggio, la fusione e la liberazione delle vescicole sembrano dover comportare una serie di complesse interazioni fra le proteine delle vescicole, VAMP (sinaptobrevina) e sinaptotagmina (p65), e quelle localizzate sulla membrana plasmatica della terminazione, come la sintaxina e le neurexine. Le frecce indicano le probabili interazioni indicate da ricerche *in vitro*. 4. La natura delle proteine della vescicola e della membrana plasmatica che compongono il poro di fusione non è ancora stata chiarita. La sinaptofisina è una proteina intrinseca della membrana delle vescicole sinaptiche, viene fosforilata dalle tirosin-chinasi e potrebbe essere un fattore di regolazione dei meccanismi di rilascio. I trasportatori della membrana delle vescicole sono deputati all'accumulo del neurotrasmettitore nella vescicola sinaptica stessa (v. Capitolo 15).

divenute mature. Le proteine mature vengono immagazzinate in vescicole che si staccano infine per gemmazione dal reticolo del Golgi e migrano verso la superficie cellulare dove vengono liberate per esocitosi. Questo tipo di liberazione viene indicata come *costitutiva* (nel senso che è continua ed avviene indipendentemente dall'ingresso di Ca^{2+}) per distinguerla dalla liberazione così detta *regolata*, che ha luogo a livello delle sinapsi in risposta all'ingresso di Ca^{2+} nella terminazione presinaptica.

James Rothman, Richard Scheller e Reinhard Jahn hanno proposto un'importante ipotesi sui meccanismi mediante i quali le membrane delle vescicole vengono ancorate e approntate per l'esocitosi. Secondo questa teoria un gruppo di proteine specifiche che fanno parte integrante della membrana delle vescicole (dette SNARES delle vescicole o v-SNARES) si legano a specifiche proteine recettrici della membrana bersaglio (SNARES della membrana bersaglio o t-SNARE) (Figura 14.15). Nel sistema nervoso sono state identificate due t-SNARES: la *sintaxina*, che è una proteina intrinseca della membrana delle terminazioni, e la SNAP-25, che è una proteina di 25 kDa di massa, comune a tutte le membrane periferiche. La proteina intrinseca della membrana vescicolare o VAMP è la sinaptobrevina che funge da v-SNARE.

 ISBN 88-408-1256-3

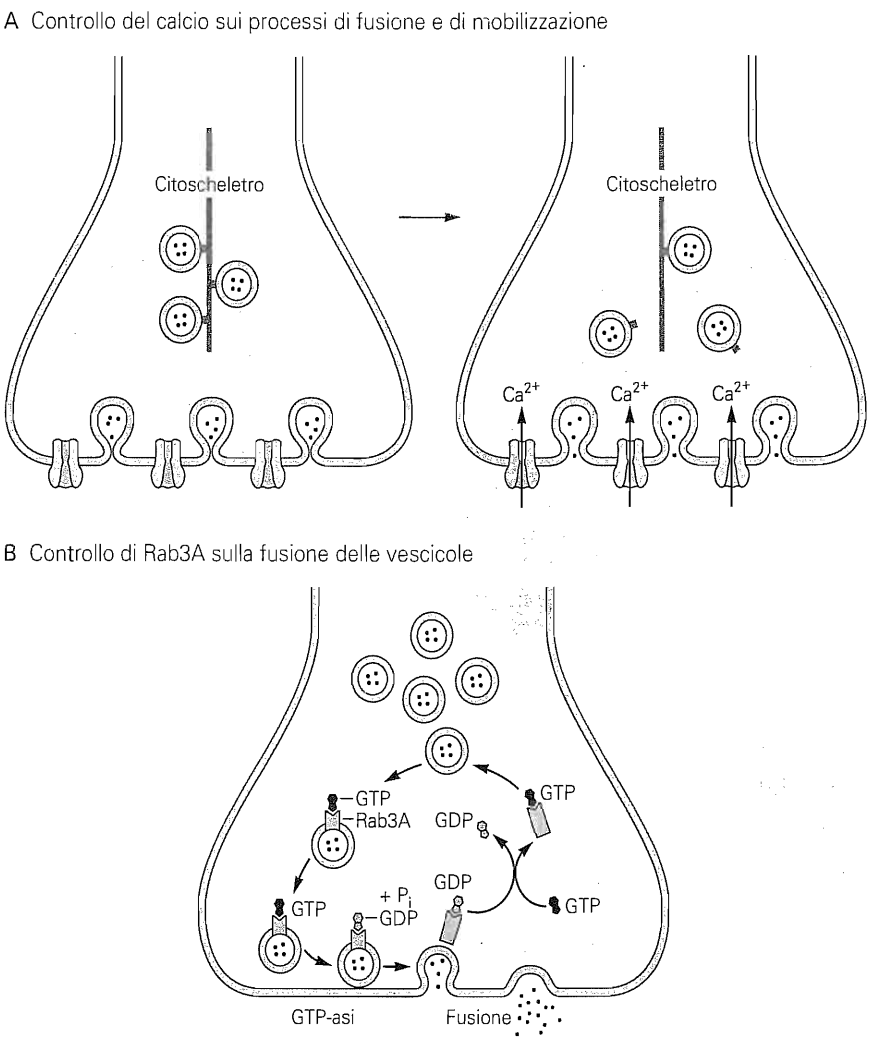


Figura 14.14 La mobilizzazione, l'ancoraggio e altre funzioni delle vescicole sinaptiche sono sotto il controllo dei Ca^{2+} e di proteine di basso peso molecolare che si legano al GTP.
A. Nelle terminazioni nervose, le vescicole sinaptiche o sono confinate in un *compartimento di deposito*, dove sono vincolate al citoscheletro, o sono presenti in un compartimento dove sono *liberabili*, e nel quale sono ancorate alla membrana presinaptica. L'ingresso di Ca^{2+} nella terminazione nervosa determina l'apertura del complesso che costituisce il poro di fusione e la liberazione del neurotrasmettitore. L'ingresso di calcio sortisce anche l'effetto di rendere libere le singole vescicole confinate nel compartimento di deposito, tramite la fosforilazione delle sinapsine, aumentando in tal modo il numero delle vescicole che si rendono disponibili per l'ancoraggio sulla membrana plasmatica presinatica.
B. Il ciclo delle Rab3A indirizza le vescicole verso i loro siti di rilascio. Rab3A si unisce in complesso con il GTP e si lega ad una vescicola sinaptica. Mentre la vescicola si sta ancora indirizzando verso le zone attive, Rab3A idrolizza a GDP il GTP al quale è legato. L'idrolisi del GTP potrebbe servire a rendere irreversibile l'ancoraggio, altrimenti reversibile, delle vescicole alla membrana della zona attiva. Nel corso della fusione e dell'esocitosi il complesso Rab3A-GDP si dissocia dalle vescicole. Segue uno scambio di GTP per GDP che è seguito da una nuova associazione del complesso Rab3A-GTP con una vescicola sinaptica ed il ciclo ha di nuovo inizio.

L'importanza delle proteine SNARE nella trasmissione sinaptica è sottolineata dall'osservazione che tutte queste tre proteine costituiscono il bersaglio di diverse neurotossine di batteri del genere *clostridium* che sono inibitori specifici della trasmissione sinaptica. Una di queste tossine, la tossina tetanica, è una zinco-endoproteasi specificamene attiva su VAMP. Le tossine botuliniche A, B e C sono altre tre zinco-endoproteasi che idrolizzano rispettivamente SNAP-25, VAMP e sintaxina in maniera specifica. VAMP possiede inoltre caratteristiche simili a quelle dei peptidi virali di fusione.

Da ricerche effettuate ricostituendo il sistema con proteine purificate su vescicole lipidiche risulta che l'unità funzionale minima, in grado di mediare la fusione delle membrane, è costituita da VAMP, sintaxina e SNAP-25. È stato altresì proposto un modello strutturale particolareggiato del modo con cui queste proteine interagiscono nel promuovere la fusione delle membrane (Figura 14.15B).

Il complesso ternario costituito da VAMP, sintaxina e SNAP-25 è particolarmente stabile. Perché il meccanismo di riciclaggio delle vescicole abbia a funzionare in modo efficiente, tale complesso deve venir disaggregato mediante il legame con due proteine citoplasmatiche: la proteina solubile di fusione N-etil-maleinimide-sensibile (NSF) e la proteina solubile di attacco per l'NSF (o SNAP; questa proteina non ha alcuna relazione con SNAP-25, la somiglianza dei nomi è una pura coincidenza). Le v-SNARES e le t-SNARES fungono da recettori per.SNAP (da ciò il nome di *recettori di SNAP*) che si lega poi ad NSF. NSF è una ATP-asi che utilizza l'energia liberata dall'idrolisi dell'ATP per sciogliere il complesso SNARE.

Si ritiene che per il processo di esocitosi possa aver importanza anche un'altra proteina intrinseca della membrana delle vescicole: la *sinaptotagmina* (o p65). La sinaptotagmina contiene due domini (i domini C2) omologhi al segmento regolatore della protein-chinasi C. I domini C2 si legano ai fosfolipidi con elevata calcio-dipendenza. Tale proprietà fa ritenere che la sinaptotagmina possa penetrare in profondità nel doppio strato lipidico della membrana presinaptica in seguito all'ingresso di Ca^{2+} nella cellula, costituendo in tal modo un importante sensore della concentrazione dei Ca^{2+} nei processi di esocitosi (v. Figura 14.12). La sinaptotagmina potrebbe anche fungere da v-SNARE in quanto è in grado di legarsi alla sintaxina e ad una isoforma di SNAP.

Per verificare il ruolo della sinaptotagmina nella trasmissione sinaptica sono state create numerose forme animali carenti di questa proteina. In base a questi esperimenti sono stati proposti due modelli che riguardano la funzione della sinaptotagmina. Secondo il primo di que-

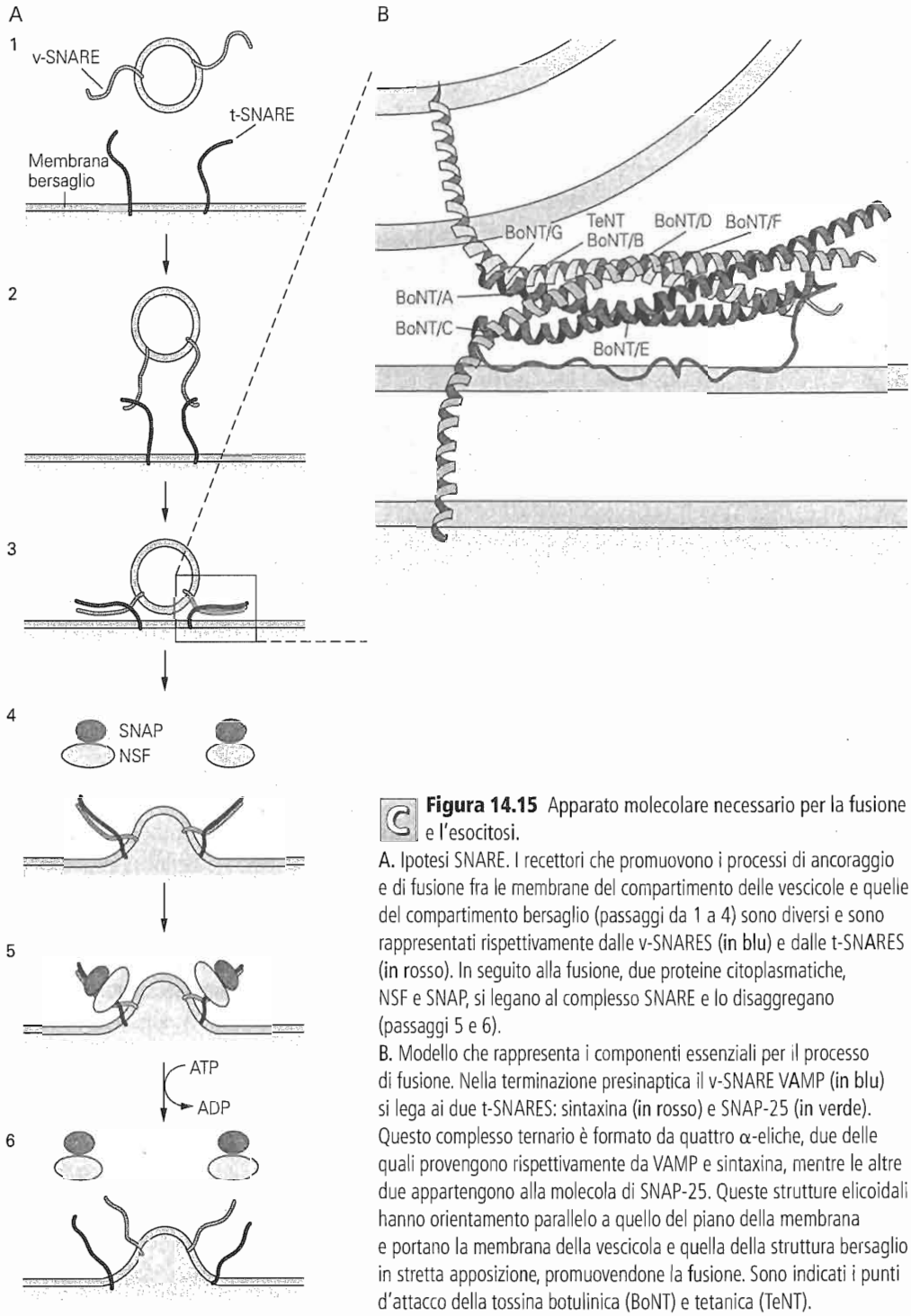


Figura 14.15 Apparato molecolare necessario per la fusione e l'esocitosi.
A. Ipotesi SNARE. I recettori che promuovono i processi di ancoraggio e di fusione fra le membrane del compartimento delle vescicole e quelle del compartimento bersaglio (passaggi da 1 a 4) sono diversi e sono rappresentati rispettivamente dalle v-SNARES (in blu) e dalle t-SNARES (in rosso). In seguito alla fusione, due proteine citoplasmatiche, NSF e SNAP, si legano al complesso SNARE e lo disaggregano (passaggi 5 e 6).
B. Modello che rappresenta i componenti essenziali per il processo di fusione. Nella terminazione presinaptica il v-SNARE VAMP (in blu) si lega ai due t-SNARES: sintaxina (in rosso) e SNAP-25 (in verde). Questo complesso ternario è formato da quattro α-eliche, due delle quali provengono rispettivamente da VAMP e sintaxina, mentre le altre due appartengono alla molecola di SNAP-25. Queste strutture elicoidali hanno orientamento parallelo a quello del piano della membrana e portano la membrana della vescicola e quella della struttura bersaglio in stretta apposizione, promuovendone la fusione. Sono indicati i punti d'attacco della tossina botulinica (BoNT) e tetanica (TeNT).

sti modelli la sinaptotagmina fungerebbe da agente bloccante della fusione o regolatore negativo della liberazione del neurotrasmettitore (in quanto bloccherebbe l'esocitosi in assenza di Ca^{2+}). Il modello prevede che l'ingresso dei Ca^{2+} metta rapidamente fine al blocco permettendo la liberazione sincrona del contenuto vescicolare. Quest'ipotesi appare assai fondata in quanto lo stesso meccanismo che riguarda la fusione delle vescicole sinaptiche (la formazione del complesso SNAP-SNARE) è presente anche nei processi di secrezione costitutivi e cioè indipendenti dai Ca^{2+}. Questo modello si basa sui risultati di esperimenti condotti su mutanti di *Drosophyla* e su nematodi privi di sinaptotagmina nei quali la trasmissione sinaptica, in risposta all'arrivo di un potenziale d'azione nella terminazione presinaptica, risulta gravemente alterata. Inoltre, in questi mutanti di *Drosophyla*, la frequenza dei potenziali di placca spontanei in miniatura è aumentata, il che fa pensare che la sinaptotagmina eserciti una funzione inibitoria.

La seconda ipotesi prevede che la sinaptotagmina agisca da regolatore positivo dei meccanismi di liberazione e promuova attivamente la fusione delle vescicole. Questa ipotesi è basata sull'osservazione che in un ceppo di topolini mutanti nel quale una delle principali isoforme della sinaptotagmina è assente, la trasmissione sinaptica rapida è bloccata senza che si manifesti alcun au-

 ISBN 88-408-1256-3

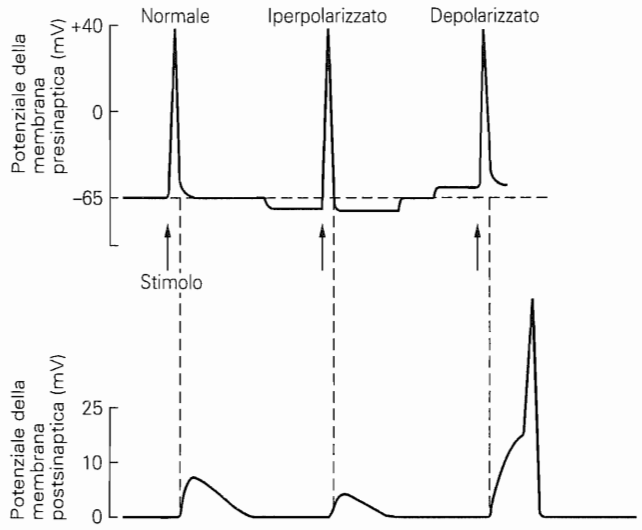


Figura 14.16 Le variazioni del potenziale di membrana della terminazione presinaptica influenzano la concentrazione intracellulare di Ca^{2+} e quindi anche le quantità di neurotrasmettitore che vengono liberate. Quando la terminazione presinaptica è al suo potenziale di riposo, un potenziale d'azione (tracciato superiore) determina l'insorgenza di un potenziale sinaptico di una certa ampiezza (tracciato inferiore). Se la terminazione presinaptica viene *iperpolarizzata* di 10 mV prima dell'arrivo di un potenziale d'azione, l'ingresso costante di Ca^{2+} *diminuisce* e l'arrivo di un potenziale d'azione della stessa ampiezza produce un potenziale sinaptico di ampiezza minore. Al contrario, se il neurone presinaptico viene *depolarizzato* di 10 mV, l'ingresso costante di Ca^{2+} *aumenta* e un medesimo potenziale d'azione dà origine a un potenziale postsinaptico più ampio, in grado di far insorgere un potenziale d'azione nella cellula postsinaptica.

mento della liberazione spontanea del neurotrasmettitore. Poiché le isoforme della sinaptotagmina sono numerose nei mammiferi mentre ve n'è una sola negli invertebrati, è possibile che le diverse isoforme dei mammiferi svolgano funzioni diverse. Una di queste isoforme potrebbe mediare la liberazione rapida nei processi regolati mentre un'altra potrebbe controllare i processi costitutivi di secrezione.

La sinaptotagmina potrebbe svolgere anche un'altra funzione nei processi di endocitosi. In seguito all'esocitosi, le membrane fuse vengono ricuperate per endocitosi. Le membrane presenti in eccesso danno origine in tutta la terminazione, meno che in corrispondenza delle zone attive, a delle cavità rivestite di clatrina. Il legame della clatrina alle membrane è favorito da alcune proteine adattatrici. La sinaptotagmina funge da recettore per la proteina adattatrice AP-2 della clatrina. Il rivestimento di clatrina forma un reticolo regolare intorno alla cavità che alla fine si stacca dalla membrana sotto forma di una vescicola vellutata. Il distacco della vescicola dipende da una GTP-asi detta dinamina, che forma uno stretto anello elicoidale attorno al collo della vescicola nel corso del processo di endocitosi. Un mutante di *Drosophila* carente di dinamina presenta una trasmissione sinaptica alterata per via dell'inibizione dei processi di riciclaggio delle vescicole.

Le quantità di neurotrasmettitore che vengono liberate dipendono dalle quantità di calcio che entrano nella cellula nel corso del potenziale d'azione

L'efficacia delle sinapsi chimiche può venir modificata sia per tempi brevi che per tempi più o meno lunghi. Questa capacità di cambiamento, o *plasticità sinaptica*, viene controllata da due tipi di processi: (1) processi intrinseci al neurone stesso, che dipendono da variazioni del potenziale di membrana o dalla frequenza di scarica dei potenziali d'azione e (2) processi estrinseci come le afferenze sinaptiche provenienti da altri neuroni.

Le modificazioni di lungo termine dell'attività delle sinapsi chimiche sono fondamentali per i processi dello sviluppo e dell'apprendimento e verranno prese in esame, in dettaglio, più avanti nel corso del libro. Esamineremo ora, anzitutto, le modificazioni di breve termine delle quantità di neurotrasmettitore liberate, dovute sia a variazioni che hanno luogo all'interno delle terminazioni presinaptiche che a fattori esterni.

La concentrazione intracellulare del calcio libero viene regolata da meccanismi cellulari intrinseci

Come abbiamo visto all'inizio di questo capitolo, la liberazione dei neurotrasmettitori dipende strettamente dalla concentrazione intracellulare di Ca^{2+}. Pertanto, tutti i meccanismi del neurone presinaptico che modificano la concentrazione dei Ca^{2+} liberi nella terminazione presinaptica modificano anche la quantità di neurotrasmettitore che viene liberato. In alcune cellule si ha un ingresso, modesto ma costante, di Ca^{2+} attraverso la membrana delle terminazioni presinaptiche, anche quando il potenziale di membrana è al suo livello di riposo. Si ritiene che questo ingresso abbia luogo attraverso i canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti di tipo L che non tendono ad inattivarsi o si inattivano in maniera trascurabile.

Questo ingresso costante di Ca^{2+} aumenta con la depolarizzazione e si riduce con l'iperpolarizzazione. Una lieve depolarizzazione della membrana può aumentare questo ingresso costante di Ca^{2+} e far aumentare, di conseguenza, anche la quantità di neurotrasmettitore che può venir liberato in seguito ad un successivo arrivo di potenziali d'azione. Una lieve iperpolarizzazione avrà l'effetto opposto (Figura 14.16). Piccole variazioni del potenziale di membrana possono perciò far variare le quantità di Ca^{2+} che entrano nelle terminazioni e rendere quindi inoperante una sinapsi efficiente o, al contrario, altamente efficiente una connessione sinaptica debole. Come diremo fra breve, queste variazioni del potenziale di membrana possono anche verificarsi per azione di neurotrasmettitori liberati da altri neuroni a livello di sinapsi asso-assoniche che regolano l'attività di canali ionici presinaptici e possono venir riprodotte sperimentalmente iniettando corrente.

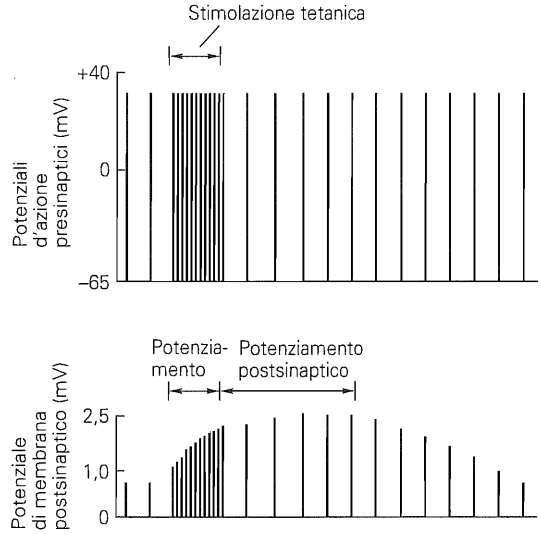


Figura 14.17 La stimolazione ad alta frequenza del neurone presinaptico è seguita da un aumento graduale dell'ampiezza dei potenziali postsinaptici. Quest'aumento dell'efficacia della sinapsi costituisce un mezzo mediante il quale un neurone può conservare informazioni circa il suo precedente livello di attività e rappresenta una forma elementare di memoria. La scala temporale dei tracciati della figura è stata compressa (i potenziali pre- e postsinaptici sono rappresentati soltanto da un segmento che ne indica l'ampiezza). Per stabilire un tracciato di riferimento (controllo), il neurone presinaptico viene stimolato alla frequenza di 1 al secondo e ciò determina l'insorgenza di un potenziale postsinaptico dell'ampiezza di circa 1 mV. Il neurone presinaptico viene quindi stimolato per parecchi secondi alla maggior frequenza di 5 al secondo. Nel corso di questa *stimolazione tetanica* l'ampiezza del potenziale postsinaptico aumenta. Questo fenomeno è noto come *potenziamento*. Dopo parecchi secondi si riporta la frequenza di stimolazione del neurone presinaptico al livello del controllo (1 al secondo). I potenziali postsinaptici restano tuttavia di ampiezza elevata per diversi minuti e, in alcune cellule, anche per parecchie ore. Quest'aumento persistente viene detto *potenziamento post-tetanico*.

Nella maggior parte delle cellule nervose, l'efficacia sinaptica può venir modificata da un'attività intensa. In queste cellule una scarica di potenziali d'azione ad elevata frequenza può essere seguita da un periodo durante il quale i potenziali d'azione determinano l'insorgenza di potenziali postsinaptici di ampiezza progressivamente maggiore. La stimolazione del neurone presinaptico a frequenza elevata (frequenza che in alcune cellule può arrivare a 500-1000 potenziali d'azione al secondo) viene detta *stimolazione tetanica*. L'aumento dell'ampiezza del potenziale postsinaptico che si osserva durante una stimolazione tetanica è detto *potenziamento;* l'aumento che persiste dopo la cessazione della stimolazione è detto *potenziamento post-tetanico*. Tale potenziamento, in generale, dura per parecchi minuti ma può persistere anche per un'ora o più (Figura 14.17).

Si ritiene che il potenziamento post-tetanico dipenda dalla saturazione transitoria dei diversi sistemi deputati a tamponare la concentrazione dei Ca^{2+} nelle terminazioni e, in primo luogo, del reticolo endoplasmatico e dei mitocondri. Questa saturazione determina un temporaneo aumento dei Ca^{2+}, detti anche *Ca^{2+} residui*, come conseguenza dell'ingresso delle quantità relativamente elevate di Ca^{2+} che si accompagnano a una scarica prolungata di potenziali d'azione. Il conseguente aumento della concentrazione di riposo dei Ca^{2+} liberi facilita la trasmissione sinaptica per un periodo della durata di parecchi minuti o più, attivando alcuni enzimi sensibili alle quantità elevate dei Ca^{2+}, a riposo, come, per esempio, la protein-chinasi Ca^{2+}/calmodulino-dipendente. Si ritiene che l'attivazione di questa via enzimatica calcio-dipendente aumenti la mobilitazione delle vescicole sinaptiche nelle terminazioni, per esempio, tramite la fosforilazione delle sinapsine. La fosforilazione delle sinapsine infatti libera le vescicole sinaptiche dai loro punti di ancoraggio sul citoscheletro e determina la loro conseguente migrazione e il loro ancoraggio a livello delle zone attive. Di conseguenza, per ogni potenziale d'azione che invade la terminazione presinaptica si libera molto più neurotrasmettitore che in condizioni normali.

Ecco dunque un semplice caso di memoria cellulare! La cellula presinaptica conserva memoria della sua passata attività sotto forma dei Ca^{2+} liberi che restano nelle sue terminazioni. La conservazione nella cellula nervosa dell'informazione biochimica relativa ad un breve periodo di elevata attività determina un rafforzamento delle connessioni presinaptiche che persiste per diversi minuti. Nel Capitolo 63 vedremo in che modo il potenziamento post-tetanico, a livello di talune sinapsi, può essere seguito da un processo di durata ancora maggiore (anch'esso iniziato dall'ingresso di Ca^{2+}), detto *potenziamento a lungo termine*, che può durare molte ore o perfino giorni interi.

La concentrazione intracellulare del calcio libero viene regolata dalle sinapsi asso-assoniche presenti nelle terminazioni presinaptiche

I neuroni entrano in contatto sinaptico fra loro non solo a livello del corpo cellulare e dei dendriti, ma anche a livello delle terminazioni assonali (v. Capitolo 12). Mentre le sinapsi asso-somatiche esercitano la propria influenza su tutte le branche assonali del neurone postsinaptico (in quanto modificano la probabilità che il neurone scarichi un potenziale d'azione), le sinapsi asso-assoniche controllano selettivamente l'attività di singole diramazioni neuronali. Un'attività importante delle sinapsi asso-assoniche è quella di controllare l'ingresso dei Ca^{2+} nelle terminazioni presinaptiche del neurone postsinaptico aumentando o riducendo la liberazione dei neurotrasmettitori.

Come abbiamo visto nel Capitolo 12, quando un neurone iperpolarizza il corpo cellulare (o i dendriti) di un altro neurone, esso diminuisce la probabilità che la cellula postsinaptica generi un potenziale d'azione; questo tipo di attività vien detto *inibizione postsinaptica*. Quando, al contrario, un neurone stabilisce un contatto sinaptico con la terminazione assonale di un'altra cellula, può ridurre la quantità di neurotrasmettitore che quest'ultimo libererà su una terza cellula nervosa; questo tipo di attività è detto

 ISBN 88-408-1256-3

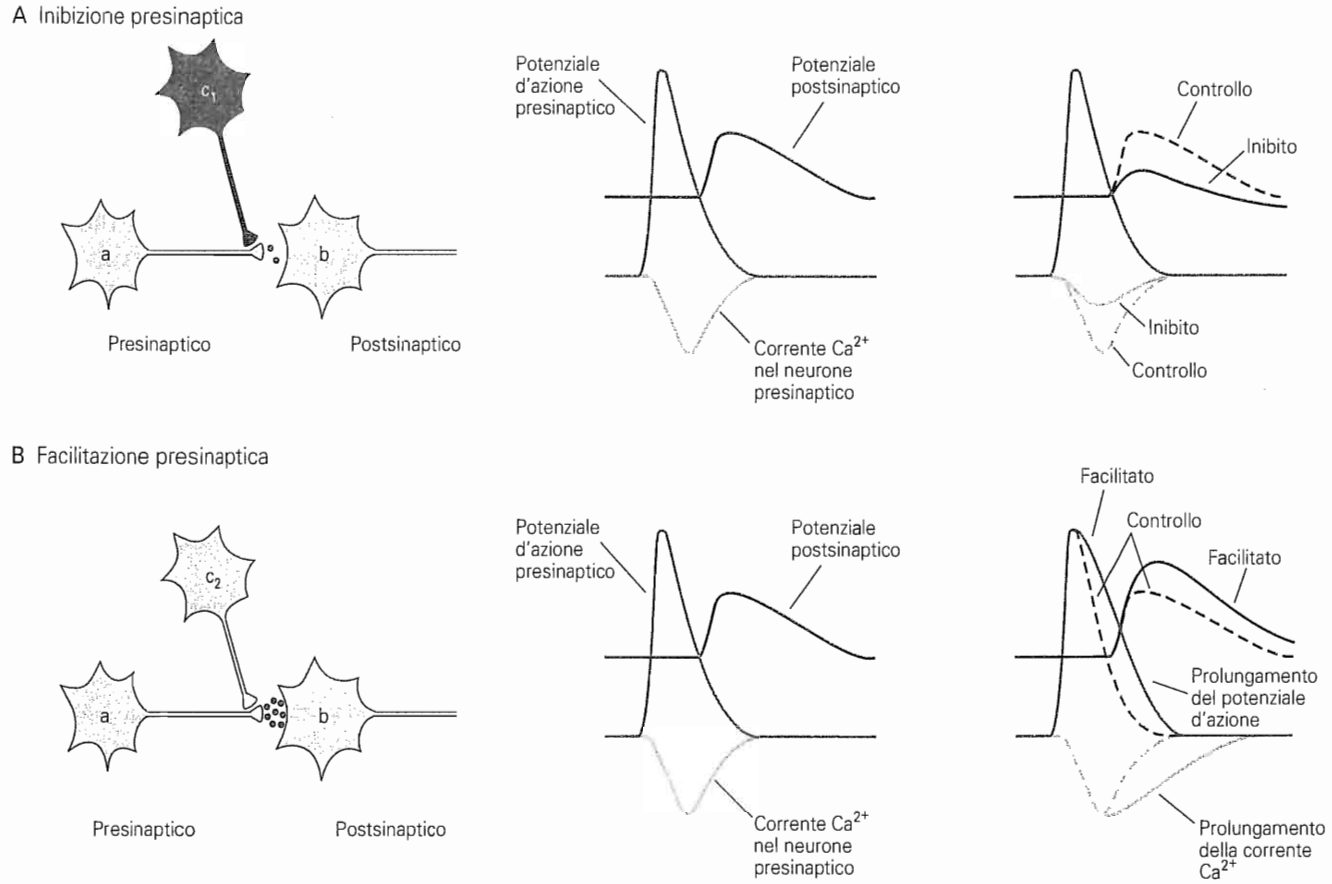


Figura 14.18 Le sinapsi asso-assoniche possono inibire o facilitare la liberazione del neurotrasmettitore della cellula postsinaptica.
A. Un neurone inibitore (c_1) prende contatto con la terminazione di un secondo neurone presinaptico (a). La liberazione di neurotrasmettitore da parte della cellula c_1 riduce la corrente Ca^{2+} nella cellula a, determinando una diminuzione della quantità del neurotrasmettitore da quest'ultima liberato. Come conseguenza il potenziale postsinaptico registrato nella cellula b è ridotto d'ampiezza.
B. Un neurone facilitante (c_2) prende contatto con la terminazione di un altro neurone presinaptico (a). La liberazione di neurotrasmettitore da parte della cellula c_2 riduce la corrente K^+ nella cellula a, prolungando il potenziale d'azione e determinando un aumento della corrente Ca^{2+}, attraverso i canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti della stessa cellula. Di conseguenza, l'ampiezza del potenziale postsinaptico della cellula b risulterà aumentata.

inibizione presinaptica (Figura 14.18A). Allo stesso modo, un'attività sinaptica asso-assonica può aumentare le quantità di neurotrasmettitore liberato dalla cellula postsinaptica; quest'attività è detta *facilitazione presinaptica* (Figura 14.18B). Per ragioni ancora non ben conosciute i processi di modulazione presinaptica compaiono precocemente fin dai primi livelli delle vie sensitive.

I casi di inibizione e di facilitazione presinaptiche più studiati sono quelli osservabili in talune cellule nervose di invertebrati e nei neuroni afferenti meccanocettivi dei vertebrati (i cui corpi cellulari sono localizzati nelle cellule dei gangli delle radici dorsali). In queste cellule sono stati messi in evidenza tre diversi meccanismi di inibizione presinaptica. Uno di questi è rappresentato dall'attivazione di recettori metabotropici che determinano contemporaneamente la chiusura di canali Ca^{2+} e l'apertura di canali K^+ voltaggio-dipendenti, con conseguente riduzione dell'ingresso di Ca^{2+} e anticipata ripolarizzazione della cellula. Il secondo meccanismo è mediato dall'attivazione di canali Cl^- il cui accesso è regolato dal GABA, con conseguente aumento della conduttanza verso i Cl^- che riduce (o cortocircuita) l'ampiezza del potenziale d'azione nella terminazione presinaptica. Ciò determina una minore depolarizzazione e l'attivazione di un numero minore di canali Ca^{2+} da parte del potenziale d'azione. Anche il terzo meccanismo è mediato dall'attivazione di recettori metabotropici e comporta l'inibizione diretta del processo di liberazione del neurotrasmettitore indipendentemente dall'ingresso di Ca^{2+} nella cellula. Questi effetti sembrano dovuti ad una diminuita sensibilità verso i Ca^{2+} di uno o più passaggi della catena di reazioni che determinano la liberazione del neurotrasmettitore.

Al contrario, la facilitazione presinaptica è, in generale, dovuta ad un aumentato ingresso di Ca^{2+}. Nei neuroni di certi molluschi, la serotonina, tramite la fosforilazione AMPc-dipendente di particolari frazioni proteiche, determina la chiusura di canali K^+. Ciò prolunga la durata del potenziale d'azione e fa sì che l'ingresso dei Ca^{2+} duri più a lungo (v. Capitolo 13). La protein-chinasi AMPc-dipendente è inoltre in grado di agire direttamente sui processi di esocitosi, aumentando la liberazione del neurotrasmettitore in modo indipendente dalla concentrazione dei Ca^{2+}. In altre cellule, infine, l'attivazione di canali presinaptici ionoforici, come i recettori nicotinici ACh o i re-

cettori di tipo kainato del glutammato, aumenta la liberazione dei neurotrasmettitori, probabilmente perché aumenta la depolarizzazione delle terminazioni presinaptiche e il conseguente ingresso dei Ca^{2+}.

Perciò, la regolazione della concentrazione dei Ca^{2+} liberi nella terminazione presinaptica costituisce un importante fattore per una gamma di meccanismi che conferiscono plasticità alle sinapsi chimiche. Attualmente, mentre abbiamo una quantità notevole di informazioni circa le modificazioni a breve termine dell'efficacia dei meccanismi sinaptici che durano minuti o ore, sappiamo ancora ben poco sulle modificazioni a lungo termine che persistono per giorni, settimane o più a lungo ancora. Queste modificazioni di lunga durata, oltre alle variazioni dei flussi di Ca^{2+} e all'aumento dei processi di liberazione dei neurotrasmettitori, richiedono spesso modificazioni dell'espressione genica e la formazione di nuove sinapsi.

Una visione d'insieme

Nel suo libro intitolato *Ionic Channels of Excitable Membranes*, Bertil Hille così riassume l'importanza dei Ca^{2+} nella regolazione delle funzioni nervose:

> Per regolare l'accesso dei canali viene impiegata elettricità e i canali stessi servono per produrre altra elettricità. Tuttavia, il sistema nervoso non è principalmente un dispositivo elettrico. La maggior parte delle cellule eccitabili traduce, in ultima analisi, l'eccitamento elettrico in altre forme di attività. Con larga approssimazione si può dire che le cellule eccitabili usino la propria energia elettrica per produrre flussi di Ca^{2+} regolati da canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti. I Ca^{2+} fungono da messaggeri intracellulari capaci di attivare molte funzioni cellulari. I canali Ca^{2+}... sono l'unico anello di passaggio fra la depolarizzazione e una serie di attività non elettriche che dipendono dall'eccitamento. Senza i canali Ca^{2+} il nostro sistema nervoso sarebbe senza vie d'uscita.

Per la liberazione sinaptica dei neurotrasmettitori non sono necessari né l'ingresso di Na^+ né la fuoriuscita di K^+. Solo i Ca^{2+} che entrano nella terminazione presinaptica attraverso canali voltaggio-dipendenti sono assolutamente essenziali. Il ritardo sinaptico, vale a dire il tempo che intercorre fra l'inizio del potenziale d'azione e la liberazione del neurotrasmettitore, riflette in larga parte il tempo necessario perché i canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti si aprano ed i Ca^{2+} inneschino la liberazione del neurotrasmettitore dalle vescicole sinaptiche.

I neurotrasmettitori sono racchiusi nelle vescicole sinaptiche e ogni vescicola contiene approssimativamente 5000 molecole di neurotrasmettitore. La liberazione del neurotrasmettitore contenuto in un'unica vescicola determina la comparsa di un potenziale sinaptico di natura quantale. La fusione spontanea di una singola vescicola sinaptica dà origine ad un potenziale sinaptico spontaneo in miniatura. I potenziali sinaptici evocati dalla stimolazione nervosa sono multipli interi del potenziale quantale unitario. L'aumento della concentrazione extracellulare dei Ca^{2+} non fa cambiare l'ampiezza dei potenziali sinaptici quantali ma aumenta piuttosto la probabilità che una vescicola sinaptica abbia a liberare il proprio neurotrasmettitore. Di conseguenza il numero delle vescicole sinaptiche liberate aumenta e compaiono potenziali sinaptici di ampiezza maggiore.

Gli esperimenti di congelamento rapido hanno dimostrato che le vescicole sinaptiche si fondono con la membrana plasmatica presinaptica in vicinanza delle zone attive. Le ricerche fatte con i metodi di crio-frattura hanno permesso inoltre di osservare la presenza di grandi particelle intramembranose allineate lungo le zone attive, che si ritiene possano rappresentare canali Ca^{2+}. La collocazione strategica di questi canali può giustificare il rapido aumento della concentrazione dei Ca^{2+} nelle terminazioni assonali, aumento che, nel corso di un potenziale d'azione, può essere dell'ordine di grandezza di mille volte. Una delle ipotesi che sono state formulate sul meccanismo con cui i Ca^{2+} innescano la fusione delle vescicole è che essi permettano la formazione di un poro di fusione che attraversa a tutto spessore sia la membrana della vescicola che quella plasmatica. Questo poro permetterebbe la liberazione del contenuto della vescicola nello spazio extracellulare e potrebbe in seguito dilatarsi in modo che l'intera vescicola si fonda con la membrana plasmatica presinaptica.

Il calcio ha anche la proprietà di mobilizzare le vescicole sinaptiche permettendo loro di raggiungere le zone attive. Sembra che le vescicole siano ancorate al citoscheletro dalle sinapsine e si ritiene che i Ca^{2+} le rendano libere attivando la protein-chinasi Ca^{2+}/calmodulino-dipendente che fosforila le sinapsine stesse.

Sono state identificate numerose molecole in grado di promuovere la migrazione delle vescicole e il loro ancoraggio in corrispondenza dei siti attivi, che sono gli altri due meccanismi indispensabili per la liberazione dei neurotrasmettitori. Si pensa che la migrazione delle vescicole venga mediata da Rab3A e Rab3C che sono proteine di basso peso molecolare legate al GTP. Sembra che l'ancoraggio e la fusione sia opera della v-SNARE VAMP (o sinaptobrevina) e delle t-SNARES sintaxina e SNAP-25. Il legame del calcio alla sinaptotagmina potrebbe inoltre favorire la fusione delle vescicole o togliere un blocco inibitorio che, in condizioni normali, ne impedisce la fusione.

Infine, le quantità di neurotrasmettitore che vengono liberate dai neuroni non sono costanti, ma possono venir modificate da processi di regolazione sia intrinseci che estrinseci. Una stimolazione ad elevata frequenza determina un aumento della liberazione di neurotrasmettitore detto potenziamento post-tetanico. Tale potenziamento (intrinseco) dura pochi minuti ed è dovuto all'eccesso di Ca^{2+} che si accumulano nelle terminazioni nervose nel corso di una scarica prolungata di potenziali d'azione. La depolarizzazione o la iperpolarizzazione tonica del neurone presinaptico possono modulare altresì la liberazione

 ISBN 88-408-1256-3

del neurotrasmettitore, modificando le quantità di Ca^{2+} che entrano continuamente nelle terminazioni. L'attività estrinseca di neurotrasmettitori che agiscono su recettori localizzati sulla membrana delle terminazioni assonali di un secondo neurone possono facilitare o inibire la liberazione dei neurotrasmettitori stessi, modificando sia il livello basale dei flussi di Ca^{2+} sia quelli che si verificano nel corso del potenziale d'azione.

Nel prossimo capitolo porteremo a compimento la trattazione della trasmissione sinaptica prendendo in esame le caratteristiche chimiche delle molecole che vengono impiegate come neurotrasmettitori nella trasmissione sinaptica chimica.

Eric R. Kandel
Steven A. Siegelbaum

LETTURE SCELTE

Dunlap K, Luebke JI, Turner TJ. 1995. Exocytotic Ca^{2+} channels in mammalian central neurons. Trends Neurosci 18:89–98.

Hanson PI, Heuser JE, Jahn R. 1997. Neurotransmitter release—four years of SNARE complexes. Curr Opin Neurobiol 7(3):310–315.

Jessell TM, Kandel ER. 1993. Synaptic transmission: a bidirectional and self-modifiable form of cell-cell communication. Cell 72:1–30.

Katz B. 1969. *The Release of Neural Transmitter Substances.* Springfield, IL: Thomas.

Lindau M, Almers W. 1995. Structure and function of fusion pores in exocytosis and ectoplasmic membrane fusion. Curr Opin Cell Biol 7:509–517.

Matthews G. 1996. Synaptic exocytosis and endocytosis: capacitance measurements. Curr Opin Neurobiol 6(3): 358–364.

Schweizer FE, Betz H, Augustine GJ. 1995. From vesicle docking to endocytosis: intermediate reactions of exocytosis. Neuron 14(4):689–696.

Smith SJ, Augustine GJ. 1988. Calcium ions, active zones and synaptic transmitter release. Trends Neurosci 11:458–464.

Südhof TC. 1995. The synaptic vesicle cycle: a cascade of protein-protein interactions. Nature 375:645–653.

BIBLIOGRAFIA

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. 1994. *Molecular Biology of the Cell*, 3rd ed. New York: Garland.

Almers W, Tse FW. 1990. Transmitter release from synapses: Does a preassembled fusion pore initiate exocytosis? Neuron 4:813–818.

Bähler M, Greengard P. 1987. Synapsin I bundles F-actin in a phosphorylation-dependent manner. Nature 326:704–707.

Baker PF, Hodgkin AL, Ridgway EB. 1971. Depolarization and calcium entry in squid giant axons. J Physiol (Lond) 218:709–755.

Boyd IA, Martin AR. 1956. The end-plate potential in mammalian muscle. J Physiol (Lond) 132:74–91.

Breckenridge LJ, Almers W. 1987. Currents through the fusion pore that forms during exocytosis of a secretory vesicle. Nature 328:814–817.

Bruns D, Jahn R. 1995. Real-time measurement of transmitter release from single synaptic vesicles. Nature 377:62–65.

Couteaux R, Pecot-Dechavassine M. 1970. Vésicules synaptiques et poches au niveau des "zones actives" de la jonction neuromusculaire. C R Hebd Séances Acad Sci Sér D Sci Nat 271:2346–2349.

Del Castillo J, Katz B. 1954. The effect of magnesium on the activity of motor nerve endings. J Physiol (Lond) 124:553–559.

Erulkar SD, Rahamimoff R. 1978. The role of calcium ions in tetanic and post-tetanic increase of miniature end-plate potential frequency. J Physiol (Lond) 278:501–511.

Faber DS, Korn H. 1988. Unitary conductance changes at teleost Mauthner cell glycinergic synapses: a voltage-clamp and pharmacologic analysis. J Neurophysiol 60:1982–1999.

Fatt P, Katz B. 1952. Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. J Physiol (Lond) 117:109–128.

Fawcett DW. 1981. *The Cell*, 2nd ed. Philadelphia: Saunders.

Fernandez JM, Neher E, Gomperts BD. 1984. Capacitance measurements reveal stepwise fusion events in degranulating mast cells. Nature 312:453–455.

Geppert M, Sudhof TC. 1998. RAB3 and synaptotagmin: the yin and yang of synaptic membrane fusion. Annu Rev Neurosci 21:75–95.

Heuser JE, Reese TS. 1977. Structure of the synapse. In: ER Kandel (ed). *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts*, Sect. 1, *The Nervous System*. Vol. 1, *Cellular Biology of Neurons*, Part 1, pp. 261–294. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Heuser JE, Reese TS. 1981. Structural changes in transmitter release at the frog neuromuscular junction. J Cell Biol 88:564–580.

Hille B. 1992. *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer.

Hirning LD, Fox AP, McCleskey EW, Olivera BM, Thayer SA, Miller RJ, Tsien RW. 1988. Dominant role of N-type Ca^{2+} channels in evoked release of norepinephrine from sympathetic neurons. Science 239(4835):57–61.

Jones SW. 1998. Overview of voltage-dependent Ca channels. J Bionerg Biomembr 30(4):299–312.

Kandel ER. 1976. *The Cellular Basis of Behavior: An Introduction to Behavioral Neurobiology*. San Francisco: Freeman.

Kandel ER. 1981. Calcium and the control of synaptic strength by learning. Nature 293:697–700.

Katz B, Miledi R. 1967a. The study of synaptic transmission in the absence of nerve impulses. J Physiol (Lond) 192:407–436.

Katz B, Miledi R. 1967b. The timing of calcium action during neuromuscular transmission. J Physiol (Lond) 189:535–544.

Kelly RB. 1993. Storage and release of neurotransmitters. Cell 72:43–53.

Klein M, Shapiro E, Kandel ER. 1980. Synaptic plasticity and the modulation of the Ca^{2+} current. J Exp Biol 89:117–157.

Kretz R, Shapiro E, Connor J, Kandel ER. 1984. Post-tetanic potentiation, presynaptic inhibition, and the modulation of the free Ca^{2+} level in the presynaptic terminals. Exp

Brain Res Suppl 9:240–283.

Kuffler SW, Nicholls JG, Martin AR. 1984. *From Neuron to Brain: A Cellular Approach to the Function of the Nervous System*, 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer.

Lawson D, Raff MC, Gomperts B, Fewtrell C, Gilula NB. 1977. Molecular events during membrane fusion. A study of exocytosis in rat peritoneal mast cells. Cell Biol 72:242–59.

Liley AW. 1956. The quantal components of the mammalian end-plate potential. J Physiol (Lond) 133:571–587.

Llinás RR. 1982. Calcium in synaptic transmission. Sci Am 247(4):56–65.

Llinás RR, Heuser JE. 1977. Depolarization-release coupling systems in neurons. Neurosci Res Progr Bull 15:555–687.

Llinás R, Steinberg IZ, Walton K. 1981. Relationship between presynaptic calcium current and postsynaptic potential in squid giant synapse. Biophys J 33:323–351.

Martin AR. 1977. Junctional transmission. II. Presynaptic mechanisms. In: ER Kandel (ed). *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts*, Sect. 1, *The Nervous System*. Vol. 1, *Cellular Biology of Neurons*, Part 1, pp. 329–355. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Monck JR, Fernandez JM. 1992. The exocytotic fusion pore. J Cell Biol 119:1395–1404.

Neher E. 1993. Cell physiology. Secretion without full fusion. Nature 363:497–498.

Nicoll RA. 1982. Neurotransmitters can say more than just "yes" or "no." Trends Neurosci 5:369–374.

Peters A, Palay SL, Webster H deF. 1991. *The Fine Structure of the Nervous System: Neurons and Supporting Cells*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders.

Redman S. 1990. Quantal analysis of synaptic potentials in neurons of the central nervous system. Physiol Rev 70:165–198.

Robitaille R, Adler EM, Charlton MP. 1990. Strategic location of calcium channels at transmitter release sites of frog neuromuscular synapses. Neuron 5:773–779.

Scheller RH. 1995. Membrane trafficking in the presynaptic nerve terminal. Neuron 14:893–897.

Smith SJ, Augustine GJ, Charlton MP. 1985. Transmission at voltage-clamped giant synapse of the squid: evidence for cooperativity of presynaptic calcium action. Proc Natl Acad Sci U S A 82:622–625.

Söllner T, Whiteheart SW, Brunner M, Erdjument-Bromage H, Geromanos S, Tempest P, Rothman JE. 1993. SNAP receptors implicated in vesicle targeting and fusion. Nature 362:318–324.

Spruce AE, Breckenridge LJ, Lee AK, Almers W. 1990. Properties of the fusion pore that forms during exocytosis of a mast cell secretory vesicle. Neuron 4:643–654.

Südhof TC, Czernik AJ, Kao H-T, Takei K, Johnston PA, Horiuchi A, Kanazir SD, Wagner MA, Perin MS, De Camilli P, Greengard P. 1989. Synapsins: mosaics of shared and individual domains in a family of synaptic vesicle phosphoproteins. Science 245:1474–1480.

Sutton RB, Fasshauer D, Jahn R, Brunger AT. 1998. Crystal structure of a SNARE complex involved in synaptic exocytosis at 2.4 A resolution. Nature 395(6700):347–353.

von Gersdorff H, Matthews G. 1994. Dynamics of synaptic vesicle fusion and membrane retrieval in synaptic terminals. Nature 367:735–739.

Weber T, Zemelman BV, McNew JA, Westermann B, Gmachl M, Parlati F, Sollner TH, Rothman JE. 1998. SNAREpins: minimal machinery for membrane fusion. Cell 92(6): 759–772.

Wernig A. 1972. Changes in statistical parameters during facilitation at the crayfish neuromuscular junction. J Physiol (Lond) 226:751–759.

Zucker RS. 1973. Changes in the statistics of transmitter release during facilitation. J Physiol (Lond) 229:787–810.

15 I neurotrasmettitori

- **Per entrare nel novero dei neurotrasmettitori i messaggeri chimici devono soddisfare quattro criteri**
- **Esiste un numero limitato di neurotrasmettitori costituiti da sostanze di basso peso molecolare**

  Acetilcolina

  Neurotrasmettitori costituiti da amine biogene

  Neurotrasmettitori di natura aminoacidica

  ATP e adenosina

  I neurotrasmettitori a basso peso molecolare sono assunti con meccanismi attivi dalle vescicole
- **Numerosi peptidi neuroattivi possono fungere da neurotrasmettitori**
- **I neurotrasmettitori di natura peptidica e quelli costituiti da sostanze di basso peso molecolare sono diversi sotto molti aspetti**
- **I neurotrasmettitori di natura peptidica e quelli costituiti da sostanze di basso peso molecolare possono coesistere nella stessa terminazione e venir liberati contemporaneamente**
- **La trasmissione sinaptica ha termine con l'allontanamento del neurotrasmettitore dalla fessura sinaptica**
- **Una visione d'insieme**

La trasmissione a livello delle sinapsi chimiche comprende quattro diversi processi, dei quali due sono presinaptici e due postsinaptici. Questi processi sono: (1) la sintesi del neurotrasmettitore, (2) il suo immagazzinamento e la sua liberazione, (3) l'interazione del neurotrasmettitore con un recettore localizzato sulla membrana postsinaptica e (4) lo smaltimento del neurotrasmettitore dalla fessura sinaptica. Nel capitolo precedente abbiamo preso in esame i processi 2 e 3, vale a dire quelli relativi alla liberazione del neurotrasmettitore e alla sua interazione con il recettore postsinaptico. Passeremo ora in rassegna i passaggi iniziale e finale della trasmissione sinaptica chimica, vale a dire la sintesi delle diverse molecole che vengono impiegate come neurotrasmettitori e la loro eliminazione dalla fessura sinaptica una volta terminata l'attività sinaptica stessa.

Per entrare nel novero dei neurotrasmettitori i messaggeri chimici devono soddisfare quattro criteri

Prima di prendere in esame nei particolari i processi biochimici che riguardano la trasmissione sinaptica è importante chiarire cosa s'intenda per *neurotrasmettitore.* Questo concetto divenne nozione comune negli anni intorno al 1930 dopo che Otto Loewi ebbe dato la dimostrazione della liberazione dell'acetilcolina (ACh) dalle terminazioni vagali del cuore di Rana e dopo la pubblicazione dei lavori di Henry Dale sulla trasmissione colinergica e adrenergica. I termini *colinergico* ed *adrenergico* furono introdotti per indicare che un neurone usa ACh o norepinefrina (o epinefrina) come neurotrasmettitore. Da allora, tuttavia, sono state scoperte numerose altre sostanze che possono fungere da neurotrasmettitori ed in seguito ai lavori di Bernard Katz apparsi verso il 1950 si assume come dato certo che a livello delle sinapsi le sostanze che agiscono come neurotrasmettitori sono racchiuse in vescicole e liberate per esocitosi. Esistono tuttavia sostanze riconosciute come neurotrasmettitori che possono venir liberate sia per esocitosi che direttamente dal citoplasma, nella fessura sinaptica. Di conseguenza, il concetto stesso di neurotrasmettitore ha dovuto essere modificato di continuo per comprendervi le nuove informazioni che andavano via via emergendo sulla biologia cellulare dei neuroni e sulla farmacologia dei recettori.

Come prima approssimazione potremmo definire come neurotrasmettitore una sostanza che viene liberata da una cellula nervosa a livello di una sinapsi e che esercita la propria influenza, in maniera specifica, su una cellula postsinaptica, sia essa un neurone o un organo effettore come una cellula muscolare o una ghiandola. Come

Tabella 15.1 Neurotrasmettitori di basso peso molecolare ed enzimi chiave della loro biosintesi

Neurotrasmettitore	Enzimi	Azione
Acetilcolina	Colina acetiltransferasi	Specifica
Amine biogene		
Dopamina	Tirosin-idrossilasi	Specifica
Norepinefrina	Tirosin-idrossilasi e dopamina β-idrossilasi	Specifica
Epinefrina	Tirosin-idrossilasi, dopamina β-idrossilasi e feniletanolamina-N-metiltransferasi	Specifica
Serotonina	Triptofan-idrossilasi	Specifica
Istamina	Istidina decarbossilasi	Specificità non accertata
Aminoacidi		
Acido γ-aminobutirrico	Acido glutammico decarbossilasi	Probabilmente specifica
Glicina	Enzimi del metabolismo generale	Non accertata la via specifica
Glutammato	Enzimi del metabolismo generale	Non accertata la via specifica

accade per molti altri concetti operativi usati in biologia, anche quello di neurotrasmettitore non può essere un concetto molto preciso. Per esempio, si dice, in generale, che i neurotrasmettitori differiscono dagli *ormoni* in quanto la cellula postsinaptica è localizzata in corrispondenza del sito dove viene liberato il neurotrasmettitore, mentre gli ormoni si riversano nel torrente circolatorio ed agiscono su bersagli lontani. Accade, tuttavia, che anche i neurotrasmettitori possano agire su bersagli localizzati a qualche distanza dal sito del loro rilascio.

E ancora, i neurotrasmettitori differiscono dagli *autocoidi* in quanto i neurotrasmettitori agiscono su cellule diverse da quelle dalle quali sono stati liberati mentre gli autocoidi agiscono sulla stessa cellula dalla quale hanno preso origine. Sappiamo, tuttavia, che a livello di alcune sinapsi molte sostanze universalmente riconosciute come neurotrasmettitori non attivano soltanto recettori localizzati su una cellula postsinaptica ma anche *autorecettori* localizzati sulla stessa terminazione dalla quale essi sono stati liberati. Gli autorecettori hanno il compito di modulare la trasmissione sinaptica man mano che essa si svolge limitando, per esempio, un'ulteriore liberazione del neurotrasmettitore stesso. Un'altra caratteristica importante dei neurotrasmettitori è che i loro effetti sono transitori e durano da qualche millisecondo ad alcuni minuti. Ciò nonostante sappiamo oggi che l'attività dei neurotrasmettitori è in grado di determinare modificazioni di lungo termine, che possono durare ore e giorni, nelle cellule bersaglio.

Malgrado tutte queste difficoltà ad enunciare una definizione comprensiva e soddisfacente, vi è un numero limitato di sostanze di basso peso molecolare che possono venir considerate senza incertezze come neurotrasmettitori. Anche per queste sostanze è tuttavia difficile, talvolta, dimostrare la loro attività come neurotrasmettitori a livello di particolari sinapsi. Per risolvere queste difficoltà molti neurobiologi ritengono che una sostanza non debba venir considerata come un neurotrasmettitore a meno che non soddisfi i seguenti quattro criteri:

1. Viene sintetizzata nel neurone.
2. È presente nella terminazione presinaptica e viene liberata in quantità sufficiente per esercitare un'attività definita su un neurone postsinaptico o su un organo effettore.
3. Quando venga introdotta dall'esterno (come un farmaco) in concentrazioni opportune, è in grado di riprodurre esattamente l'azione del neurotrasmettitore liberato per via endogena (per esempio, attiva nell'elemento postsinaptico gli stessi canali ionici o le stesse vie metaboliche di secondo messaggero).
4. Esiste un meccanismo specifico per il suo smaltimento dal sito dove esercita la propria attività (la fessura sinaptica).

Il sistema nervoso utilizza due grandi classi di sostanze chimiche per inviare i propri messaggi: neurotrasmettitori e peptidi neuroattivi costituiti da piccoli polimeri di aminoacidi. Entrambe queste classi di neurotrasmettitori sono custodite all'interno di vescicole piccole e grandi. I neuropeptidi sono immagazzinati in vescicole grandi a centro denso che rilasciano il proprio contenuto con un meccanismo di esocitosi simile a quello che si osserva nelle secrezioni ghiandolari e nei mastociti. I neurotrasmettitori di basso peso molecolare sono immagazzinati in vescicole sinaptiche piccole e di aspetto translucido che liberano il proprio contenuto per esocitosi a livello delle zone attive, in stretta associazione con canali Ca^{2+} specifici (v. Capitolo 14). Le vescicole grandi a centro denso possono anche contenere sia neurotrasmettitori di basso peso molecolare che neuropeptidi. La maggior parte dei neuroni posseggono vescicole di entrambi i tipi, ma le rispettive proporzioni variano notevolmente da un neurone all'altro. Le vescicole piccole sono caratteristiche dei neuroni che usano neurotrasmettitori come l'acetilcolina, la glutammina, il GABA e la glicina, mentre le vescicole grandi a centro denso sono tipiche dei neuroni catecolaminergici e serotoninergici. La midollare del surrene, tessuto spesso impiegato come modello nello studio dell'esocitosi, con-

 ISBN 88-408-1256-3

tiene in realtà soltanto granuli secretori simili alle vescicole grandi a centro denso. Poiché le vescicole grandi a centro denso possono contenere sia neurotrasmettitori a basso peso molecolare che neuropeptidi, esse rivestono particolare importanza per i processi di cotrasmissione che verranno discussi in seguito, in questo stesso capitolo.

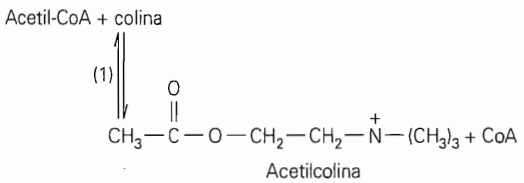
Esiste un numero limitato di neurotrasmettitori costituiti da sostanze di basso peso molecolare

Esistono nove sostanze di basso peso molecolare che sono generalmente riconosciute come neurotrasmettitori. Otto di queste sostanze sono delle amine e sette di loro sono aminoacidi o sostanze da questi derivate (Tabella 15.1). La nona sostanza è rappresentata dall'ATP o da suoi metaboliti. I neurotrasmettitori di natura aminica hanno in comune molte caratteristiche biochimiche. Sono tutte molecole di basso peso molecolare che portano una carica elettrica, si formano attraverso vie biosintetiche brevi e vengono sintetizzati da precursori che derivano, in ultima analisi, dai principali substrati carboamidici del metabolismo intermedio. Come in altre vie del metabolismo intermedio, la sintesi di questi neurotrasmettitori è catalizzata da enzimi che, quasi senza eccezione, sono citosolici. L'ATP, che prende origine nei mitocondri, è presente in abbondanza in tutta la cellula.

In tutte le vie di biosintesi dei neurotrasmettitori di natura aminica, come in ogni altro tipo di biosintesi, esiste un passaggio enzimatico a livello del quale viene regolata la sintesi complessiva del neurotrasmettitore stesso. L'enzima di controllo, in generale, è caratteristico per ogni tipo di neurone ed è generalmente assente in altri tipi di neuroni adulti.

Acetilcolina

L'acetilcolina è l'unico fra i composti aminici a basso peso molecolare generalmente accettati come neurotrasmettitori che non è un aminoacido né deriva da un aminoacido. La biosintesi dell'ACh comprende un'unica reazione enzimatica, quella catalizzata dalla colin-acetiltransferasi (passaggio 1 nella reazione di seguito rappresentata). Questa transferasi è l'enzima caratteristico della biosintesi dell'acetilcolina. Il tessuto nervoso non è in grado di sintetizzare la colina, che deve pertanto essere introdotta con la dieta e trasportata al tessuto nervoso attraverso il torrente circolatorio. Il co-substrato, l'acetil-coenzina A (acetil-CoA), partecipa a molte vie metaboliche aspecifiche e non è presente soltanto nei neuroni colinergici.



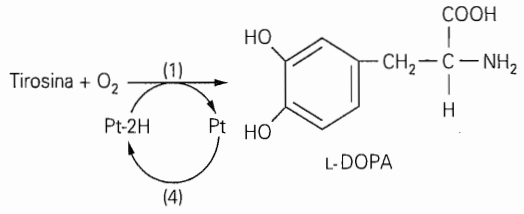
L'acetilcolina è il neurotrasmettitore usato dai motoneuroni del midollo spinale e, di conseguenza, è presente a livello di tutte le giunzioni neuromuscolari dei vertebrati (Capitolo 11). Nel sistema nervoso autonomo essa è il neurotrasmettitore di tutti i neuroni pregangliari e di quelli postgangliari parasimpatici (Capitolo 49). L'ACh è presente anche a livello di molte sinapsi cerebrali. In particolare, nel nucleo basale vi sono molti corpi cellulari che sintetizzano ACh e che danno proiezioni diffuse alla corteccia cerebrale.

Neurotrasmettitori costituiti da amine biogene

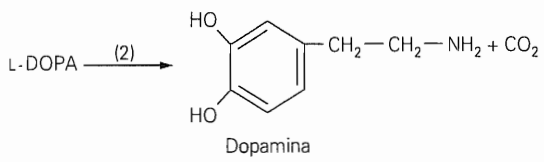
Il termine di *amina biogena*, sebbene impreciso dal punto di vista chimico, è stato usato per decenni per indicare certi neurotrasmettitori. Questo gruppo di sostanze comprende le catecolamine e la serotonina. Anche l'istamina, sebbene sia un derivato dell'imidazolo e le sue reazioni biochimiche siano perciò ben diverse da quelle delle catecolamine e delle indolamine, è anch'essa per lo più indicata come amina biogena.

I neurotrasmettitori della famiglia delle catecolamine comprendono la dopamina, la norepinefrina e l'epinefrina. e sono tutti sintetizzati a partire dall'aminoacido essenziale tirosina, attraverso una via biosintetica comune che comprende cinque enzimi: la tirosin-idrossilasi, una decarbossilasi degli aminoacidi aromatici, la dopamina-β-idrossilasi, la pteridin-reduttasi e la feniletanolamina-N-metiltransferasi. Tutte le catecolamine posseggono il nucleo del catecolo costituito da un anello benzenico diidrossilato in 3,4.

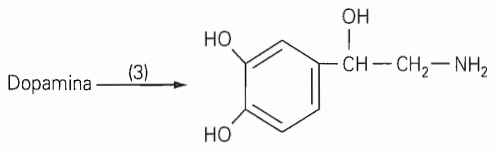
Il primo enzima, la tirosin-idrossilasi (passaggio 1 illustrato nello schema sottostante), è un'ossidasi che converte la tirosina in L-diidrossi-fenilalanina (L-DOPA). Questo è l'enzima che limita la velocità di sintesi sia della dopamina che della norepinefrina. È presente in tutte le cellule che producono catecolamine e necessita come cofattore di una pteridina ridotta, Pt-2H, che si riforma a partire dalla pteridina (Pt) per opera di un altro enzima, che è la pteridin-reduttasi, catalizzata da NADH (passaggio 4 dello schema sottostante). (Questa reduttasi non è un enzima specifico dei neuroni).



La L-DOPA viene quindi decarbossilata da una decarbossilasi (passaggio 2 nello schema che segue) e si ottiene dopamina e CO_2:



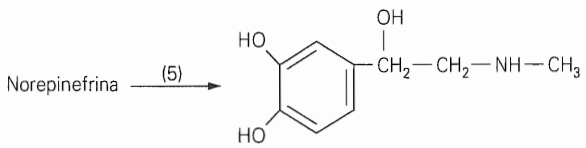
Il terzo enzima di questa via metabolica, la dopamina β-idrossilasi (passaggio 3 nello schema che segue) converte la dopamina in norepinefrina. A differenza di tutti gli altri enzimi delle vie biosintetiche dei neurotrasmettitori a basso peso molecolare, la dopamina β-idrossilasi è un enzima associato alle membrane. L'idrossilasi è strettamente legata alla superficie interna delle vescicole aminergiche come proteina periferica. Di conseguenza, la norepinefrina viene sintetizzata all'interno delle vescicole ed è l'unico neurotrasmettitore che sia sintetizzato in questo modo.



Norepinefrina

Nel sistema nervoso centrale la norepinefrina è il neurotrasmettitore dei neuroni che hanno il corpo cellulare nel locus coeruleus, che è un nucleo del tronco dell'encefalo che esercita molte funzioni modulatorie complesse (Capitolo 61). Sebbene il numero di questi neuroni sia alquanto modesto, essi proiettano diffusamente a tutta la corteccia, al cervelletto e al midollo spinale. Nel sistema nervoso periferico la norepinefrina è il neurotrasmettitore dei neuroni postgangliari del sistema nervoso simpatico (Capitolo 49).

Nella midollare del surrene, oltre a questi quattro enzimi, ne è presente un quinto, la feniletanolamina-N-metiltransferasi (passaggio 5 nello schema che segue), che metila la norepinefrina formando epinefrina (adrenalina). Questa reazione richiede la presenza di S-adenosil-metionina come donatore di metili. Questa transferasi è un enzima citoplasmatico. Di conseguenza, perché l'epinefrina possa venir sintetizzata, il suo diretto precursore, la norepinefrina, deve uscire dalle vescicole nel citoplasma. D'altra parte, perché possa venir liberata, anch'essa deve poi esser assunta dalle vescicole. Si ritiene oggi che esista nel sistema nervoso centrale un numero limitato di neuroni che impiegano epinefrina come neurotrasmettitore.



Epinefrina

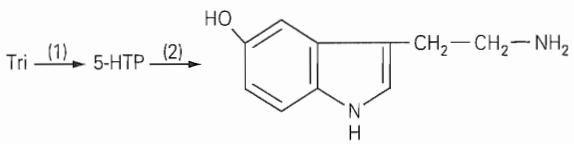
Non tutte le cellule che liberano catecolamine, a parte quelle che liberano epinefrina, esprimono tutti e cinque gli enzimi di questa via biosintetica. I neuroni che producono norepinefrina non esprimono la metiltransferasi e quelli che liberano dopamina non esprimono né la transferasi né la dopamina-β-idrossilasi. Di conseguenza, l'espressione dei geni che codificano gli enzimi deputati alla sintesi delle catecolamine può venir regolata in maniera indipendente nel corso dello sviluppo.

Delle quattro principali vie dopaminergiche, tre nascono dalla substantia nigra del mesencefalo (Capitolo 43). Una di queste vie, la via nigrostriatale, è importante per il controllo del movimento ed è alterata nel morbo di Parkinson e in altri disturbi motori (Capitolo 43). Le altre due vie, la via mesolimbica e la via mesocorticale, rivestono importanza per le manifestazioni affettive, emotive e motivazionali e sono alterate nella schizofrenia (Capitolo 60). La quarta via dopaminergica prende origine dal nucleo arcuato dell'ipotalamo, proietta alla ghiandola ipofisaria e regola la secrezione di alcuni ormoni (Capitolo 49).

La sintesi delle amine biogene è sottoposta ad un elevato livello di regolazione. Pertanto le quantità di questi neurotrasmettitori che si rendono disponibili possono variare notevolmente in modo da soddisfare le necessità funzionali richieste dal notevole grado di variabilità dell'attività neuronale (Scheda 15.1).

Parecchie altre amine naturali, derivate dalle catecolamine, possono fungere da neurotrasmettitori. È stato accertato che sia la tiramina che l'octopamina agiscono da neurotrasmettitori nel sistema nervoso degli invertebrati.

La serotonina (5-idrossi-triptamina o 5-HT) e l'aminoacido triptofano da cui essa deriva appartengono a un gruppo di composti aromatici, detti indoli, che posseggono un anello a cinque atomi contenente un atomo di azoto condensato con un anello benzenico. La sintesi della serotonina richiede la presenza di due enzimi: la triptofan-idrossilasi (Tri) (passaggio 1 dello schema sotto rappresentato), che è un'ossidasi simile alla tirosin-idrossilasi, e la 5-idrossi-triptofano decarbossilasi (5-HTP) (passaggio 2 dello schema):



Serotonina

Il passaggio che controlla questa biosintesi è quello della triptofan-idrossilasi che è il primo enzima della via metabolica. La triptofan-idrossilasi è simile alla tirosin-idrossilasi non solo come meccanismo catalitico ma anche come sequenza aminoacidica. I due enzimi sembrano derivare da una proteina ancestrale comune, per riduplicazione del gene, in quanto le due idrossilasi sono sinteniche, sono cioè codificate da geni localizzati in siti vicini dello stesso cromosoma (la triptofan-idrossilasi, 11p15,3-p14; e la tirosin-idrossilasi 11p15,5). Il secondo enzima di questa via, la 5-idrossitriptofano decarbossilasi, sembra essere identica alla L-DOPA decarbossilasi. Enzimi che fungono da decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici sono presenti anche in molti tessuti non nervosi.

I corpi cellulari di numerosi neuroni serotoninergici sono localizzati nei nuclei del rafe della linea mediana del tronco dell'encefalo e tutt'intorno ad essi. Questi neuroni sono implicati nel controllo dell'attenzione e in altre

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 15.1

La sintesi della norepinefrina varia in funzione dell'attività neuronale

La sintesi della norepinefrina è accuratamente regolata in modo da tener conto delle ampie variazioni cui va incontro l'attività neuronale. Nei gangli del sistema nervoso autonomo, la concentrazione della norepinefrina è regolata in via transinaptica. Finché l'attività nervosa dei neuroni presinaptici, che sono ad un tempo colinergici e peptidergici (VIP), è relativamente moderata, i neurotrasmettitori determinano nei neuroni postsinaptici adrenergici una serie di variazioni di breve periodo dell'attività dei secondi messaggeri. Tali variazioni tendono ad aumentare la disponibilità di norepinefrina tramite la fosforilazione, AMPc-dipendente, della tirosin-idrossilasi, che è il primo enzima della via metabolica che conduce alla biosintesi della norepinefrina. Questa fosforilazione aumenta l'affinità dell'idrossilasi per il cofattore pteridinico mentre riduce l'inibizione a feed-back dovuta all'accumulo dei prodotti finali, come la norepinefrina stessa. Nel breve periodo, la fosforilazione della tirosin-idrossilasi dura fintanto che la concentrazione dell'AMPc resta elevata, in quanto l'idrossilasi viene rapidamente defosforilata da protein fosfatasi.

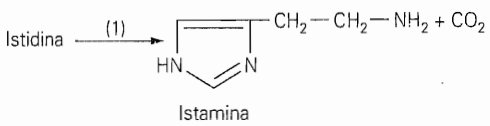
Se, tuttavia, l'attività presinaptica si protrae nel tempo, si manifestano modificazioni della sintesi della norepinefrina che durano assai più a lungo. Per esempio, in animali sottoposti a condizioni di grave stress si osserva un'attività presinaptica intensa e una serie di scariche prolungate del neurone postsinaptico adrenergico che richiedono una sintesi assai notevole di neurotrasmettitore. Per soddisfare tale necessità il gene della tirosin-idrossilasi è sollecitato ad aumentare la sintesi dell'enzima. In queste condizioni, infatti, entro poche ore si riscontra un notevole aumento di tirosin-idrossilasi nel corpo cellulare e un aumento analogo si manifesta, dopo qualche giorno, anche a livello delle terminazioni nervose.

La continua liberazione di neurotrasmettitori da parte del neurone presinaptico mette capo ad un'attivazione protratta della via metabolica dell'AMPc nel neurone adrenergico. La protein-chinasi AMPc-dipendente, infatti, non si limita a fosforilare soltanto le molecole di tirosin-idrossilasi esistenti ma fosforila anche una proteina che agisce come attivatore della trascrizione. Questo attivatore, detto CREB (proteina legante dell'elemento deputato al riconoscimento dell'AMPc) si lega ad una sequenza attivatrice specifica del DNA (detta elemento di riconoscimento dell'AMPc o CRE) situata a monte (5') del gene dell'idrossilasi. Il legame dell'attivatore della trascrizione al CRE facilita il legame della RNA polimerasi al promotore del gene ed aumenta, in tal modo, la frequenza con cui vien dato inizio ad un evento di trascrizione. Dal punto di vista storico, l'induzione della tirosin-idrossilasi è stato il primo esempio conosciuto di modificazione dell'espressione di un gene da parte di un neurotrasmettitore.

Esiste un elevato grado di somiglianza fra le sequenze aminoacidiche e le sequenze degli acidi nucleici che codificano tre degli enzimi che partecipano alla biosintesi dei neurotrasmettitori adrenergici: la tirosin-idrossilasi, la dopamina β-idrossilasi e la feniletanolamina-N-metiltransferasi. Questa somiglianza suggerisce che i tre enzimi possano aver avuto origine da una proteina ancestrale comune. Inoltre, nei neuroni adrenergici le variazioni di lungo termine della sintesi di questi enzimi sono regolate in modo coordinato. In prima approssimazione, tale regolazione coordinata aveva fatto pensare che i geni che codificano questi enzimi potessero esser localizzati in sequenza sullo stesso cromosoma e venissero controllati dallo stesso promotore, come i geni degli operoni batterici. Ma, nella specie umana, i geni di questi enzimi non sono localizzati sullo stesso cromosoma. È pertanto probabile che la regolazione coordinata venga ottenuta tramite un'attivazione in parallelo operata mediante analoghi sistemi di attivazione della trascrizione.

funzioni cognitive complesse. Le proiezioni di queste cellule (analogamente a quelle noradrenergiche del locus coeruleus) si distribuiscono estesamente alle formazioni cerebrali ed al midollo spinale. La serotonina (e probabilmente anche la norepinefrina) è implicata nella patogenesi delle forme depressive, che costituiscono uno dei principali disturbi dell'umore (Capitolo 61).

L'istamina, come l'aminoacido istidina da cui deriva, è caratterizzata da un anello a 5 atomi comprendente due atomi di azoto. L'istamina è nota da gran tempo come autocoide liberato dai mastociti ed attivo nei processi infiammatori, nel controllo dei vasi, della muscolatura liscia e delle ghiandole esocrine (p. es., nella secrezione di succo gastrico di acidità elevata). L'istamina funge da neurotrasmettitore nel sistema nervoso dei vertebrati e degli invertebrati. L'istamina appare particolarmente concentrata a livello dell'ipotalamo, che è un'importante stazione di controllo delle funzioni ormonali (Capitolo 49). Viene sintetizzata per decarbossilazione a partire dall'istidina. Anche se non è stata ancora ben studiata, sembra che la decarbossilasi (passaggio 1 dello schema che segue) che catalizza questo passaggio sia caratteristica dei neuroni istaminergici.



Istamina

L'istamina è anche il precursore di due dipeptidi presenti nel tessuto nervoso. Esiste infatti una sintetasi che catalizza la formazione di carnosina (β-alanil-istidina) a partire dall'aminoacido β-alanina e ATP. (Sebbene la β-alanina sia normalmente presente nei tessuti, solo gli α-aminoacidi, vale a dire gli aminoacidi che hanno sia il carbossile che l'aminogruppo legati al carbonio in posizione α, vengono incorporati nelle proteine). Lo stesso enzima forma anche omocarnosina (β-aminobutiril-isti-

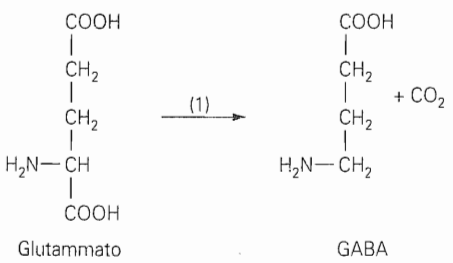
dina) da istidina e acido γ-aminobutirrico (GABA). Sebbene non siano note le funzioni di questi peptidi, la carnosina, che si trova in concentrazioni elevate nelle aree cerebrali a funzione olfattoria, potrebbe svolgere un ruolo particolare in questo contesto.

Neurotrasmettitori di natura aminoacidica

L'acetilcolina e le amine biogene sono sostanze che non fanno parte delle comuni vie del metabolismo intermedio e vengono prodotte soltanto in determinate cellule nervose. Al contrario, gli aminoacidi che agiscono come neurotrasmettitori sono anche costituenti cellulari universalmente diffusi. Essi sono il glutammato e la glicina. Poiché entrambi questi aminoacidi possono venir sintetizzati dalle cellule nervose, essi non sono aminoacidi essenziali.

Il glutammato è il neurotrasmettitore più diffuso del sistema nervoso centrale e viene prodotto a partire da α-chetoglutarato, che è un intermedio del ciclo degli acidi tricarbossilici del metabolismo intermedio, di cui non parleremo in questa sede. Dopo la sua liberazione, il glutammato (come anche altri neurotrasmettitori) viene riassorbito sia dalle cellule nervose che dalla glia, come vedremo in seguito in questo stesso capitolo. Il glutammato riassorbito dagli astrociti viene convertito a glutamina dall'enzima glutamino sintetasi. La glutamina diffonde poi ancora nei neuroni che usano il glutammato come neurotrasmettitore e viene di nuovo idrolizzata a glutammato. In questi neuroni è presente in elevata concentrazione una glutaminasi specifica, che è responsabile della riconversione della glutamina a glutammato e che consente il reimpiego di quest'ultimo come neurotrasmettitore. Il glutammato ha funzione eccitatoria sui recettori ionotropici ed agisce come modulatore sui recettori metabotopici.

La glicina, che viene con ogni probabilità sintetizzata a partire da serina, è il principale neurotrasmettitore degli interneuroni inibitori del midollo spinale. La sua biosintesi specifica nelle cellule nervose non è stata oggetto di studio, anche se le sue vie di biosintesi negli altri tessuti sono ben note. L'acido γ-aminobutirrico (GABA) viene sintetizzato a partire dal glutammato con una reazione catalizzata dalla acido-glutammico decarbossilasi (passaggio 1 nello schema che segue):



Glutammato GABA

Il GABA è presente in concentrazioni elevate in tutto il sistema nervoso centrale e si trova anche in altri tessuti (specialmente nelle cellule delle isolette del pancreas e nella midollare del surrene). Una classe importante di interneuroni inibitori del midollo spinale usa il GABA come neurotrasmettitore. Il GABA è anche il principale neurotrasmettitore di diversi interneuroni inibitori, per esempio delle cellule a canestro sia del cervelletto che dell'ippocampo, delle cellule del Pukinje del cervelletto, dei granuli del bulbo olfattivo e delle cellule amacrine della retina.

ATP e adenosina

In certi tipi di sinapsi l'ATP e i suoi prodotti di degradazione come, per esempio, l'adenosina, possono fungere da neurotrasmettitori. L'adenina, la guanina e i loro derivati sono delle purine; le prove a favore dell'esistenza di una trasmissione sinaptica di tipo *purinergico* sembrano particolarmente cogenti per i neuroni simpatici che si distribuiscono al dotto deferente, alla vescica, e alla muscolatura cardiaca, per i plessi nervosi che fanno sinapsi con la muscolatura liscia del canale alimentare e per certi neuroni cerebrali. La trasmissione purinergica appare di particolare importanza per la genesi del dolore (Capitolo 24). L'ATP liberato dai tessuti lesi eccita le terminazioni nude dell'assone periferico delle fibre C che provengono dalle cellule gangliari delle radici dorsali, tramite un particolare tipo di recettore ionotropico purinico. L'ATP liberato dalle terminazioni della branca centrale delle cellule dei gangli delle radici dorsali eccita un altro tipo di recettore ionotropico purinico presente sulle cellule dei neuroni delle corna posteriori del midollo spinale.

I neurotrasmettitori a basso peso molecolare sono assunti con meccanismi attivi dalle vescicole

Di primo acchito può sembrare strano che dei comuni aminoacidi possano fungere da neurotrasmettitori in alcune cellule nervose ma non in altre. Questa caratteristica indica che la presenza di una sostanza in un neurone, anche in concentrazioni elevate, non è, di per sé, una prova sufficiente per poter affermare che essa possa venir usata come neurotrasmettitore. Per chiarire questo aspetto prendiamo in esame l'esempio seguente. Nelle giunzioni neuromuscolari dell'Aragosta (così come in quelle di altri crostacei e di alcuni insetti) il GABA funge da neurotrasmettitore inibitorio, mentre il glutammato è eccitatorio. La concentrazione del GABA nelle cellule di tipo inibitorio è all'incirca 20 volte maggiore che in quelle eccitatorie; questa osservazione è in favore dell'ipotesi che il GABA costituisca il neurotrasmettitore inibitorio a livello della giunzione neuromuscolare dell'Aragosta. D'altra parte, la concentrazione del glutammato è la medesima sia nelle cellule eccitatorie che in quelle inibitorie. È necessario perciò che in questi neuroni il glutammato sia compartimentalizzato, vale a dire che il glutammato che funge da *neurotrasmettitore* possa in qualche modo esser tenuto distinto

 ISBN 88-408-1256-3

dal glutammato appartenente al pool *metabolico*. Infatti, il glutammato che viene usato come neurotrasmettitore è compartimentalizzato nelle vescicole sinaptiche.

Sebbene la presenza di un certo gruppo di enzimi biosintetici indichi chiaramente se una certa molecola possa o meno fungere da neurotrasmettitore in un certo tipo di neurone, essa, di per sé, non è prova sufficiente a stabilire con sicurezza se quella molecola verrà davvero impiegata come tale. Infatti, perché una sostanza possa venir liberata come neurotrasmettitore è necessario anzitutto che essa si concentri nelle vescicole sinaptiche. Le concentrazioni dei neurotrasmettitori nelle vescicole sono molto elevate, dell'ordine di 50-100 mM. Il meccanismo molecolare necessario per concentrare i neurotrasmettitori comporta l'intervento di un trasportatore specifico per ciascun neurone e di una ATP-asi vescicolare (V-ATP-asi) che è invece comune ai neuroni di ogni tipo (e che si trova anche nei tessuti ghiandolari come, per esempio, nella midollare del surrene). Impiegando l'energia che deriva dall'idrolisi dell'ATP citoplasmatico, la V-ATP-asi crea un gradiente di pH o gradiente chemiosmotico, che determina l'ingresso di protoni nella vescicola. (Una ATP-asi simile, la F-ATP-asi, agisce nei mitocondri per produrre ATP). Le molecole trasportatrici utilizzano poi questo gradiente protonico per promuovere l'ingresso nelle vescicole delle molecole di neurotrasmettitore contro il loro gradiente di concentrazione. Sono stati identificati quattro diversi trasportatori delle vescicole: uno per l'acetilcolina, un secondo per i neurotrasmettitori di natura aminica, un terzo per il glutammato e un quarto per il GABA e la glicina. Tutte queste molecole attraversano da parte a parte 12 volte le membrane delle vescicole e sono tutte imparentate alla lontana con una classe di trasportatori batterici in rapporto con i processi di chemio-resistenza. (Sebbene la loro funzione sia simile, i trasportatori delle vescicole sono diversi dai trasportatori della membrana plasmatica dei quali parleremo in seguito, in questo stesso capitolo.)

In tutti questi processi di trasporto, la molecola ionizzata del neurotrasmettitore viene scambiata con due protoni (Figura 15.1A). Poiché per mantenere il gradiente di pH è necessaria l'idrolisi dell'ATP, l'assunzione dei neurotrasmettitori nelle vescicole è un processo energia-dipendente. La riassunzione dei neurotrasmettitori deve essere rapida in quanto anche il riciclaggio delle vescicole sinaptiche deve essere tale da assicurare alla cellula un tasso di neurotrasmettitore disponibile sufficientemente elevato (v. Capitolo 14). La specificità delle sostanze trasportatrici è molto elevata, infatti il trasportatore dell'acetilcolina non trasporta la colina o qualsiasi altro neurotrasmettitore mentre il trasportatore del glutammato non trasporta affatto l'aspartato. La loro affinità per i neurotrasmettitori è invece assai modesta. Per esempio, la K_m per l'acetilcolina o per il glutammato si aggira intorno a 0,3 mM, e quella per il GABA è 5-10 mM. Tuttavia questa bassa affinità non sembra essere un fattore limitante della trasmissione sinaptica perché, normalmente, la concentrazione di questi neurotrasmettitori nel citoplasma è molto elevata. Il trasportatore delle amine, al contrario, ha un'affinità molto maggiore verso le monoamine (K_m ~ 1-15 μM) e, in questo caso, sono piuttosto le concentrazioni citoplasmatiche relativamente basse di questi neurotrasmettitori che possono costituire un fattore limitante, come accade per la regolazione transinaptica della norepinefrina (v. Scheda 15.1). Ad ulteriore dimostrazione che l'assunzione delle monoamine è un importante passaggio della loro regolazione, si osserva che la sintesi dell'mRNA del trasportatore delle amine è esaltata in condizioni di stress che provocano un aumento a lungo termine della produzione di norepinefrina.

Le sostanze trasportatrici e le V-ATP-asi sono presenti sia nelle membrane delle vescicole sinaptiche piccole che in quelle delle vescicole grandi a centro denso. Come accade in tutti i meccanismi specifici di controllo dei processi fisiologici, i trasportatori vescicolari sono bersagli di agenti farmacologici. La maggior parte dei farmaci attivi su questi meccanismi interagiscono con il trasportatore delle sostanze aminiche. Sia la reserpina che la tetrabenazina inibiscono l'assunzione dei neurotrasmettitori di natura aminica legandosi al loro trasportatore ed entrambe queste sostanze sono state impiegate come agenti antipsicotici. Si ritiene che sostanze psicostimolanti, come l'amfetamina e la 3,4-metilen-diossimetamfetamina ("estasi"), svuotino le vescicole sinaptiche dei neurotrasmettitori di natura aminica in quanto dissipano il gradiente di pH. L'"estasi" compete anche con i neurotrasmettitori di natura aminica e si pensa, pertanto, che possa anche interagire direttamente con il trasportatore.

I farmaci che hanno una struttura abbastanza simile a quella dei normali neurotrasmettitori sono anche in grado di fungere da *falsi trasmettitori*. Essi vengono infatti accumulati nelle vescicole e da queste liberati come se fossero veri neurotrasmettitori, mentre, al contrario, il più delle volte, questi farmaci si legano solo assai lassamente o non si legano affatto al recettore postsinaptico del neurotrasmettitore naturale; la liberazione di queste sostanze, pertanto, riduce assai l'efficacia della trasmissione sinaptica. Ad esempio, molti farmaci impiegati nel trattamento dell'ipertensione, come le feniletilamine, vengono assunte dalle terminazioni adrenergiche e sostituiscono la norepinefrina nelle vescicole sinaptiche. Quando tuttavia queste sostanze vengono liberate, non sono in grado di agire sui recettori adrenergici con la stessa efficacia della norepinefrina. Alcuni di questi farmaci vengono anche assunti attivamente nei neuroni dai trasportatori presenti sulla superficie esterna della membrana cellulare. Di questi trasportatori parleremo più diffusamente in seguito, in questo stesso capitolo.

Numerosi peptidi neuroattivi possono fungere da neurotrasmettitori

Con una sola eccezione (la dopamina β-idrossilasi), gli enzimi che catalizzano i diversi passaggi della biosintesi dei

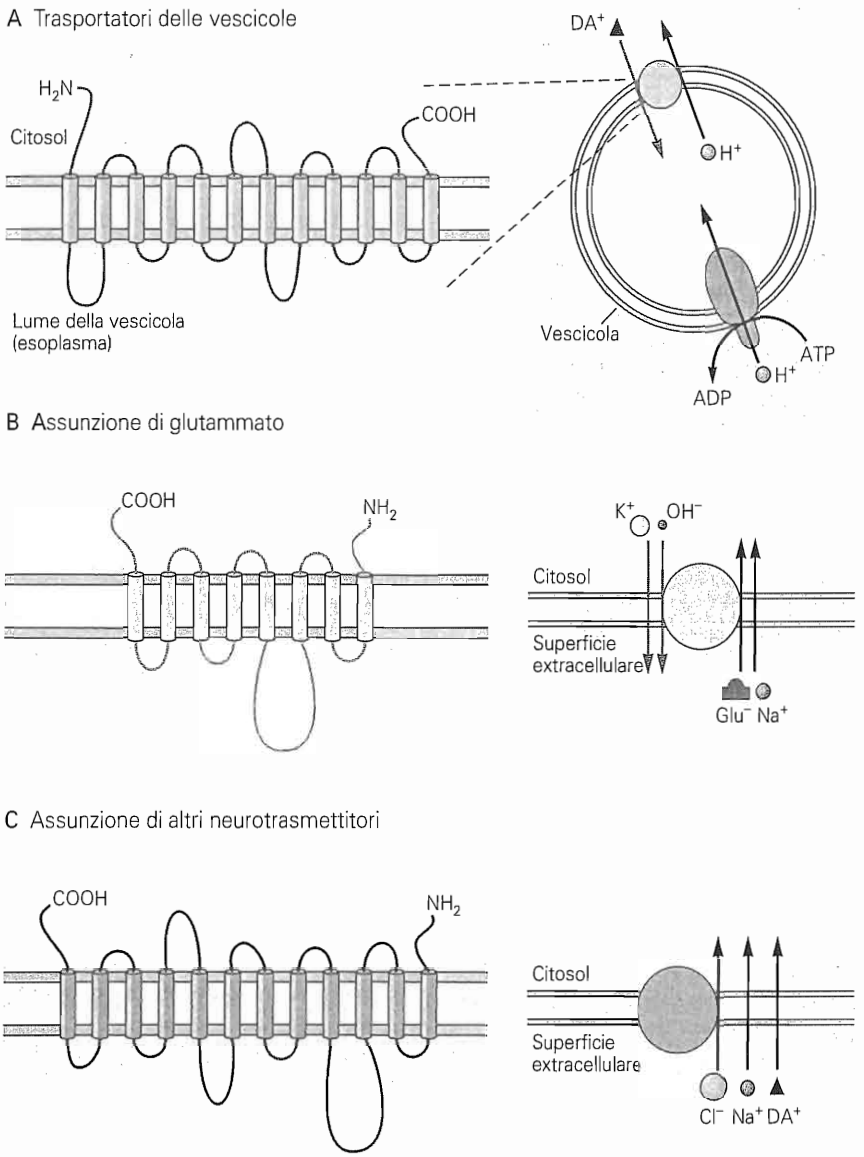


Figura 15.1 Il trasporto dei neurotrasmettitori a basso peso molecolare dal citosol nelle vescicole sinaptiche o dalla fessura sinaptica nel citosol è un processo che richiede energia. L'energia è necessaria perché, in generale, il trasporto avviene da una regione dove il substrato è contenuto a bassa concentrazione ad un'altra dove la sua concentrazione è maggiore. Il trasporto viene effettuato da proteine di grandi dimensioni, intrinseche alle membrane. Tali sostanze non fanno passare le molecole attraverso un poro, come i canali ionici, ma le trasportano attraverso le membrane con meccanismi analoghi a quelli degli enzimi.
A. I neurotrasmettitori vengono accumulati nelle vescicole sinaptiche da trasportatori specifici. Si tratta di proteine che attraversano 12 volte, da parte a parte, la membrana delle vescicole e catalizzano l'assunzione di molecole polari di neurotrasmettitori (esemplificate in figura come dopamina DA^+) in scambio con protoni. Poiché la concentrazione della dopamina nelle vescicole è molto maggiore di quella presente nel citoplasma circostante, è necessario l'apporto di energia che viene ottenuta sfruttando il gradiente protonico creato da una ATP-asi della vescicola (V-ATP-asi). L'ATP-asi promuove l'ingresso di ioni H^+ nelle vescicole, determinando un gradiente di pH (7,2 nel citosol e 5,5 nella vescicola). L'energia necessaria per il mantenimento di questo gradiente chemio-osmotico viene tratta dall'idrolisi dell'ATP.
B. Il neurotrasmettitore glutammato viene trasportato dalla fessura sinaptica nel citosol per azione di una proteina che si ritiene possegga sei o otto domini intrinseci alla membrana plasmatica. In questo caso l'energia necessaria per rimuovere il glutammato dallo spazio extracellulare, dove è notevolmente diluito, viene tratta dal co-trasporto di Na^+ nella terminazione. Il gradiente elettrochimico che grava sugli Na^+ dipende dalla differenza di concentrazione degli Na^+ (che è molto maggiore all'esterno della cellula che nel citosol) e dal potenziale negativo di riposo. Il trasporto del glutammato richiede il co-trasporto di Na^+ e il contro-trasporto di K^+ e di ossidrili.
C. Altri neurotrasmettitori vengono allontanati dalla fessura sinaptica da trasportatori specifici per ciascun neurotrasmettitore. Queste proteine posseggono 12 domini intrinseci alle membrane e sono strettamente correlate fra loro, mentre non sono correlate con i trasportatori del glutammato e hanno soltanto una lontana parentela con i trasportatori delle vescicole. Tutte queste sostanze richiedono il co-trasporto di Na^+ e di Cl^-. Analogamente a quanto abbiamo detto a proposito dell'assunzione del glutammato, anche per questi trasportatori la forza motrice è rappresentata dal gradiente degli Na^+.

neurotrasmettitori a basso peso molecolare sono localizzati nel citoplasma. Questi enzimi vengono sintetizzati nel corpo cellulare su polisomi liberi e sono quindi distribuiti in tutto il neurone per trasporto assonale lento. Pertanto, i neurotrasmettitori costituiti da molecole di basso peso molecolare si possono formare in ogni parte del neurone e, ciò che più conta, possono venir sintetizzati nelle terminazioni nervose dalle quali vengono liberati.

 ISBN 88-408-1256-3

Tabella 15.2 Peptidi neuroattivi cerebrali classificati a seconda del tessuto di provenienza. (Da Krieger, 1983, con aggiornamenti.)

Categoria	Peptide
Ormoni liberanti ipotalamici	Ormone liberante la tirotropina
	Ormone liberante le gonadotropine
	Somatostatina
	Ormone liberante la corticotropina
	Ormone liberante l'ormone della crescita
Ormoni della neuroipofisi	Vasopressina
	Ossitocina
Peptidi ipofisari	Ormone adrenocorticotropico
	β-endorfina
	Ormone-α-melanocita-stimolante
	Prolattina
	Ormone luteinizzante
	Ormone della crescita
	Tirotropina
Peptidi degli invertebrati	FMRF-amide[1]
	Attivatore della testa dell'idra
	Proctolina
	Peptidi cardiaci a catena corta
	Miomoduline
	Buccaline
	Ormone della deposizione delle uova
	Peptidi delle cellule a sacchetto
Peptidi gastrointestinali	Polipeptide intestinale vasoattivo
	Colecistochinina
	Gastrina
	Sostanza P
	Neurotensina
	Metionin-encefalina
	Leucin-encefalina
	Insulina
	Glucagone
	Bombesina
	Secretina
	Somatostatina
	Ormone liberante la tirotropina
	Motilina
Cuore	Peptide natriuretico atriale
Altri polipeptidi	Angiotensina II
	Bradichinina
	Peptidi del sonno
	Calcitonina
	CGRP[2]
	Neuropeptide Y
	Neuropeptide Yy
	Galanina
	Sostanza K (neurochinina A)

1. Phe-Met-Arg-Phe-NH_2.
2. Peptide correlato al gene della calcitonina.

I peptidi neuroattivi, al contrario, prendono origine da proteine secretorie che si formano nel corpo cellulare. Analogamente alle altre proteine secretorie, i peptidi neuroattivi o i loro precursori vanno anzitutto incontro a una serie di modificazioni nel reticolo endoplasmatico e si spostano poi verso l'apparato del Golgi nel quale vengono ulteriormente modificati. Essi lasciano infine l'apparato del Golgi all'interno di granuli secretori destinati a trasformarsi in vescicole grandi a centro denso e migrano infine verso le terminazioni nervose per trasporto assonale rapido.

Nei neuroni, sono stati caratterizzati più di 50 peptidi a catena breve farmacologicamente attivi (Tabella 15.2). Sottoponendo all'azione di questi polipeptidi particolari neuroni bersaglio, si ottengono effetti di eccitamento, di inibizione o anche entrambi gli effetti. Alcuni di questi peptidi erano già stati identificati come ormoni che esercitano i loro effetti su ben note cellule bersaglio localizzate al di fuori del sistema nervoso (per esempio, l'angiotensina e la gastrina) o come prodotti di secrezione neuroendocrina (per esempio, l'ossitocina, la vasopressina, la somatostatina, l'ormone luteinizzante e l'ormone liberante la tirotropina). Questi peptidi, oltre a fungere da ormoni in certi tessuti, agiscono anche da neurotrasmettitori veri e propri se vengono liberati direttamente nei siti nei quali sono in grado di produrre i loro effetti. Lo studio dei peptidi neuroattivi appare particolarmente importante perché taluni di essi sono stati messi in rapporto con la capacità di modulare certi tipi di percezioni sensitive e di reazioni emotive. Per esempio, alcuni polipeptidi (la sostanza P e le encefaline) sono localizzati in maniera preferenziale in zone del sistema nervoso in rapporto con la percezione del dolore, mentre altri sembrano essere connessi con la regolazione di risposte complesse agli stati di stress (ormone γ-melanocito-stimolante, adrenocorticotropina e β-endorfina).

Sebbene le differenze individuali fra un peptide neuroattivo e l'altro siano grandissime, i neuropeptidi, visti globalmente come classe di sostanze, condividono tutti alcune caratteristiche di biologia cellulare. Una prima caratteristica generale è costituita dal fatto che i peptidi neuroattivi possono venir suddivisi in famiglie i cui membri hanno tutti sequenze aminoacidiche simili. Di queste famiglie se ne conoscono almeno 10 e le sette principali sono elencate nella Tabella 15.3. Ci si può domandare in che modo si stabiliscano le analogie di struttura fra i diversi peptidi. Il metodo più diretto per rispondere a questa domanda è quello di confrontare le loro sequenze aminoacidiche o le sequenze delle basi nucleotidiche dei geni che li codificano.

In generale, nella sintesi dei peptidi neuroattivi si osserva che diverse di queste sostanze vengono codificate da un unico mRNA continuo che viene tradotto in una proteina precursore di grandi dimensioni o *poliproteina* (Figura 15.2). (Queste poliproteine sono anche spesso indicate come *pro-ormoni* o *pre-pro-ormoni*). Il fatto che i polipeptidi vengano prodotti da un precursore di grandi dimensioni può talora servire come meccanismo di amplificazione, in quanto da una sola poliproteina possono derivare più copie dello stesso peptide. Alcuni esempi possono venir offerti dalla famiglia dei polipeptidi oppioidi, nella quale dalla scissione di un solo precursore possono

Tabella 15.3 Alcune famiglie di peptidi neuroattivi

Famiglia	Peptidi membri
Oppioidi	Oppiocortine, encefaline, dinorfina, FMRF-amide
Ormoni neuroipofisari	Vasopressina, ossitocina, neurofisine
Tachichinine	Sostanza P, fisalemina, cassinina, uperoleina, eledoisina, bombesina, sostanza K
Secretine	Secretina, glucagone, peptide intestinale vasoattivo, peptide gastrico inibitorio, fattore liberante l'ormone della crescita, peptide istidin-isoleucinamide
Insuline	Insulina, fattori di crescita insulino-simili I e II
Somatostatine	Somatostatine, polipeptide pancreatico
Gastrine	Gastrina, colecistochinina

derivare parecchi peptidi attivi diversi. (I peptidi oppioidi derivano da tre diverse poliproteine precursori, ciascuna delle quali è il prodotto di un gene distinto. Tali geni, sebbene correlati fra loro, non sono sintenici nell'Uomo, in quanto ciascuno appartiene a un cromosoma diverso. Un altro esempio è rappresentato dal precursore del glucagone, che contiene due copie di quest'ormone. In altri casi la finalità biologica sottesa è molto più complessa in quanto dallo stesso precursore possono prendere origine sia peptidi con attività funzionale correlata che antagonista.

Il meccanismo per cui da un'unica poliproteina possono derivare diversi polipeptidi, ciascuno con funzioni distinte, non è caratteristico solo dei messaggeri chimici polipeptidici; esso è stato infatti descritto per la prima volta nelle proteine codificate da piccoli virus di RNA. La stessa poliproteina virale produce numerosi polipeptidi, ciascuno dei quali determina la genesi di nuove particelle virali. Analogamente a quanto fanno i virus nei quali le diverse proteine perseguono una coerente finalità biologica (la formazione di nuovi virus), in molti casi anche i polipeptidi neuronali danno origine a più peptidi che cooperano insieme ad un'unica finalità comportamentale.

Un esempio particolarmente indicativo di questa forma di sinergia è rappresentato dal gruppo di peptidi generato dalla proteina precursore dell'ELH (ormone della deposizione delle uova), che contiene appunto una serie di neuropeptidi che controllano il comportamento riproduttivo del mollusco marino *Aplysia*. Le uova di *Aplysia* sono contenute in strutture chitinose e vengono estruse in lunghe filiere, ciascuna delle quali comprende più di un milione di uova. Ogni filiera di uova viene estrusa mediante la contrazione dei muscoli del dotto riproduttivo. Mentre la filiera di uova sta emergendo all'esterno, il battito cardiaco dell'animale accelera, la respirazione si fa più frequente e l'animale afferra la filiera con la bocca. L'animale solleva quindi la testa e la agita avanti e indietro, aiutando la filiera di uova a fuoriuscire dal dotto e la ripiega in un'unica matassa che fissa infine contro una roccia o contro un qualunque altro supporto solido. Questa complessa gamma di comportamenti viene regolata da almeno quattro frammenti di ELH che vengono ritagliati dalla stessa proteina precursore. L'ELH agisce come ormone determinando la contrazione del dotto riproduttivo e anche da neurotrasmettitore in quanto agisce su diversi neuroni implicati nei comportamenti descritti, analogamente ad altri peptidi che originano dalla stessa poliproteina.

Il rimaneggiamento delle proteine precursori dei polipeptidi neuroattivi ha luogo all'interno del sistema principale di membrane del neurone ed in strutture vescicolari. Da una singola poliproteina si formano parecchi peptidi in seguito a un numero limitato di processi proteolitici catalizzati da proteasi specifiche presenti in questi sistemi interni di membrane. Alcuni di questi enzimi sono serinproteasi, come gli enzimi pancreatici tripsina e chimotripsina. Sono così chiamati perché posseggono tutti, nel centro catalitico, un residuo di serina il cui gruppo idrossilico prende parte alle reazioni di idrolisi del legame peptico. Analogamente alla tripsina, il legame peptico che viene idrolizzato è determinato dalla presenza dei residui di uno o due aminoacidi bibasici (lisina e arginina). L'idrolisi ha luogo fra un residuo X e la coppia di residui bibasici (p. es., -X-Lis-Lis, -X-Lis-Arg, -X-Arg-Lis, -X-Arg-Arg). Sebbene l'idrolisi dei residui bibasici sia la più comune, essa può anche aver luogo a livello di un solo residuo basico e le poliproteine possono anche venir idrolizzate, talvolta, a livello di legami peptici fra sequenze di aminoacidi diversi da -X-residuo di aminoacido basico.

Anche altri tipi di proteasi sono in grado di catalizzare le limitate reazioni proteolitiche necessarie per trasformare le poliproteine in peptidi neuroattivi. Fra esse vanno citate le tiol-endopeptidasi (che presentano proprietà catalitiche simili a quelle della pepsina), le aminopeptidasi (che idrolizzano l'aminoacido dell'N-terminale del peptide) e la carbossipeptidasi B (che è un enzima che rimuove un aminoacido dall'estremità C-terminale del peptide se il residuo è basico).

Il rimaneggiamento della poliproteina precursore è un passaggio chiave nel determinismo del tipo di peptide che verrà prodotto da un particolare neurone peptidergico. Neuroni nei quali uno stesso gene codifica una certa poliproteina possono liberare neuropeptidi diversi per via del diverso modo con cui ogni neurone modifica la poliproteina precursore. Un esempio di ciò è dato dalla pro-oppiomelanocortina (POMC) che costituisce una delle tre branche della famiglia degli oppioidi. Nei lobi anteriore e intermedio dell'ipofisi, nell'ipotalamo e in parecchie altre regioni cerebrali come anche nella placenta e a livello del canale alimentare è presente lo stesso mRNA per la POMC. Tuttavia, questi diversi tessuti producono e liberano peptidi differenti. Non sappiamo ancora come si vengano a formare questi diversi polipeptidi; le più re-

 ISBN 88-408-1256-3

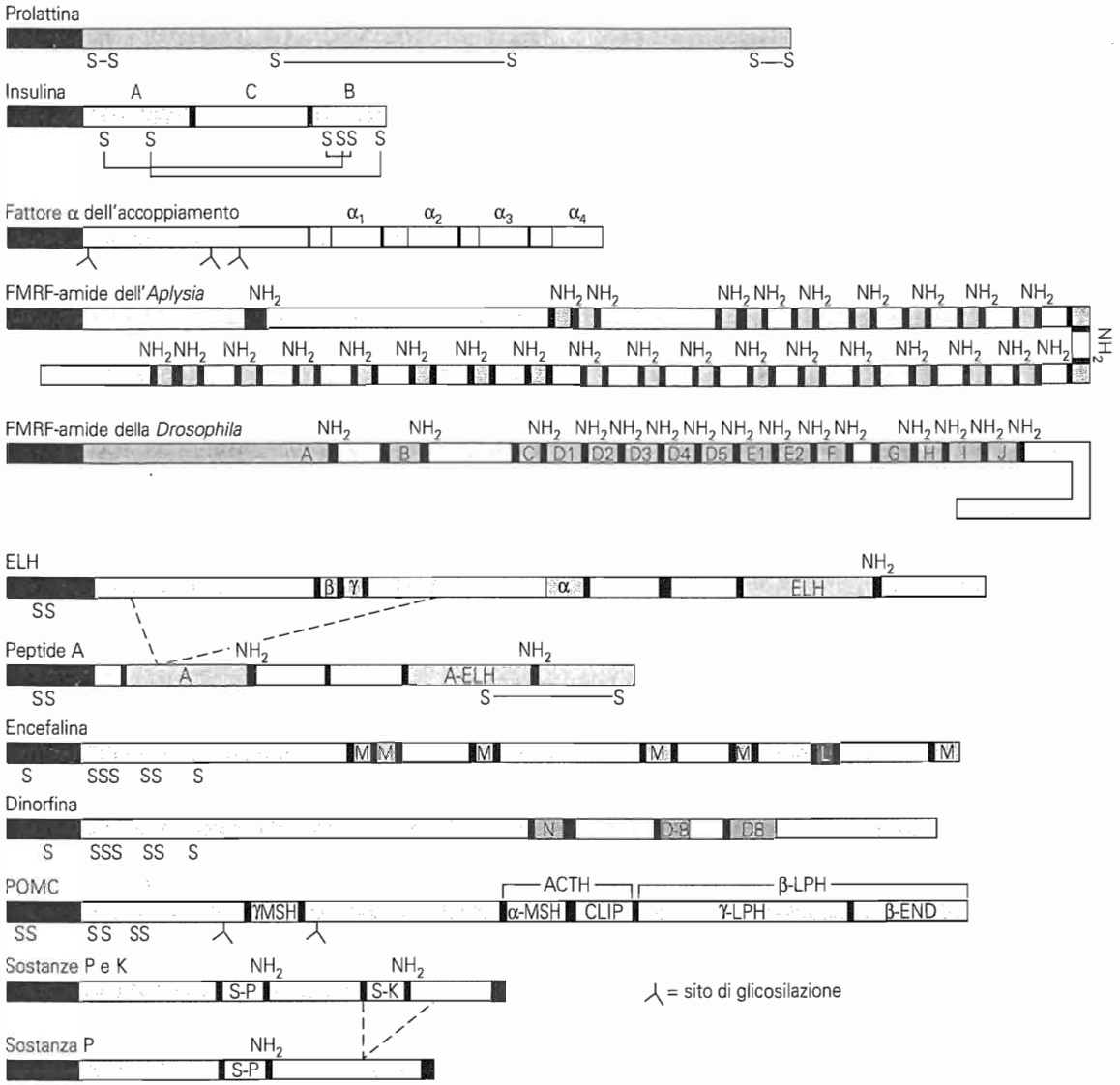


Figura 15.2 Struttura di diversi precursori di ormoni e neuropeptidi. La traduzione di tutti questi pre-pro-ormoni prende inizio da una sequenza segnale idrofobica (tratti in neretto). Le linee verticali situate all'interno delle sequenze rappresentano i siti dell'azione idrolitica a livello di residui di aminoacidi basici. Di numerosi peptidi attivi è riportato il nome; i residui di cistina (S) e di zuccheri (Y invertite) sono indicati al di sotto di ciascuna rappresentazione schematica.

Per ciò che riguarda la prolattina, l'ormone allo stato definitivo si forma per il distacco della sequenza-segnale e la formazione di tre coppie di legami disolfuro. Il precursore dell'insulina viene attaccato a livello di due siti interni alla catena, con la formazione delle due catene A e B, legate mediante legami disolfurici che caratterizzano l'insulina definitiva, e del peptide C. Il fattore α dell'accoppiamento del lievito si forma in seguito a un attacco endopeptidasico che ha luogo a livello di residui di aminoacidi dibasici e viene poi rifinito dall'azione di una diamino-peptidil-peptidasi che mette capo alla formazione di quattro coppie del fattore stesso (α_1-α_4).

Il precursore dell'FMRF-amide dell'*Aplysia* codifica 28 copie di questo tetrapeptide (in porpora chiaro) e una sola copia di un peptide correlato all'FMRF-amide (in porpora scuro). Il precursore dell'FMRF-amide della *Drosophila* codifica almeno 15 peptidi possibili aventi 10 strutture diverse.

Il precursore dell'ormone della deposizione delle uova (ELH) codifica almeno quattro peptidi diversi, fisiologicamente attivi: i peptidi α, β, e γ delle cellule a sacchetto e l'ELH stesso. Il precursore del peptide A è molto simile al precursore dell'ELH; le principali differenze sono rappresentate dalla cancellazione di una sequenza di 240 aminoacidi che comprende i peptidi β e γ delle cellule a sacchetto (indicata in tratteggio) nonché il cambiamento di una singola base che influenza le modalità di idrolisi, di amidazione e della formazione di legami disolfuro.

Nella figura è rappresentata anche la famiglia dei peptidi che danno origine agli oppioidi. Il precursore delle encefaline dà origine a sei Met-encefaline (M) e a una Leu-encefalina (L). Il precursore della dinorfina viene idrolizzato in modo da formare almeno tre peptidi affini alla Leu-encefalina. Il precursore della pro-oppiomelanocortina (POMC) viene modificato in modo diverso nei diversi lobi della ghiandola pituitaria e dà origine all'ormone α-melanocita-stimolante (α-MSH) e al γ-MSH, al peptide corticotropino-simile del lobo intermedio (CLIP) e alla β-lipotropina (β-LPH). Il β-LPH viene poi idrolizzato a γ-LPH e β-endorfina (β-END). L'attacco endoproteolitico all'interno dell'ormone adrenocorticotropico (ACTH) e della β-LPH ha luogo nel lobo intermedio dell'ipofisi ma non nel lobo anteriore.

Un rimaneggiamento alternativo dell'RNA dà origine a due pro-ormoni diversi che, a loro volta, danno origine o a sostanza P (S-P) o sia a S-P e sostanza K (S-K). (Modificata, da Sossin e collaboratori, 1989.)

centi conoscenze circa la biochimica delle proteine di membrana e delle proteine secretorie (v. Capitolo 5) permettono di ipotizzare due meccanismi possibili. Potrebbe darsi che due neuroni diversi possano modificare in maniera diversa la stessa poliproteina, in quanto ciascuno di loro possiede proteasi aventi specificità diversa nel lume del reticolo endoplasmatico interno, nell'apparato del Golgi e nelle vescicole. Ovvero i due neuroni potrebbero possedere lo stesso tipo di proteasi, ma ciascuna cellula potrebbe glicosilare la stessa poliproteina in siti differenti e proteggere in tal modo zone diverse del polipeptide dall'idrolisi.

I neurotrasmettitori di natura peptidica e quelli costituiti da sostanze di basso peso molecolare sono diversi sotto molti aspetti

Alcuni peptidi neuroattivi soddisfano uno o più dei quattro criteri comunemente ritenuti necessari per poter annoverare una sostanza fra i neurotrasmettitori, e ve ne sono alcuni in grado di soddisfarli tutti. Tuttavia, il metabolismo dei neuropeptidi è sotto molti aspetti diverso da quello delle sostanze di basso peso molecolare generalmente riconosciute come neurotrasmettitori: è diversa la loro sede di sintesi, diverso il tipo di vescicole nelle quali essi sono racchiusi nonché il meccanismo della loro liberazione per esocitosi. Infatti, i peptidi neuroattivi si formano esclusivamente nel corpo cellulare in quanto la loro sintesi richiede la formazione di legami peptici a livello dei ribosomi, mentre i neurotrasmettitori di basso peso molecolare vengono sintetizzati prevalentemente a livello locale, nelle terminazioni nervose. Non esistono inoltre meccanismi specifici di trasporto per i neuropeptidi, mentre i neurotrasmettitori di basso peso molecolare possono venir rapidamente concentrati nelle vescicole sinaptiche.

I peptidi sono concentrati in vescicole grandi a centro denso che prendono origine dalla rete *trans* dell'apparato del Golgi attraverso meccanismi del tutto diversi da quelli che caratterizzano le vescicole sinaptiche piccole. Le vescicole grandi a centro denso sono omologhe ai granuli secretori delle cellule non nervose e seguono la via secretoria costitutiva. La membrana delle vescicole sinaptiche, al contrario, segue le via secretoria regolata, come gli endosomi precoci. Quando queste membrane raggiungono le terminazioni nervose, non sono immediatamente funzionanti ma devono venir trasformate in vescicole sinaptiche prima di divenir operative nei processi di liberazione dei neurotrasmettitori. Entrambi i tipi di vescicole contengono una serie di proteine analoghe, ma nelle vescicole a centro denso mancano del tutto le proteine necessarie per limitare i processi di liberazione a livello delle zone attive e per rendere possibile il riciclaggio delle membrane stesse. Pertanto, mentre le membrane delle vescicole sinaptiche vengono ricuperate e riciclate, quelle delle vescicole a centro denso vengono usate una volta sola. Poiché le vescicole sinaptiche possono ricaricarsi rapidamente dei neurotrasmettitori a basso peso molecolare che vengono sintetizzati a livello delle terminazioni, i loro processi di liberazioni possono essere rapidi e protratti nel tempo. Per i peptidi, al contrario, una volta avvenuta la loro liberazione, è necessario che nuove molecole arrivino dal corpo cellulare prima che la liberazione stessa possa riprendere.

Le vescicole secretorie liberano il proprio contenuto mediante un meccanismo esocitotico non specializzato per le cellule nervose e che, al contrario, può aver luogo dovunque lungo tutta la membrana della terminazione. Come in altri casi di secrezione regolata, l'esocitosi delle vescicole grandi dipende dall'aumento generalizzato della concentrazione intracellulare di Ca^{2+}, mentre quella delle vescicole sinaptiche dipende da un aumento dei Ca^{2+} localizzato a livello delle zone attive. Per questo, la liberazione dei neuropeptidi dalle vescicole a centro denso richiede, in generale, frequenze di stimolazione molto maggiori di quelle necessarie per la liberazione dei neurotrasmettitori dalle vescicole sinaptiche.

I neurotrasmettitori di natura peptidica e quelli costituiti da sostanze di basso peso molecolare possono coesistere nella stessa terminazione e venir liberati contemporaneamente

Peptidi neuroattivi, neurotrasmettitori a basso peso molecolare e altre molecole potenzialmente neuroattive possono coesistere nello stesso neurone. Nei neuroni adulti, la combinazione di queste sostanze comprende, in generale, un neurotrasmettitore a basso peso molecolare e uno o più peptidi derivati da un tipo particolare di poliproteina. Per esempio, l'ACh e il peptide intestinale vasoattivo (VIP) possono venir liberati insieme da uno stesso neurone presinaptico ed esercitare attività sinergiche su una stessa cellula bersaglio.

Un altro esempio è costituito dal peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) che è presente nella maggior parte dei motoneuroni spinali insieme all'ACh, che è il neurotrasmettitore delle giunzioni neuromuscolari. Nel muscolo, il CGRP attiva l'adenilil-ciclasi elevando i livelli dell'AMPc e potenziando la fosforilazione delle proteine, AMPc-dipendente (v. Capitolo 11). L'aumento della fosforilazione delle proteine determina, a sua volta, un aumento della forza di contrazione sviluppata. Perciò, a livello della giunzione neuromuscolare vengono liberati insieme, dallo stesso neurone presinaptico, un neurotrasmettitore a basso peso molecolare (ACh) e un peptide (CGRP). Un altro esempio è la co-liberazione di glutammato e dinorfina nell'ippocampo, dove il glutammato esercita un'azione eccitatoria mentre il peptide oppioide ha effetti inibitori. Poiché le cellule postsinaptiche vicine posseggono recettori per entrambe queste sostanze, que-

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 15.2

Riconoscimento istochimico dei neurotrasmettitori nei neuroni

Uno dei compiti principali nello studio delle funzioni dei neuroni è l'identificazione dei loro messaggeri chimici. Esistono oggi tecniche istochimiche molto efficienti che permettono la localizzazione sia dei neurotrasmettitori costituiti da sostanze di basso peso molecolare che dei peptidi neuroattivi su sezioni istologiche di tessuto nervoso.

Sia le catecolamine che la serotonina formano derivati fluorescenti quando vengono esposti ai vapori di formaldeide. In una delle prime ricerche sull'istochimica dei neurotrasmettitori, i neuroanatomici svedesi Bengt Falck e Nils Hillarp misero in luce che, in condizioni opportunamente controllate, questa reazione può venir impiegata per localizzare i neurotrasmettitori su sezioni istologiche al microscopio a fluorescenza (a luce trasmessa). Poiché le dimensioni delle singole vescicole sono al di sotto del potere risolutivo del microscopio luce, i metodi di istofluorescenza possono soltanto dare un'indicazione su quali sono le zone della cellula nervosa nelle quali sono localizzati (p. es., nel citoplasma o nel nucleo). È tuttavia possibile risalire alla localizzazione delle vescicole confrontando la distribuzione della fluorescenza che si osserva al microscopio luce con la posizione delle vescicole messa in evidenza con la microscopia elettronica.

In condizioni particolari, le analisi istochimiche possono venir estese a livello ultrastrutturale. Infatti, la fissazione del tessuto nervoso con permanganato di potassio, cromato o sali d'argento accentua l'opacità agli elettroni delle vescicole che contengono amine biogene e riesce pertanto possibile mettere in evidenza un gran numero di vescicole a centro denso che sono caratteristiche dei neuroni aminergici.

È anche possibile identificare i neuroni nei quali viene espresso il gene di un determinato enzima necessario per la sintesi di un neurotrasmettitore o del precursore di un peptide. Molti dei metodi che rivelano la presenza di mRNA specifici si basano sul fenomeno della *ibridazione* degli acidi nucleici. Un metodo particolarmente elegante è quello della ibridazione *in situ*. Due catene singole di polimeri di un acido nucleico si accoppieranno se le sequenze delle loro basi sono complementari. Nei metodi di ibridazione *in situ*, una catena non codificante di DNA (vale a dire un tratto negativo o antisenso o il suo RNA corrispondente) viene applicata a sezioni di tessuto in condizioni adatte perché ibridizzi con l'mRNA endogeno (senso). Se le sonde sono marcate con una sostanza radioattiva, l'autoradiografia metterà in evidenza la localizzazione dei neuroni che contengono il complesso che si forma fra la catena dell'acido nucleico complementare marcato e l'mRNA. Se si usano oligonucleotidi sintetizzati con nucleotidi che contengono analoghi di basi marcate chimicamente, o immunoreattive, l'ibrido può venir localizzato citochimicamente. Entrambi i tipi di marcatura possono anche venir usati insieme, come è illustrato nella Figura 15.3.

I neurotrasmettitori possono anche venir localizzati con metodi immunocitochimici. I neurotrasmettitori di natura aminoacidica, le amine biogene ed i neuropeptidi possono venir localizzati in modo soddisfacente mediante autoradiografia in quanto posseggono un aminogruppo primario che permette la loro fissazione covalente *in situ* all'interno del neuro-

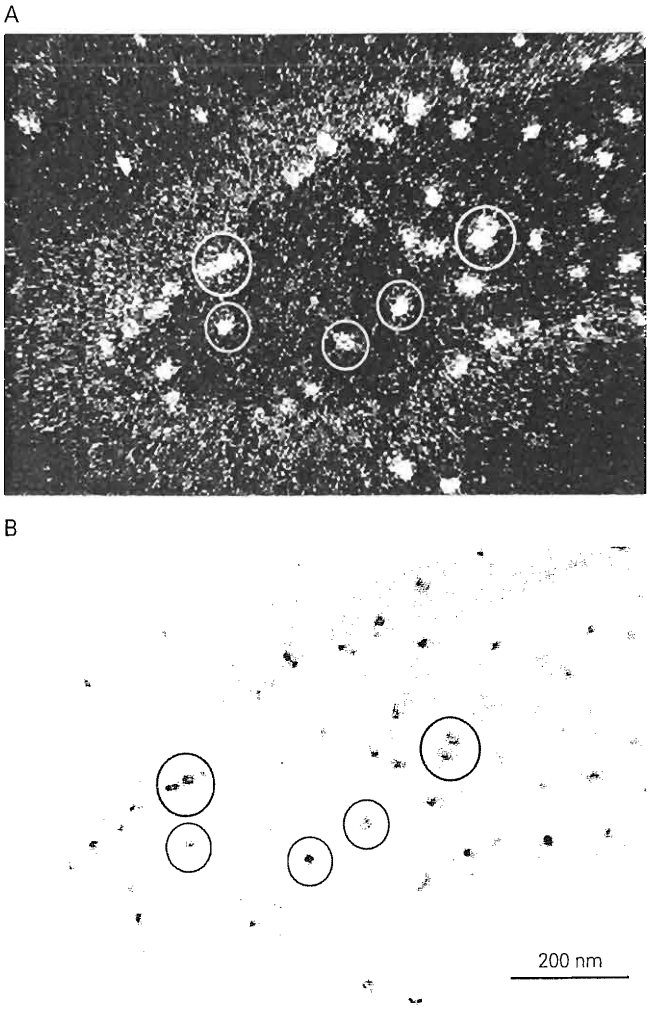


Figura 15.3 In una sezione al microscopio luce dell'ippocampo del Ratto, il metodo dell'ibridazione *in situ* mette in evidenza la distribuzione dell'mRNA della decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD), che è l'enzima caratteristico della biosintesi del GABA, e quella di un trasportatore del GABA come il GAT-1.
A. La sonda del GAT-1 è stata marcata ad una delle estremità con α-^{35}S-dATP. Tale sonda viene poi visualizzata, nelle autoradiografie, dai granuli di argento presenti nell'emulsione fotografica soprastante. I neuroni che esprimono la trascrizione di entrambe le sostanze sono messi in evidenza sia dai prodotti della reazione fosfatasica che dalla presenza dei granuli d'argento. I cerchi racchiudono le cellule nervose che contengono entrambe le marcature.
B. L'ibridazione *in situ* dell'mRNA del GAD è stata eseguita impiegando una sonda oligonucleotidica legata all'enzima fosfatasi alcalina. La sonda GAD viene visualizzata dall'accumulo nel citoplasma di prodotti colorati della reazione di questo enzima. I cerchi circondano le zone che contengono le cellule che presentano la massima reattività. (Per concessione di Sara Augood.)

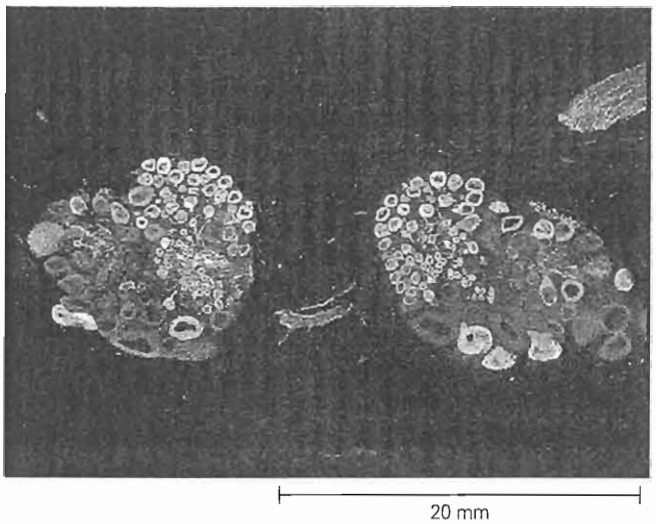


Figura 15.4 Neuropeptide visualizzato con tecnica immunochimica. Il ganglio boccale di *Aplysia* contiene i motoneuroni, i neuroni sensitivi e gli interneuroni che controllano i movimenti ritmici dell'apparato alimentare dell'animale. Una sezione criostatica bilaterale e simmetrica dei gangli boccali è stata marcata con un anticorpo specifico per la FMRF-amide. La colorazione mostra la presenza di immunoreattività per la FMRF-amide in un sottogruppo di neuroni che comprende sia neuroni sensitivi (la maggior parte dei corpi cellulari di minor diametro) che motoneuroni (cellule di diametro maggiore). Alcune di queste cellule contengono anche uno o più peptidi diversi e altri neurotrasmettitori convenzionali come l'acetilcolina. (Per concessione di P.E. Lloyd, M. Frankfurt, P. Stevens, I. Kupfermann e K.R. Weiss.)

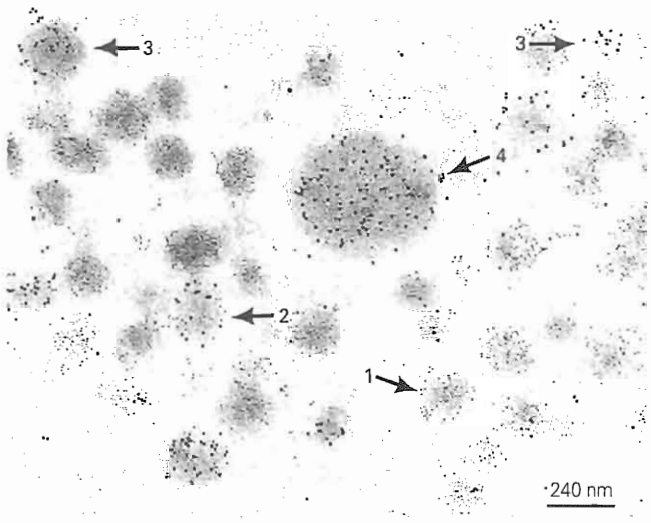


Figura 15.5 Per localizzare con la microscopia elettronica due antigeni diversi in una sola sezione di tessuto si impiega immuno-oro (particelle d'oro elettro-opache, complessate con un anticorpo). Questa microfotografia fatta al microscopio elettronico mostra una sezione praticata attraverso il corpo cellulare di una cellula a sacchetto di *Aplysia* trattata con due anticorpi specifici per domini diversi di un pro-ormone. Le cellule a sacchetto controllano il comportamento riproduttivo liberando un gruppo di neuropeptidi che vengono idrolizzati dal pro-ormone di ELH (v. Figura 15.2) e contengono diversi tipi di vescicole a centro denso. Uno degli anticorpi era specifico per il Coniglio e l'altro per il Ratto. Questi anticorpi vengono messi in evidenza mediante immunoglobuline anti-Coniglio e anti-Ratto (anticorpi secondari) sviluppati nella Capra. Ogni anticorpo secondario è stato accoppiato con particelle d'oro colloidale di diametro diverso. Si osserva che i diversi domini specifici che risultano dall'idrolisi del pro-ormone sono localizzati in vescicole di tipo diverso, come si può desumere dal fatto che le vescicole contrassegnate con le frecce 1 e 2 sono marcate con particelle d'oro più piccole di quelle contrassegnate con le frecce 3 e 4. (Da Fisher e collaboratori, 1988.)

ne; le aldeidi, infatti, che sono i fissativi usati più comunemente in microscopia, legano, mediante legami crociati, questo aminogruppo alle proteine.

Per la localizzazione immunoistochimica è necessario disporre di anticorpi specifici per i neurotrasmettitori. Sono stati preparati anticorpi specifici per la serotonina, l'istamina e molti peptidi neuroattivi. Questi anticorpi specifici per i neurotrasmettitori vengono messi in evidenza, a loro volta, da un secondo anticorpo (con una tecnica detta di *immunofluorescenza indiretta*). Per esempio, se il primo anticorpo è un'antipeptide di Coniglio, il secondo anticorpo potrà essere un anticorpo di Capra specifico per le immunoglobuline del Coniglio. Molti di questi anticorpi marcati con colori fluorescenti sono disponibili sul mercato e possono venir usati per localizzare con il microscopio a fluorescenza antigeni presenti in singole zone del neurone (corpi cellulari, assoni e, talvolta, anche terminazioni nervose) (Figura 15.4).

Una localizzazione a livello ultrastrutturale può venir ottenuta con metodi immunoistochimici che, in generale, fanno uso di un sistema perossidasi-antiperossidasi. Un altro metodo è quello di impiegare anticorpi legati a particelle elettrondense di polvere d'oro (Figura 15.5). È possibile ottenere sferette d'oro di diametro prefissato, in generale nell'ordine dei nanometri; queste particelle sono elettrondense e sono perciò visibili al microscopio elettronico. Questa tecnica possiede l'ulteriore vantaggio che è possibile utilizzare più di un anticorpo specifico per l'osservazione di una stessa sezione di tessuto se ciascun anticorpo viene legato a particelle d'oro di sezione diversa.

 ISBN 88-408-1256-3

sti esempi di co-liberazione costituiscono anche esempi di *co-trasmissione*.

I neuroni che contengono diversi peptidi provenienti da una stessa poliproteina possono liberare peptidi neuroattivi potenzialmente in grado di esercitare attività postsinaptiche diverse. Come è già stato descritto, le vescicole che liberano peptidi sono diverse da quelle che liberano neurotrasmettitori a basso peso molecolare. Le vescicole che contengono peptidi possono contenere o meno neurotrasmettitori a basso peso molecolare, ma entrambi i tipi di vescicole contengono e liberano ATP per esocitosi.

La co-liberazione di ATP (che dopo la liberazione viene degradato ad adenosina) rappresenta un buon esempio di come coesistenza e co-liberazione non debbano necessariamente essere sinonimi di co-trasmissione. L'ATP, analogamente a molte altre sostanze, può venir liberato dai neuroni ma non esercitare alcun effetto quando non esistano nelle vicinanze recettori *ad hoc*: anche l'albero che cade nella foresta non fa rumore quando non v'è nessuno ad ascoltare!

È necessario ricordare, infine, che uno dei criteri necessari per affermare che una certa sostanza viene impiegata come neurotrasmettitore è che quella sostanza sia presente in quantità sufficienti. L'istochimica fornisce i metodi appropriati per mettere in evidenza la presenza dei messaggeri chimici nei neuroni (Scheda 15.2).

La trasmissione sinaptica ha termine con l'allontanamento del neurotrasmettitore dalla fessura sinaptica

Il tempestivo smaltimento dei neurotrasmettitori subito dopo la loro liberazione è un passaggio fondamentale del processo della trasmissione sinaptica. Se una sostanza che funge da neurotrasmettitore dovesse rimanere a lungo nella fessura sinaptica dopo la sua liberazione, non sarebbe possibile la trasmissione di nessun altro segnale e la sinapsi diverrebbe refrattaria, soprattutto per via della desensitizzazione dei recettori dovuta alla continua esposizione all'azione del neurotrasmettitore stesso. Vi sono tre meccanismi deputati allo smaltimento dei neurotrasmettitori dalla fessura sinaptica: la diffusione, la degradazione enzimatica e la riassunzione. La diffusione permette l'allontanamento, almeno in parte, di *tutti* i neurotrasmettitori.

La degradazione enzimatica dei neurotrasmettitori viene impiegata in particolar modo dalle sinapsi colinergiche. A livello della giunzione neuromuscolare, le zone attive della terminazione nervosa presinaptica sono localizzate proprio sopra le pieghe giunzionali della membrana del muscolo. I recettori ACh sono situati sulla parte più sporgente della superficie del muscolo e non si estendono nella profondità delle pieghe (v. Figura 11.1), mentre l'acetilcolinesterasi è ancorata sulla membrana basale all'interno delle pieghe stesse. Questa disposizione anatomica del neurotrasmettitore e dell'enzima svolge una duplice funzione. Innanzitutto, l'ACh dopo essersi dissociata dal recettore verrà con ogni verosimiglianza idrolizzata a colina e acetato, e la molecola del neurotrasmettitore verrà quindi usata soltanto una volta. Di conseguenza, una delle funzioni dell'esterasi è quella di scandire la successione dei messaggi da trasmettere. La seconda funzione è quella di ricatturare la colina che, in caso contrario, si disperderebbe per diffusione fuori dalla fessura sinaptica. In questo modo invece, dopo l'idrolisi, la colina resta custodita a bassa concentrazione in una specie di *reservoir* costituito dalle pareti delle pieghe giunzionali e viene in seguito riassunta dalle terminazioni nervose colinergiche mediante un sistema di trasporto ad alta affinità.

Molte altre vie enzimatiche in grado di degradare i neurotrasmettitori non sono invece deputate a far cessare la trasmissione dei messaggi nervosi, ma rivestono notevole importanza sia nel controllo della concentrazione dei neurotrasmettitori stessi all'interno dei neuroni che per la loro inattivazione fuori dalla fessura sinaptica. Molte di queste vie enzimatiche hanno importanti implicazioni cliniche in quanto rappresentano possibili punti d'attacco di farmaci e possono anche fornire utili indicazioni diagnostiche. Per esempio, gli inibitori delle monoamino ossidasi, che bloccano la degradazione metabolica dei neurotrasmettitori aminergici, vengono largamente impiegati per la terapia dell'ipertensione e nel trattamento delle forme depressive. Un altro esempio è rappresentato dalla catecol-O-metiltransferasi, che è un enzima importante nella degradazione delle amine biogene e che si trova nel citoplasma di molte cellule. Infatti, i livelli plasmatici dei metaboliti di quest'enzima possono servire come indicazione diagnostica dell'efficacia dei farmaci che intervengono nella sintesi o nel catabolismo delle amine biogene nel tessuto nervoso.

I peptidi neuroattivi vengono allontanati dalla fessura sinaptica molto più lentamente dei neurotrasmettitori a basso peso molecolare. È probabile che la diffusione e l'idrolisi da parte di peptidasi extracellulari siano gli unici meccanismi capaci di eliminare questi peptidi. La lentezza dello smaltimento di queste sostanze giustifica la lunga durata dei loro effetti.

Il meccanismo più comune di inattivazione dei neurotrasmettitori è, con ogni probabilità, la loro riassunzione. Tale meccanismo serve al duplice scopo di far terminare l'attività sinaptica e di ricuperare la molecola del neurotrasmettitore per un suo eventuale impiego successivo. Nelle membrane delle terminazioni nervose e delle cellule gliali sono spesso presenti meccanismi di riassunzione ad alta affinità per i neurotrasmettitori, mediati da *trasportatori* con costanti di associazione dell'ordine di 25 μM o anche meno.

Ogni tipo di neurone possiede meccanismi specifici di riassunzione; per esempio, i neuroni non colinergici non posseggono meccanismi ad elevata affinità per la riassunzione della colina. Alcune sostanze ad elevata attività psicotropica sono bloccanti di meccanismi specifici di riassunzione; per esempio, la cocaina blocca la riassunzione della norepinefrina e gli antidepressivi triciclici,

come la fluoxetina (Prozac), sono inibitori specifici della riassunzione della serotonina. La somministrazione di particolari bloccanti dei meccanismi di trasporto può prolungare ed esaltare l'attività delle amine biogene e del GABA. In alcuni casi, questi farmaci agiscono sia sui trasportatori presenti nella membrana plasmatica che su quelli delle vescicole sinaptiche di cui abbiamo già parlato nel corso di questo capitolo. Per esempio, le amfetamine vengono prima assunte attivamente dal trasportatore della dopamina a livello della membrana esterna del neurone ed agiscono poi sul trasportatore per le amine biogene presente sulla membrana delle vescicole.

Tutte le molecole trasportatrici che sono state clonate possono venir suddivise in due gruppi diversi sia per struttura che per i meccanismi impiegati. Al primo gruppo appartengono i trasportatori del glutammato, mentre all'altro quelli del GABA, della glicina, della norepinefrina, della serotonina e della colina. I trasportatori del secondo gruppo appartengono a una superfamiglia di proteine che attraversano 12 volte le membrane da parte a parte (v. Figura 15.1). Non è stata definitivamente accertata la topologia del gruppo dei trasportatori del glutammato, in quanto i risultati dei profili di idrofobicità delle loro presunte sequenze aminoacidiche sono ambigui e non consentono di affermare se i domini proteici che attraversano le membrane siano sei o otto.

Il gruppo che possiede 12 domini intrinseci alle membrane comprende diversi trasportatori per ciascun neurotrasmettitore; per esempio, ve ne sono almeno quattro per il GABA. Da quanto è stato possibile desumere dalla disposizione delle sequenze del DNA, tutti i membri di questo gruppo sono strettamente correlati fra loro e sembrano trarre origine da una sola proteina ancestrale, progenitrice delle permeasi batteriche. La loro parentela con i trasportatori delle vescicole sinaptiche appare invece assai più remota.

I due gruppi di trasportatori hanno anche caratteristiche funzionali diverse. Sebbene in entrambi i gruppi la forza motrice sia rappresentata dal gradiente elettrochimico degli Na^+, il trasporto del glutammato necessita anche di un contro-trasporto di K^+, mentre i trasporti promossi dai trasportatori caratterizzati dalla presenza di 12 domini intrinseci alle membrane richiedono il co-trasporto di Cl^-. Pertanto, per il trasporto del glutammato, l'ingresso nella cellula della molecola del neurotrasmettitore, caricata negativamente, si accompagna a quello di due Na^+ (sinporto) in scambio con un K^+ e con uno ione in grado di modificare il pH (OH^- o HCO_3^-). I trasportatori caratterizzati da 12 domini intramembranosi simportano, invece, da uno a tre Na^+ e un Cl^- e non richiedono alcun contro-trasporto.

In generale, le concentrazioni dei neurotrasmettitori nella terminazione nervosa sono di quattro ordini di grandezza più elevate rispetto a quelle presenti nella fessura sinaptica. Non ostante ciò, il potenziale elettrochimico esistente è tale da consentire l'assunzione e il trasporto attivo dei neurotrasmettitori dall'ambiente diluito della fessura sinaptica nella cellula. In condizioni particolari, tuttavia, i trasportatori possono operare nella direzione contraria liberando quindi neurotrasmettitore. Questa liberazione è voltaggio-dipendente (in quanto il gradiente elettrochimico degli Na^+ che guida il trasportatore è diminuito dalla depolarizzazione) ma non Ca^{2+}-dipendente. Tale liberazione non vescicolare ma promossa da un trasportatore viene impiegata dalle cellule amacrine della retina per la liberazione di GABA ed è stata descritta anche in diversi altri tipi di neuroni. Poiché, anche quando venga liberato in questa forma, il neurotrasmettitore è ancora in grado di attivare i recettori postsinaptici, non si può oggi affermare in forma assiomatica che una sostanza debba venir custodita in vescicole sinaptiche perché abbia ad agire come neurotrasmettitore.

Vengono oggi classificati come neurotrasmettitori alcune sostanze che si sciolgono nelle membrane ed esercitano profondi effetti sulle cellule nervose. Queste sostanze sono in grado di diffondere liberamente attraverso le membrane e possono pertanto venir liberate pur non essendo custodite nelle vescicole sinaptiche. Le principali fra queste sostanze sono l'ossido nitrico (NO) e l'acido grasso arachidonico (Capitolo 13). L'ossido nitrico si forma per ossidazione dell'aminoacido arginina da parte dell'enzima ossido nitrico sintetasi (che esiste in tre diverse isoforme) in presenza di un donatore di elettroni come il flavin-adenin-dinucleotide (FAD). L'acido arachidonico viene liberato dai fosfolipidi delle membrane dopo attivazione della fosfolipasi A_2 mediata da recettori specifici. È stato ipotizzato che queste molecole solubili nelle membrane siano in grado di agire a livello di alcune sinapsi come messaggeri retrogradi convogliando informazioni dal neurone postsinaptico a quello presinaptico. L'NO produce i suoi effetti agendo su recettori presenti *all'interno* del neurone bersaglio. L'azione principale dell'NO è quella di stimolare la produzione di GMPc da parte della guanilil-ciclasi intracellulare. Sono state studiate in maniera approfondita le attività esercitate dall'NO e dall'acido arachidonico sul sistema vascolare e sui processi infiammatori.

Una visione d'insieme

L'informazione trasportata da un neurone è codificata nei segnali elettrici che viaggiano lungo il suo assone fino a raggiungere le terminazioni nervose sinaptiche. Questi segnali attraversano quindi la fessura sinaptica trasportati da uno o più messaggeri chimici. Nessuno di questi messaggeri chimici è deputato a trasmettere informazioni univoche come l'RNA o il DNA. Infatti, alcuni di questi messaggeri svolgono nelle cellule anche altre funzioni come metaboliti di diverse vie biochimiche: gli aminoacidi come precursori delle proteine, il glutammato e il GABA come substrati del metabolismo intermedio e l'ATP come mezzo elettivo per il trasferimento dell'energia metabolica.

 ISBN 88-408-1256-3

Per assumere la funzione di trasmettitori di segnali queste molecole devono prima legarsi a recettori presenti sulla membrana di altre cellule ed indurvi modificazioni di struttura. Dopo aver legato i neurotrasmettitori, i recettori sono in grado di generare segnali elettrici o metabolici nella cellula postsinaptica. La liberazione contemporanea di diverse sostanze neuroattive, da parte di un neurone presinaptico, su opportuni recettori postsinaptici consente il trasferimento di una gamma straordinariamente ricca di informazioni diverse nel corso di singoli eventi sinaptici.

I messaggeri chimici sono immagazzinati in vescicole sinaptiche presenti all'interno dei neuroni. Il ruolo delle vescicole sinaptiche nel ciclo vitale delle due principali categorie di neurotrasmettitori, i neurotrasmettitori di basso peso molecolare e i peptidi neuroattivi, è sostanzialmente diverso. I neurotrasmettitori di basso peso molecolare, dopo esser stati sintetizzati nel citoplasma, vengono assunti e concentrati nelle vescicole, dove sono protetti dall'attività di enzimi intracellulari degradativi che hanno il compito di mantenere costante la concentrazione dei neurotrasmettitori nel citoplasma.

Il numero delle vescicole sinaptiche nelle terminazioni nervose è molto elevato. Siccome i neurotrasmettitori di basso peso molecolare vengono liberati in concentrazione relativamente elevata ed a ritmo notevole, la maggior parte di queste molecole devono essere sintetizzate nelle terminazioni. Al contrario, le proteine precursori dei peptidi neuroattivi vengono sintetizzate soltanto nei corpi cellulari, dove vengono immagazzinate in granuli secretori e in vescicole sinaptiche che vengono poi trasportate verso le terminazioni. Al contrario delle vescicole che contengono neurotrasmettitori di basso peso molecolare, queste vescicole non possono rinnovare il proprio contenuto a livello delle terminazioni nervose. Anche le proprietà fisiologiche dei due tipi di neurotrasmettitori sono diverse come è stato già detto nel Capitolo 13.

È possibile enunciare una definizione generale e definita di cosa sia un neurotrasmettitore? Allo stato attuale, probabilmente la risposta deve essere ancora negativa. Sembra un punto fermo che la conoscenza dei meccanismi molecolari della trasmissione chimica debba aver inizio con l'identificazione del contenuto delle vescicole sinaptiche. Infatti, a parte i pochi neuroni nei quali i neurotrasmettitori vengono liberati da molecole trasportatrici, solo molecole opportunamente concentrate nelle vescicole sinaptiche possono venir liberate dalle terminazioni nervose. Tuttavia, non tutte le molecole che vengono liberate da un neurone sono messaggeri chimici; solo quelle che sono in grado di legarsi a recettori specifici dando inizio a una serie di attività nella cellula postsinaptica possono essere considerate come neurotrasmettitori. In generale, le vescicole sinaptiche liberano i neurotrasmettitori mediante esocitosi ma in alcuni casi i neurotrasmettitori possono anche venir liberati tramite altri meccanismi.

James H. Schwartz

LETTURE SCELTE

Amara SG, Arriza JL. 1993. Neurotransmitter transporters: three distinct gene families. Curr Opin Neurobiol 3:337–344.

Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. 1996. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 7th ed. New York: Oxford Univ. Press.

Edwards RH. 1992. The transport of neurotransmitters into synaptic vesicles. Curr Opin Neurobiol 2:586–594.

Hall ZW. 1992. *An Introduction to Molecular Neurobiology*. Sunderland, MA: Sinauer.

Koob GF, Sandman CA, Strand FL (eds). 1990. A decade of neuropeptides: past, present and future. Ann NY Acad Sci 579:1–281.

Kupfermann I. 1991. Functional studies of cotransmission. Physiol Rev 71:683–732.

Nicholls DG. 1994. *Proteins, Transmitters and Synapses*. Oxford: Blackwell.

Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff PB (eds). 1998. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott.

BIBLIOGRAFIA

Augood SJ, Herbison AE, Emson PC. 1995. Localization of GAT-1 GABA transporter mRNA in rat striatum: cellular coexpression with GAD_{67} mRNA, GAD_{67} immunoreactivity, and paravalbumin mRNA. J Neurosci 15:865–874.

Burnstock G. 1986. Purines as cotransmitters in the adrenergic and cholinergic neurones. In: T Hökfelt, K Fuxe, P Pernow (eds). Coexistence of neuronal messengers: a new principle in chemical transmission. Progr Brain Res 68:193–203.

Dale H. 1935. Pharmacology and nerve-endings. Proc R Soc Med (Lond) 28:319–332.

Falck B, Hillarp N-Å, Thieme G, Torp A. 1982. Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. Brain Res Bull 9(1–6):11–15.

Fisher JM, Sossin W, Newcomb R, Scheller RH. 1988. Multiple neuropeptides derived from a common precursor are differentially packaged and transported. Cell 54:813–822.

Iversen LL. 1995. Neuropeptides: promise unfulfilled? Trends Neurosci 18(2):49–50.

Kaneko T, Mizuno N. 1994. Glutamate-synthesizing enzymes in GABAergic neurons of the neocortex: a double immunofluorescence study in the rat. Neuroscience 61:839–849.

Kanner BI. 1994. Sodium-coupled neurotransmitter transport: structure, function and regulation. J Exp Biol 196:237–249.

Katz B. 1969. *The Release of Neural Transmitter Substances*. Springfield IL: Thomas.

Krieger DT. 1983. Brain peptides: what, where, and why? Science 222:975–985.

Lloyd PE, Frankfurt M, Stevens P, Kupfermann I, Weiss KR. 1987. Biochemical and immunocytological localization of the neuropeptides FMRFamide SCP_A, SCP_B, to neurons involved in the regulation of feeding in *Aplysia*. J Neurosci 7:1123–1132.

Loewi O. 1960. An autobiographic sketch. Perspect Biol Med 4:3–25.

Myers RD. 1994. Neuroactive peptides: unique phases in research on mammalian brain over three decades. Peptides 15(2):367–381.

Nelson N, Lill H. 1994. Porters and neurotransmitter transporters. J Exp Biol 196:213–228.

Otsuka M, Kravitz EA, Potter DD. 1967. Physiological and chemical architecture of a lobster ganglion with particular reference to γ-aminobutyrate and glutamate. J Neurophysiol 30:725–752.

Scheller RH, Axel R. 1984. How genes control an innate behavior. Sci Am 250(3):54–62.

Sossin WS, Fisher JM, Scheller RH. 1989. Cellular and molecular biology of neuropeptide processing and packaging. Neuron 2:1407–1417.

Thoenen H. 1974. Trans-synaptic enzyme induction. Life Sci 14:223–235.

Tuček S. 1988. Choline acetyltransferase and the synthesis of acetylcholine. In: VP Whittaker (ed). *The Cholinergic Synapse. Handbook of Experimental Pharmacology*, 86: 125–165. Berlin: Springer.

Weisskopf MG, Zalutsky RA, Nicoll RA. 1993. The opioid peptide dynorphin mediates heterosynaptic depression of hippocampal mossy fibre synapses and modulates long-term potentiation. Nature 362:423–427.

16

Disturbi della trasmissione chimica a livello della sinapsi neuromuscolare: la miastenia gravis

- **La miastenia gravis è una malattia che altera la trasmissione a livello della sinapsi neuromuscolare**
  Gli studi fisiologici hanno messo in luce la presenza di un'alterazione della trasmissione neuromuscolare
  Gli studi immunologici indicano che la miastenia è una malattia autoimmune
- **La fase moderna delle ricerche sulla miastenia ebbe inizio con l'identificazione degli anticorpi verso il recettore per l'acetilcolina**
- **Le modificazioni immunologiche sono responsabili della comparsa delle alterazioni fisiologiche**
- **Nella miastenia gravis gli anticorpi si legano alla subunità α del recettore**
- **Sono state chiarite le basi molecolari della reazione autoimmune**
- **La terapia attuale delle forme autoimmuni della miastenia gravis può essere considerata efficace ma non ottimale**
- **Le forme congenite di miastenia gravis**
- **Altri disturbi della trasmissione neuromuscolare: sindrome di Lambert-Eaton e botulismo**
- **Una visione d'insieme**

Nei capitoli precedenti abbiamo preso in esame sia i meccanismi con cui i neurotrasmettitori vengono sintetizzati e liberati dai neuroni che le conseguenze fisiologiche dell'attivazione dei loro recettori specifici. Si conoscono diverse malattie capaci di alterare la trasmissione degli impulsi fra i neuroni e le loro cellule bersaglio. L'analisi di tali alterazioni della trasmissione sinaptica ha aiutato a chiarire i meccanismi che stanno alla base della funzione sinaptica normale. La sindrome più diffusa e meglio studiata, fra quelle che interessano la trasmissione sinaptica, è la *miastenia gravis*, che è una grave alterazione funzionale della sinapsi interposta fra il motoneurone colinergico e il muscolo scheletrico.

Esistono due forme principali di miastenia gravis (espressione che significa: grave debolezza muscolare). La forma di gran lunga più diffusa, che è stata anche l'unica nota fino a circa vent'anni fa, è la forma autoimmune. Si può anzi dire che la miastenia rappresenti il prototipo delle malattie autoimmuni che colpiscono l'Uomo, in quanto soddisfa tutti i criteri proposti da Daniel Drachman: (1) In quasi tutti i casi è presente un anticorpo. (2) L'anticorpo reagisce con un antigene che assume grande importanza nella fisiopatologia della malattia. (3) Iniettando gli anticorpi in animali da esperimento è possibile riprodurre certe manifestazioni della malattia. (4) Introducendo l'antigene negli animali si può indurre la comparsa di una forma sperimentale della malattia. (5) Le terapie in grado di ridurre i livelli degli anticorpi determinano anche un miglioramento della sintomatologia. La prevalenza della forma autoimmune della miastenia viene stimata in 50-125 pazienti per milione di popolazione, il che equivale, per gli Stati Uniti, ad una presenza costante di circa 25.000 pazienti affetti dalla malattia.

La seconda forma della miastenia è congenita ed ereditaria; non è autoimmune ed è eterogenea. Se ne conoscono meno di 100 casi, ma lo studio di queste sindromi congenite ha fornito informazioni preziose sull'organizzazione e sulla funzione della giunzione neuromuscolare dell'Uomo. Tratteremo questa forma in chiusura di questo capitolo.

Nella miastenia gravis autoimmune compaiono anticorpi specifici contro il recettore nicotinico per l'acetilcolina (ACh) del muscolo scheletrico. Tali anticorpi alterano la trasmissione sinaptica riducendo il numero dei recettori funzionanti o ostacolando l'interazione dell'ACh con i recettori stessi. Compare di conseguenza uno stato di paresi che presenta quattro caratteristiche peculiari:

1. La paresi è specialmente frequente nei muscoli del capo (palpebre, muscoli oculari, muscoli dell'orofaringe; Figura 16.1A) e in quelli delle estremità.
2. A differenza di ogni altra malattia muscolare o nervosa, la paresi tende a variare di gravità nel corso della giornata, o da un giorno all'altro o per periodi più

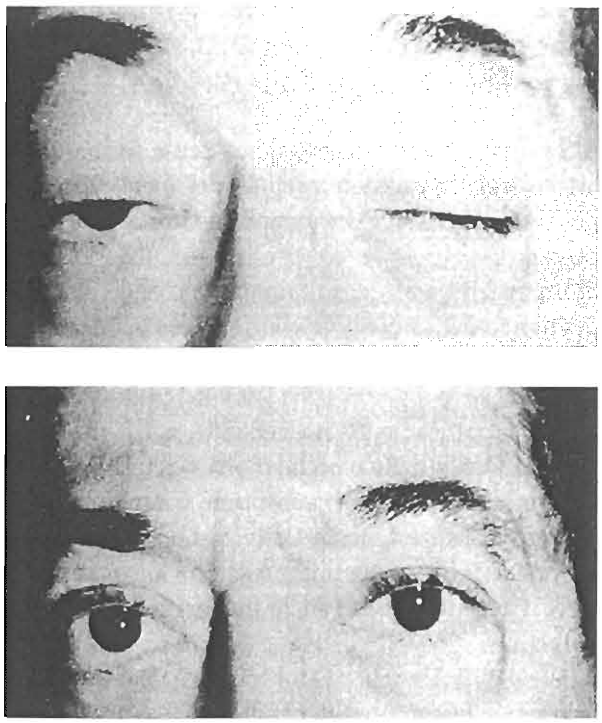


Figura 16.1 La miastenia gravis, in generale, colpisce particolarmente i muscoli del capo. (Da Rowland e collaboratori, 1960.)
A. Un'accentuata riduzione della rima palpebrale, o ptosi, è caratteristica della miastenia gravis. Il paziente raffigurato era anche incapace di compiere movimenti di lateralità degli occhi.
B. Un minuto dopo l'iniezione endovenosa di 10 mg di edrofonio, che è un inibitore della acetilcolinesterasi, il paziente era in grado di aprire entrambi gli occhi e di muoverli liberamente.

lunghi (dando origine a periodi di remissione o di esacerbazione).

3. Non sono presenti i tipici segni clinici della denervazione che, oltre alla paresi, comprendono atrofia dei muscoli paretici, fascicolazioni evidenti e perdita dei riflessi tendinei. Anche i segni elettromiografici della denervazione sono assenti. Tutti questi sintomi sono invece presenti nelle malattie che compromettono le unità motrici e in particolare i motoneuroni stessi.
4. La paresi cede al trattamento con gli inibitori dell'acetilcolinesterasi, che è l'enzima che idrolizza l'ACh (Figura 16.1B).

Un'ulteriore caratteristica, sottolineata da molti esperti, è un affaticamento anormale. È senz'altro certo che l'anormalità fisiologica della trasmissione a livello della placca neuromuscolare può essere considerata come un affaticamento eccessivo; la stimolazione ripetuta del nervo motore determina la comparsa di potenziali d'azione muscolari di ampiezza progressivamente ridotta. Inoltre, quando sono colpite le palpebre, la loro ptosi si aggrava quando si rivolge lo sguardo verso l'alto per periodi prolungati. Potrebbe tuttavia indurre in errore porre troppa enfasi sul sintomo fatica in quanto, quale che ne sia la causa, i muscoli paretici sono sempre più affaticabili dei muscoli normali. I pazienti di miastenia gravis, inoltre, si lamentano della paresi muscolare e non di affaticamento nel senso di stanchezza o di mancanza di energia.

La miastenia gravis è una malattia che altera la trasmissione a livello della sinapsi neuromuscolare

Il primo caso ben documentato di miastenia gravis è quello descritto nel 1877 da Samuel Wilks. All'inizio del ventesimo secolo, le principali caratteristiche cliniche della malattia erano già state descritte dai neurologi. A quell'epoca, tuttavia, le malattie erano anzitutto definite dal tipo di lesioni morfologiche che si osservavano post mortem all'esame microscopico piuttosto che in termini di fattori fisiologici od eziologici. Nella miastenia, la struttura e l'aspetto istologico del cervello, del midollo spinale, dei nervi periferici e dei muscoli apparivano normali all'esame autoptico. La malattia fu perciò considerata, all'inizio, come un *disturbo di tipo funzionale*.

Gli studi fisiologici hanno messo in luce la presenza di un'alterazione della trasmissione neuromuscolare

Negli anni intorno al 1930 due scoperte contribuirono a identificare la miastenia come un'alterazione della trasmissione neuromuscolare. Anzitutto, Henry Dale, Wilhelm Feldberg e Marta Vogt dimostrarono che la trasmissione, a livello della giunzione neuromuscolare, è mediata da un neurotrasmettitore che questi AA. identificarono con l'ACh. In secondo luogo, Mary Walker mise in evidenza che gli inibitori dell'acetilcolinesterasi, come la fisostigmina e la neostigmina, sono in grado di far regredire i sintomi della miastenia gravis.

Negli anni che vanno dal 1945 al 1960 A. McGhee Harvey e collaboratori descrissero nei particolari le basi fisiologiche della malattia. Se si stimola elettricamente un nervo motore è possibile registrare, mediante elettrodi di superficie, l'attività elettrica di un'intera popolazione di fibre muscolari (il così detto *potenziale d'azione composito*). Ad una frequenza di stimolazione di 2-5 per secondo, l'ampiezza del potenziale d'azione composito, evocato nei muscoli dei soggetti normali, rimane costante. Harvey osservò che nei soggetti miastenici l'ampiezza del potenziale composito diminuisce rapidamente. Quest'alterazione assomiglia a quella provocata nei soggetti normali dal trattamento con d-tubocurarina (curaro), che blocca i recettori per l'ACh e inibisce l'azione dell'ACh a livello della giunzione neuromuscolare. La neostigmina (Prostigmin), che è un inibitore della colinesterasi che aumenta la durata dell'azione dell'ACh sulla giunzione neuromuscolare, è in grado di riportare alla norma l'ampiezza dei potenziali d'azione compositi evocati nei soggetti miastenici (Figura 16.2).

 ISBN 88-408-1256-3

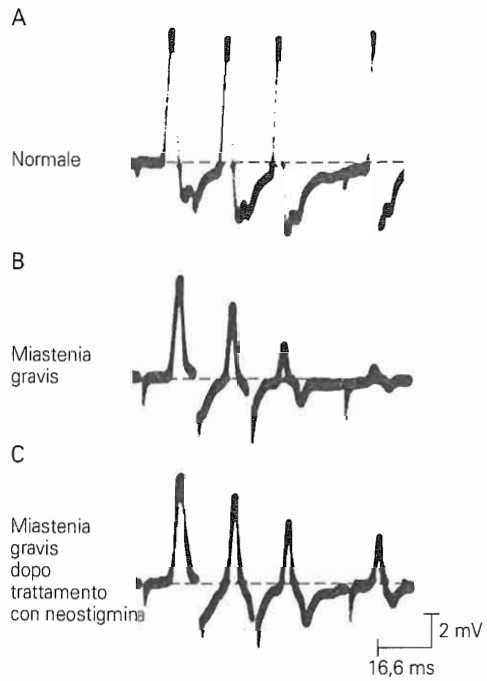


Figura 16.2 La neostigmina prolunga l'azione dell'ACh e compensa in tal modo la ridotta attività dell'ACh stessa, che caratterizza la miastenia. (Da Harvey e collaboratori, 1941.)
A. In un soggetto normale, l'ampiezza dei potenziali d'azione evocati da una scarica di quattro stimoli, distanziati l'uno dall'altro da 16,6 ms di intervallo, è costante.
B. Nei pazienti miastenici si osserva una rapida diminuzione d'ampiezza.
C. Dopo l'iniezione di 2 mg di neostigmina nell'arteria brachiale del paziente, la diminuzione dell'ampiezza regredisce parzialmente.

Gli studi immunologici indicano che la miastenia è una malattia autoimmune

Subito dopo l'identificazione della sindrome clinica fu osservato che in circa il 15% dei pazienti adulti, affetti da miastenia, era presente un tumore benigno del timo (timoma). Nel 1939 Alfred Blalock osservò per primo che la sintomatologia dei soggetti miastenici migliorava sensibilmente dopo l'asportazione del timoma. Sulla base di questi risultati, Blalock e Harvey, negli anni intorno al 1950 osservarono che la semplice asportazione del timo, anche quando un timoma non era presente, determinava una notevole remissione dei sintomi nei pazienti affetti da miastenia gravis. Tale pratica, nota come *timectomia*, è oggi divenuta un trattamento standard per i pazienti affetti da miastenia gravis generalizzata.

In quegli anni, intorno al 1950, non si sapeva perché questi tumori si associassero così spesso con la miastenia o perché la timectomia dovesse sortire effetti benefici, in quanto il ruolo immunologico del timo non fu chiarito fino intorno al 1960. Fu un neurologo, John Simpson, il primo a suggerire che la miastenia potesse essere un'alterazione di tipo immunologico; Simpson sottolineava infatti che la miastenia gravis colpisce frequentemente soggetti portatori di altri disturbi di tipo autoimmune come l'artrite reumatoide, il lupus erithematodes sistemico o la malattia di Graves (ipertiroidismo).

La fase moderna delle ricerche sulla miastenia ebbe inizio con l'identificazione degli anticorpi verso il recettore per l'acetilcolina

Il concetto moderno di miastenia prese forma dall'isolamento e dalla caratterizzazione del recettore nicotinico per l'ACh. L'osservazione cruciale si ebbe nel 1966. Due chimici, C.C. Chang e C.-Y. Lee, si occupavano, a Taiwan, di un problema sanitario locale e cioè delle conseguenze del morso dei serpenti velenosi. Questi AA. osservarono che una delle tossine che avevano isolato dal veleno dei serpenti, l'α-bungarotossina, era in grado di legarsi in maniera praticamente irreversibile con i recettori per l'ACh a livello delle placche motrici determinando paralisi. Verso il 1971 Lee e Jean Pierre Changeux a Parigi e Ricardo Miledi e Lincoln Potter a Londra, sfruttando le proprietà di questa tossina riuscirono a isolare e a purificare il recettore per l'ACh dall'organo elettrico della Torpedine.

Nel 1973 Douglas Fambrough e Daniel Drachman usarono α-bungarotossina radioattiva per marcare i recettori per l'ACh delle placche motrici dell'Uomo. Questi AA. osservarono che il numero dei siti leganti per i recettori nei muscoli miastenici era diminuito in maniera significativa rispetto ai controlli (Figura 16.3). Nello stesso anno, James Patrick e John Lindstrom iniettarono nel Coniglio recettori per l'ACh purificati dall'elettroplacca della Torpedine (che ha stretti rapporti con il muscolo scheletrico dei vertebrati), con l'intento di usare gli anticorpi così ottenuti per studiare le proprietà dei recettori per l'ACh. Inaspettatamente, si osservò che nei conigli la comparsa degli anticorpi si accompagnava alla comparsa di sintomi di tipo miastenico. Le paresi, inoltre, si riducevano trattando gli animali con inibitori della colinesterasi come la neostigmina o l'edrofonio. Analogamente a quanto accade nei pazienti affetti da miastenia, gli animali divenivano particolarmente sensibili agli agenti bloccanti della trasmissione neuromuscolare come il curaro mentre il potenziale d'azione composito evocato dal muscolo tendeva a ridursi dopo stimolazione ripetitiva. È stato dimostrato in seguito che è possibile riprodurre una sindrome analoga nel topolino e in altri animali immunizzandoli verso la proteina del recettore per l'ACh (Figura 16.4).

Entro il 1975, tutte le caratteristiche essenziali della miastenia umana erano state riprodotte nella miastenia gravis autoimmune indotta sperimentalmente. Queste caratteristiche comprendevano la riduzione dell'ampiezza dei potenziali di placca in miniatura, un appiattimento del profilo delle pieghe postgiunzionali che normalmente sono ampiamente convolute, una riduzione del numero dei recettori per l'ACh presenti sull'apice delle pieghe postgiunzionali (v. Figura 16.6) e la deposizione a livello dei siti postgiunzionali di anticorpi e del complemento, che è una proteina serica che partecipa a tutti i processi di lisi cellulare mediati da anticorpi. Era stato dimostrato, inoltre, che i recettori per l'ACh della Torpedine erano in

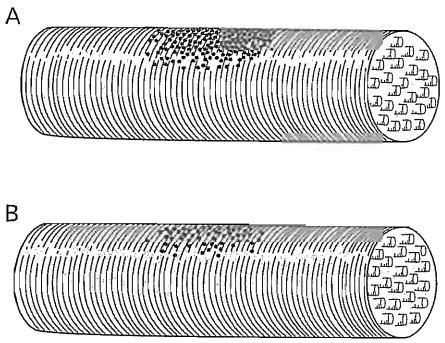


Figura 16.3 Nella miastenia gravis la densità dei recettori per l'ACh nelle fibre muscolari umane è ridotta. I recettori per l'ACh sono marcati con ^{125}I-α-bungarotossina e messi in evidenza su autoradiogrammi (riprodotti nel disegno). (Modificata, da Fambrough e collaboratori, 1973.)
A. Le fibre normali presentano un denso accumulo di granuli d'argento circoscritti alla zona della giunzione di placca e pochi granuli al di fuori di questa.
B. Anche nelle fibre miasteniche i granuli sono localizzati, in maggioranza, nella regione della placca, ma il loro numero per unità di superficie è notevolmente ridotto, il che implica la presenza di un numero ridotto di siti attivi funzionanti.

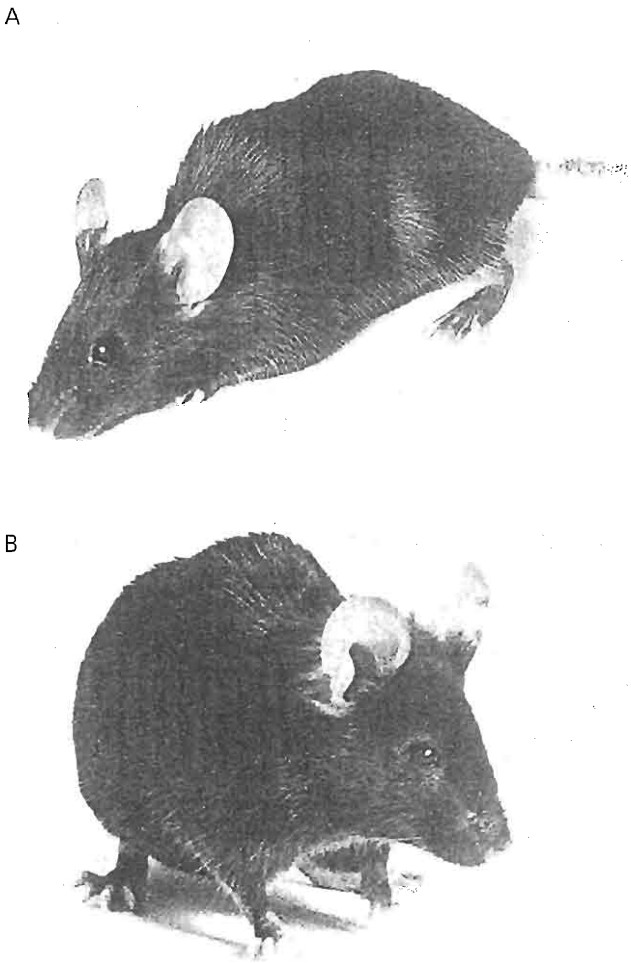


Figura 16.4 Postura di topolino miastenico prima e dopo trattamento con neostigmina. Per riprodurre la sindrome, il topolino era stato immunizzato con 15 μg di recettori per l'ACh di *Torpedo californica* e gli era stata praticata un'iniezione di richiamo, dopo 45 giorni, con altri 15 μg del recettore. (Da Berman e Patrick, 1980.)
A. Prima del trattamento il topolino giace immobile.
B. Dodici minuti dopo la somministrazione di 37,5 μg/kg di bromuro di neostigmina per via peritoneale, l'animale si regge sulle zampe.

grado di riprodurre una miastenia gravis autoimmune sperimentale nel Topo, nel Ratto e nelle scimmie, a testimoniare che la struttura dei recettori per l'ACh viene ampiamente conservata da una specie all'altra.

Dopo la caratterizzazione della miastenia gravis sperimentale, fu messa in evidenza la presenza di anticorpi per i recettori per l'ACh nel siero dei pazienti affetti da miastenia. Inoltre fu osservato che nelle colture di linfociti B di pazienti di miastenia, queste cellule producevano anticorpi contro i recettori per l'ACh. L'ipotesi che fossero questi anticorpi a provocare i sintomi della miastenia era suffragata anche da altre osservazioni. Nel Topo, ripetute iniezioni di siero di pazienti affetti da miastenia determinavano la comparsa dei segni elettrofisiologici della malattia accompagnati dalla riduzione del numero dei recettori per l'ACh delle placche motrici. Analoghi risultati si ottengono anche con anticorpi monoclonali per i recettori per l'ACh.

Ulteriori prove in favore di un intervento di anticorpi contro i recettori per l'ACh furono ottenute dalla presenza di anticorpi specifici in bambini affetti da miastenia neonatale. Si tratta di bambini figli di madri miasteniche che presentano disturbi della deglutizione e del movimento degli arti. La sindrome dura da 7 a 10 giorni e contemporaneamente alla regressione della sintomatologia si osserva una diminuzione parallela del livello degli anticorpi. Analogamente, nei soggetti adulti l'aspirazione di linfa dal dotto toracico determina una regressione della sintomatologia. I sintomi tendono a ricomparire se si reinietta la linfa nei pazienti ma non quando vengono reintrodotti soltanto i linfociti in essa contenuti. L'agente scatenante deve quindi essere presente nel plasma e non nei linfociti stessi. Inoltre, i sintomi migliorano anche quando i pazienti vengono sottoposti a plasmaferesi, cioè a un procedimento terapeutico mediante il quale viene tolto sangue dal paziente, si procede alla separazione degli elementi cellulari dal plasma e le cellule vengono quindi reiniettate nello stesso paziente mentre il plasma che contiene gli anticorpi viene eliminato.

Le modificazioni immunologiche sono responsabili della comparsa delle alterazioni fisiologiche

In che modo le osservazioni immunologiche che abbiamo appena preso in considerazione giustificano la caratteristica diminuzione della risposta del muscolo miastenico alla stimolazione ripetitiva?

In condizioni normali, un potenziale d'azione della fibra motrice determina la liberazione dalle vescicole sinaptiche di una quantità di ACh sufficiente a far insorge-

 ISBN 88-408-1256-3

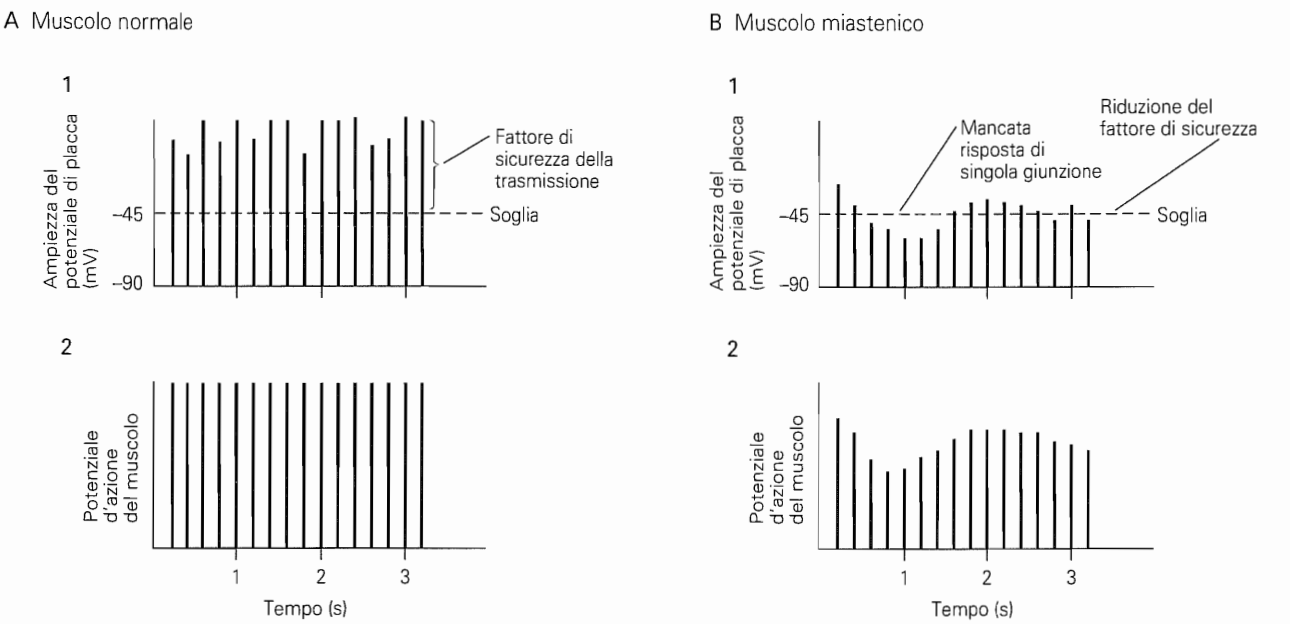


Figura 16.5 Blocco della trasmissione a livello della giunzione neuromuscolare nella miastenia gravis. (Da Lisak e Barchi, 1982.)
A. Nella giunzione neuromuscolare normale l'ampiezza del potenziale di placca è così grande che le fluttuazioni dell'efficienza con cui viene liberato il neurotrasmettitore lo mantengono ben al di sopra della soglia necessaria per evocare un potenziale d'azione nella fibra muscolare (1). Perciò l'ampiezza del potenziale d'azione composito del muscolo registrato durante una stimolazione ripetitiva è costante e invariante (2).
B. Nella giunzione neuromuscolare miastenica le alterazioni postsinaptiche riducono l'ampiezza del potenziale di placca ottenuto in risposta alla liberazione di una data quantità di Ach, in misura tale che anche nelle condizioni migliori il potenziale di placca diviene appena sufficiente per determinare la comparsa di un potenziale d'azione. Le fluttuazioni dell'efficienza con cui viene liberato il neurotrasmettitore e che si verificano normalmente nel corso di una stimolazione ripetitiva possono ora far sì che il potenziale di placca scenda al di sotto della soglia e che si abbia perciò un blocco della conduzione degli impulsi a livello della giunzione (1). Quando si registrano i potenziali d'azione dalla superficie di un muscolo miastenico, l'ampiezza del potenziale d'azione composito, che rappresenta una misura globale dei contributi forniti da tutte le fibre nelle quali la trasmissione sinaptica ha avuto esito favorevole, presenta una riduzione progressiva e un ricupero modesto e variabile (2); questa è la ragione per cui il fattore di sicurezza è ridotto nella miastenia.

re un potenziale di placca eccitatorio dell'ampiezza di circa 70-80 mV (v. Capitolo 11). Poiché la soglia per la genesi di un potenziale propagato è di circa –45 mV, il normale potenziale di placca è perciò più che sufficiente per dare inizio a un potenziale d'azione. Perciò, nel muscolo normale la differenza fra il valore della soglia e l'ampiezza del potenziale di placca, il così detto *fattore di sicurezza*, è molto grande (Figura 16.5A). Infatti, in molti muscoli, la quantità di ACh liberata nel corso della trasmissione sinaptica può venir ridotta del 75%, quindi a circa il 25% del normale, prima che venga meno l'insorgenza del potenziale d'azione.

La maggior parte dell'ACh liberata nella fessura sinaptica da un potenziale d'azione viene rapidamente idrolizzata dall'acetilcolinesterasi. Quando la densità dei recettori per l'ACh è ridotta, come nella miastenia, è assai meno probabile che una molecola di ACh possa legarsi ad un recettore prima di venir idrolizzata. Inoltre, anche la struttura della placca motrice è alterata nella miastenia. Le normali ripiegature della membrana a livello delle pieghe giunzionali appaiono ridotte mentre la fessura sinaptica si allarga (Figura 16.6). Queste modificazioni morfologiche aumentano la velocità di diffusione dell'ACh al di fuori della fessura sinaptica e riducono ulteriormente la possibilità che il neurotrasmettitore possa interagire con qualcuno dei pochi recettori funzionanti rimasti. Di conseguenza, l'ampiezza del potenziale di placca si riduce al punto da divenire appena maggiore della soglia (Figura 16.5B). Pertanto la trasmissione si blocca rapidamente anche se le vescicole presenti nella terminazione presinaptica hanno un contenuto di ACh normale e i meccanismi di esocitosi e di liberazione sono indenni. Sia le alterazioni fisiologiche (risposta decrementale) che i sintomi clinici (paresi) sono in parte alleviati dai farmaci che inibiscono l'attività della colinesterasi in quanto, in queste condizioni, le molecole di ACh liberate vengono idrolizzate soltanto dopo tempi più lunghi ed hanno perciò maggiori probabilità di poter interagire con un recettore.

L'efficacia ridotta della trasmissione neuromuscolare nella miastenia può essere verificata applicando la tecnica clinica di derivazione elettromiografica da singole fibre, mediante la quale è possibile misurare l'intervallo intercorrente fra le scariche di fibre muscolari diverse, innervate dallo stesso motoneurone. La normale dispersione temporale degli intervalli viene detta *jitter*. Il grado di dispersione temporale delle risposte dipende dalla velocità della conduzione nelle terminazioni nervose, dall'entità della liberazione del neurotrasmettitore e dall'attivazione della membrana postsinaptica. Il *jitter* può perciò aumentare anche in altre forme neurologiche ma è particolarmente pronunciato nella miastenia gravis.

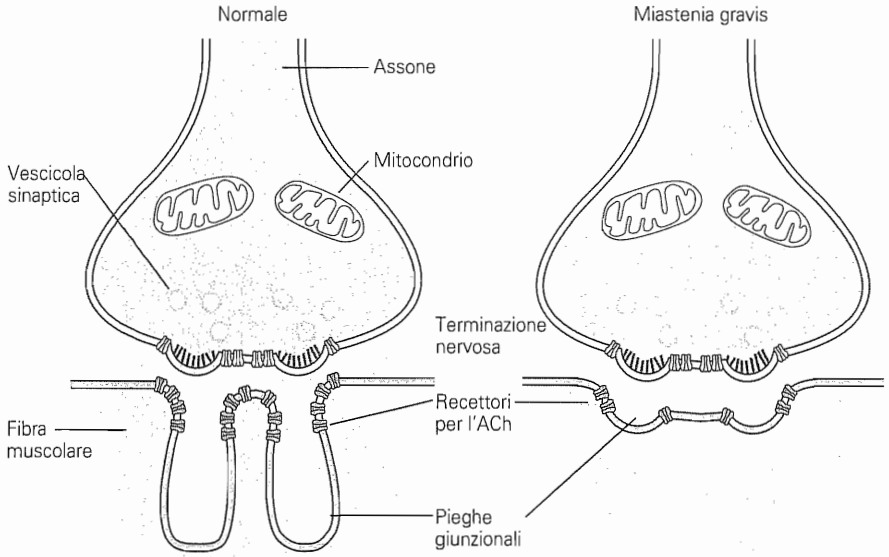


Figura 16.6 Nella giunzione neuromuscolare, la liberazione dell'ACh ha luogo a livello di particolari siti specializzati della terminazione nervosa. L'acetilcolina attraversa la fessura sinaptica e interagisce con i recettori che sono concentrati all'apice delle pieghe giunzionali. L'acetilcolinesterasi presente nella fessura mette termine rapidamente all'azione dell'acetilcolina idrolizzandola. Nella giunzione miastenica la terminazione nervosa è normale, mentre il numero dei recettori per l'ACh è ridotto, le pieghe giunzionali sono appiattite e la fessura sinaptica è più ampia del normale, pur essendo normale la terminazione nervosa.

Nella miastenia gravis gli anticorpi si legano alla subunità α del recettore

Come è stato detto nel Capitolo 11, sono stati attualmente già clonati e sequenziati i geni relativi a ciascuna delle diverse subunità del recettore per l'ACh dei mammiferi e sono stati sintetizzati i peptidi corrispondenti ai singoli domini specifici delle diverse subunità del recettore stesso. In generale, negli animali da esperimento, gli anticorpi responsabili della miastenia agiscono sulle sequenze peptidiche del recettore naturale avendo come punto d'attacco o il sito di legame della bungarotossina o una zona della subunità α detta *regione immunogenica principale*. Nell'Uomo gli anticorpi circolanti hanno spesso come bersaglio la regione immunogenica principale.

Anche se è stato accertato con sicurezza che gli anticorpi attivi contro la subunità α dei recettori per l'ACh hanno un'importanza fondamentale nella patogenesi della miastenia, tanto che oggi questa malattia viene considerata come il prototipo delle forme autoimmuni dell'Uomo, rimangono diversi interrogativi che aspettano risposta. Non sappiamo ancora, per esempio, quale sia l'evento che dà inizio alla produzione di anticorpi contro il recettore per l'ACh. Una delle possibilità prospettate è che prolungate infezioni virali possano alterare le proprietà di superficie delle membrane rendendole immunogeniche; ma di ciò manca la dimostrazione. Un'altra possibilità è che antigeni virali e batterici possano avere proprietà di superficie analoghe a quelle del recettore per l'ACh. In tal caso, quando una persona contrae particolari infezioni, gli anticorpi prodotti contro l'agente estraneo possono riconoscere il recettore per l'ACh come un potenziale bersaglio. Questa somiglianza molecolare degli antigeni viene anche indicata come *mimèsi molecolare*.

In che modo gli anticorpi determinano i sintomi della miastenia? Gli anticorpi non occupano soltanto il sito legante del recettore. A questa conclusione si arriva considerando i risultati delle prove usate per mettere in evidenza, nell'Uomo, gli anticorpi serici contro il recettore. Gli anticorpi circolanti, infatti, reagiscono anche con i recettori per l'ACh purificati e marcati con α-bungarotossina radioattiva. Siccome la tossina occupa e blocca il sito legante dell'agonista, è evidente che l'anticorpo deve reagire con la molecola del recettore anche in siti di superficie diversi da quelli ai quali si lega l'ACh.

Uno degli effetti determinati dagli anticorpi potrebbe essere quello di interferire con il processo di interazione dell'ACh con il recettore. Tuttavia, la perdita di recettori funzionanti viene oggi attribuita, in primo luogo, ad un accelerato ricambio e ad una più rapida degradazione dei recettori per l'ACh. Gli anticorpi dei soggetti miastenici sono in grado di formare legami crociati con diversi recettori per l'ACh dando inizio, in tal modo, a un processo di internalizzazione e di degradazione dei recettori stessi (Figura 16.7). Nei pazienti affetti da miastenia, inoltre, alcuni anticorpi dei recettori per l'ACh si legano alle proteine della cascata enzimatica promossa dal complemento, il che può, in ultima analisi, mettere capo alla lisi della membrana postsinaptica.

Sebbene le prove che chiamano in causa gli anticorpi contro il recettore per l'ACh nel determinismo dei sintomi della miastenia siano molto cogenti, non in tutti i soggetti miastenici è possibile provare la presenza di anticorpi. Non sempre esiste inoltre una relazione precisa fra il titolo degli anticorpi contro i recettori per l'ACh e la gravità dei sintomi. Una spiegazione possibile di questa discrepanza è che gli anticorpi che si riscontrano nel siero dei pazienti affetti da miastenia, o negli animali nei quali sia stata indotta una miastenia sperimentale, sono policlonali; essi vengono quindi prodotti da ceppi diversi di cellule B in risposta a stimoli antigenici diversi e, di conseguenza, il siero dei pazienti contiene anticorpi eterogenei, di diversa specificità. Di conseguenza, alcuni soggetti con elevato titolo di anticorpi per il recettore ma segni clinici modesti o

 ISBN 88-408-1256-3

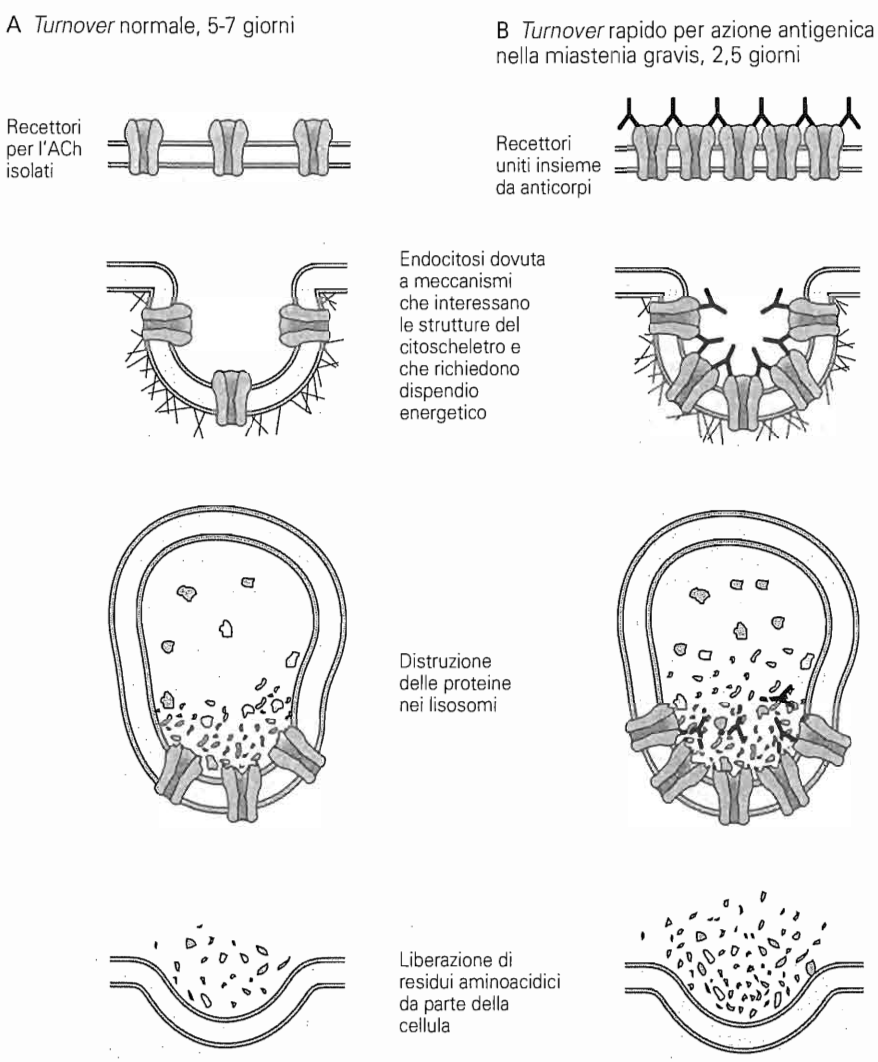


Figura 16.7 Nella miastenia la velocità del *turnover* dei recettori per l'ACh è aumentata. (Modificata, da Lindstrom, 1983, e Drachman, 1983.) A. Il *turnover* normale dei recettori per l'ACh, disposti a caso sulla membrana, ha luogo in 5-7 giorni. B. Nella miastenia gravis e nella miastenia sperimentale, la formazione di legami crociati fra diversi recettori per l'ACh, indotto dagli anticorpi, esalta i normali processi di endocitosi e di fagocitosi dei recettori; ciò determina un aumento di due-tre volte del *turnover* dei recettori stessi. Il legame con gli anticorpi-antirecettore attiva la sequenza delle reazioni indotte dal complemento e ciò determina fatti focali di lisi della membrana postsinaptica. Questa lisi focale è probabilmente la causa principale delle alterazioni morfologiche della membrana postsinaptica che si osservano nella miastenia (Figura 16.6).

assenti potrebbero avere anticorpi con caratteristiche tali da interferire solo debolmente con la trasmissione sinaptica o da modificare solo marginalmente il ricambio dei recettori per l'ACh. Al contrario, altri pazienti affetti da forme gravi di miastenia potrebbero avere un basso titolo serico di anticorpi dotati di un'elevata capacità di interferire con la funzione dei recettori e con il loro ricambio.

Sono state chiarite le basi molecolari della reazione autoimmune

La reazione autoimmune dipende dall'interazione di un complesso trimolecolare che comprende: (1) l'antigene, che è rappresentato dalla sequenza peptica immunogenica del recettore per l'ACh o da un peptide con proprietà analoghe a quelle del recettore; (2) un recettore di una cellula T specifico per l'antigene; (3) molecole di classe II del complesso principale di istocompatibilità (MHC) espresse sulla cellula che presenta l'antigene (Figura 16.8A). Le cellule T divengono reattive contro il recettore per l'ACh. Ciò potrebbe dipendere da un'infezione in cui una delle proteine virali possegga un peptide omologo a un tratto di catena del recettore per l'ACh; si tratterebbe in questo caso di una forma di mimèsi molecolare. Una volta attivate, le cellule T sarebbero in grado di riconoscere il recettore per l'ACh nelle cellule mioidi del timo. In realtà, nel timo di pazienti affetti da miastenia sono state identificate cellule T specifiche per l'antigene.

Anche i geni MHC di classe II hanno grande importanza nel determinare una maggior suscettibilità verso questa malattia. Nei pazienti affetti da miastenia gravis si osserva una concentrazione particolarmente elevata dei sottotipi di istocompatibilità DR3 e DQ2. Il rischio relativo dei soggetti che posseggono l'antigene leucocitario (HLA)-DQ di contrarre la miastenia è 32 volte più elevato di quello dei soggetti che posseggono altri aplotipi HLA. Sono anche stati identificati i peptidi immunogenici umani specifici per il recettore per l'ACh.

Queste acquisizioni aprono nuove prospettive terapeutiche per quei pazienti che non tendono a migliorare in maniera apprezzabile con la terapia anticolinesterasica o con la timectomia. Potrebbe, per esempio, essere possibile produrre anticorpi contro gli anticorpi per il recettore per l'ACh o anticorpi antiidiotipici. Purtroppo questa strada si è dimostrata difficile da percorrere nella miastenia sperimentale. Un'altra via potrebbe essere quella di impiegare peptidi con proprietà competitive con quelle dei recettori per l'ACh; peptidi di questo tipo potrebbero ostacolare il riconoscimento dei recettori per l'ACh da

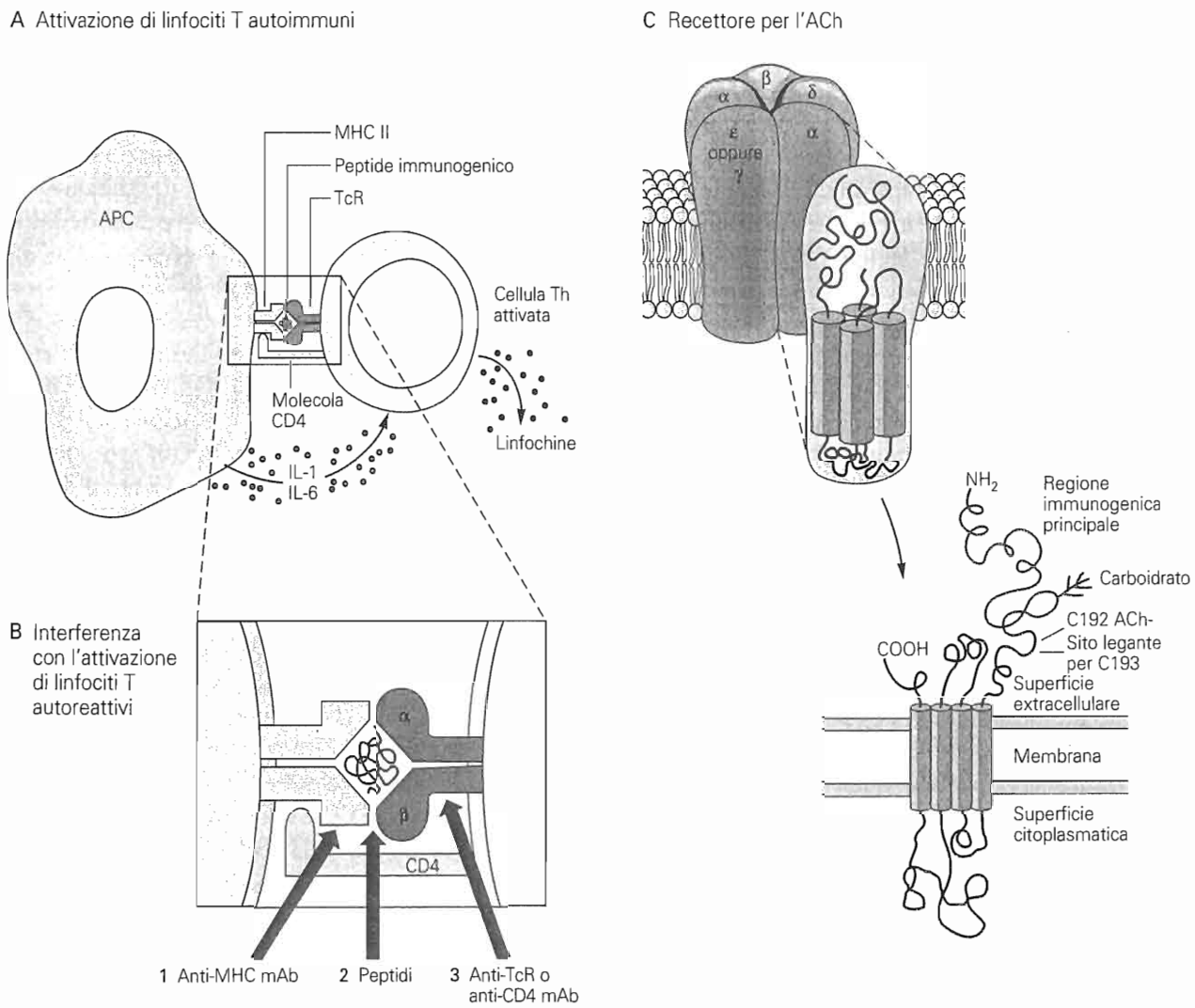


Figura 16.8 Meccanismi della reazione autoimmune diretta contro il recettore per l'ACh. Abbreviazioni: APC = cellula che presenta l'antigene; Th = timocita; MHC = complesso principale di istocompatibilità; TcR = recettore di una cellula T; IL = interleuchina; mAb = anticorpo monoclonale. (Modificata, da Steinman e Mantegazza, 1990.)
A. L'attivazione autoimmunitaria dei linfociti T richiede l'intervento di tre molecole: un peptide immunogenico presente sul recettore per l'ACh (AChR) o un peptide di struttura analoga; una molecola specifica di classe II del complesso principale di istocompatibilità (MHC) localizzata sulla cellula che presenta l'antigene; e un recettore di una cellula T specifico per l'antigene (TcR).
B. Il trattamento della miastenia gravis può essere migliorato mediante una terapia molecolare diretta ad inibire il riconoscimento di MHC mediante: (1) anticorpi anti-MHC; ovvero (2) la somministrazione di peptidi in grado di competere con i recettori per l'ACh, bloccando in tal modo le cellule T; o infine (3) l'impiego di anticorpi diretti contro le stesse cellule T.
C. Struttura molecolare del recettore per l'ACh. La regione immunogenica principale è l'ansa extracellulare della subunità α. Il sito legante per l'ACh non è localizzato nella regione immunogenica.

parte delle cellule T o impedire il legame di frazioni del recettore per l'ACh con i complessi MHC (Figura 16.8B). Alternativamente, potrebbe essere possibile ottenere anticorpi contro le cellule che presentano le molecole degli antigeni MHC di classe II o contro i recettori delle cellule T che riconoscono i recettori per l'ACh.

La terapia attuale delle forme autoimmuni della miastenia gravis può essere considerata efficace ma non ottimale

La terapia dei pazienti di miastenia si basa essenzialmente sulla cognizione della presenza di un alterato meccanismo fisiologico e di una patogenesi autoimmunitaria. Gli anticolinesterasici, e particolarmente la piridostigmina, vengono somministrati come sintomatici ma il miglioramento prodotto raramente è completo e non altera, in ogni caso, il corso della malattia. Le terapie immuno-soppressive comprendono l'impiego di corticosteroidi e di azotioprina o di altre sostanze correlate, in grado di sopprimere la sintesi degli anticorpi. La plasmaferesi, con la rimozione del plasma e degli anticorpi ivi contenuti, spesso determina nell'ambito di qualche giorno o di qualche settimana un miglioramento dei sintomi, ma l'effetto benefico è del tutto transitorio. Il miglioramento temporaneo, in ogni caso, è spesso utile per mettere il paziente in grado di venir operato di timectomia o di superare con successo aggravamenti episodici della malattia. Anche la somministrazione endovenosa di immunoglo-

 ISBN 88-408-1256-3

buline riduce il titolo degli anticorpi circolanti per il recettore per l'ACh con un meccanismo ancora da chiarire.

Venticinque anni fa la mortalità per miastenia si aggirava sul 33%. Oggi ben pochi pazienti muoiono di miastenia e l'attesa di vita delle persone affette è quasi normale. Questi miglioramenti sono dovuti in gran parte ai progressi delle cure intensive e in particolare alla respirazione assistita e all'impiego degli antibiotici. Anni fa le unità di terapia respiratoria intensiva degli ospedali erano affollate di pazienti in preda a "crisi miasteniche", forme caratterizzate dalla necessità di impiegare tecniche di ventilazione assistita nei pazienti in stato di insufficienza respiratoria acuta. Oggi il numero dei pazienti che vanno incontro a queste crisi è diminuito in maniera drastica. Molti ricercatori attribuiscono questo miglioramento alla pratica diffusa della timectomia. Dopo timectomia circa la metà dei pazienti vanno incontro a una "remissione": essi non presentano più sintomi di miastenia e possono non assumere più farmaci. Non è tuttavia ancora interamente chiaro quali siano le ragioni per cui la timectomia ha effetti così benefici. Certamente la timectomia allontana una sorgente di sostanze antigeniche (i recettori per l'ACh sono presenti sulle cellule mioidi del timo normale) e toglie altresì una sorgente di linfociti in grado di sintetizzare gli anticorpi. Il timo, tuttavia, deve svolgere un qualche altro ruolo immunoregolativo anche nella fisiopatologia della miastenia gravis. Gli ulteriori miglioramenti della terapia devono ora essere indirizzati verso quei pazienti che non traggono giovamento dalla timectomia.

Le forme congenite di miastenia gravis

Era noto da molto tempo che i sintomi della miastenia possono essere presenti fin dalla nascita. Esistono, tuttavia, chiare differenze fra la forma congenita e quella neonatale; infatti nella sindrome neonatale anche la madre è affetta da miastenia mentre nella miastenia congenita le madri sono sane. Inoltre, nella miastenia congenita il numero dei casi di familiari affetti dalla malattia appare anormalmente elevato. Un'altra differenza rispetto alla miastenia autoimmune è venuta alla luce dopo la scoperta che nella forma autoimmune sono presenti anticorpi contro il recettore per l'ACh mentre i bambini affetti dalla forma congenita non presentano attività anticorpale. Anche la fisiopatologia delle due forme deve quindi essere diversa.

Nel 1977 Andrew Engel e collaboratori descrissero un caso di miastenia congenita nel quale esisteva una *deficienza di acetilcolinesterasi* a livello di placca. Da allora sono stati descritti molti altri casi di miastenia congenita; in alcuni di questi le alterazioni riguardano le terminazioni presinaptiche e si esplicano con una anormale liberazione di ACh. Altri casi sembrano invece dovuti a disturbi postsinaptici come la carenza congenita di acetilcolinesterasi (AChE), l'alterata capacità dei recettori per l'ACh di legarsi con l'ACh stessa o la presenza di un numero patologicamente esiguo di recettori per l'ACh.

Le ricerche sulla patogenesi di queste forme morbose comportano l'impiego dei metodi standard dell'elettromiografia e richiedono inoltre la localizzazione citochimica dell'AChE, l'analisi immunocitochimica contemporanea dell'AChE, dei recettori per l'ACh e della deposizione di immunoglobuline, il legame dei recettori con bungarotossina marcata, la microscopia elettronica e l'elettrocitochimica, l'analisi microelettrodica dell'ampiezza e della frequenza dei potenziali di placca in miniatura e della liberazione quantale del neurotrasmettitore, l'analisi delle correnti di fondo indotte dall'applicazione di ACh esogena (il cosiddetto "rumore" dell'ACh), per identificare eventuali irregolarità cinetiche, e infine studi di singolo canale in condizioni di patch-clamp. Come ovviamente è facile capire, queste ricerche richiedono una combinazione di tecniche tanto sofisticate da essere a disposizione di ben pochi laboratori in tutto il mondo.

L'identificazione di tutte queste sindromi ha costituito, per Engel e la sua scuola, un autentico *tour de force*. Anche ora, tuttavia, molti pazienti classificabili all'interno di queste sindromi presentano differenze così marcate da implicare la presenza di eterogeneità ancora più spiccate, e molto lavoro deve ancora venir fatto per identificare ciascuna di queste anormalità specifiche. Per esempio, John Newsom-Davis, Angela Vincent e collaboratori hanno avuto in cura 22 pazienti affetti da queste forme ed hanno concluso, infine, che ben pochi di questi soggetti ricadono con chiarezza all'interno della classificazione proposta da Engel. Pur in tanta incertezza, per dare qualche esempio della complessità della fisiopatologia della miastenia congenita, cercheremo di descrivere due sindromi particolarmente illustrative.

Nella forma clinica caratterizzata da carenza di acetilcolinesterasi si osserva una risposta decrementale del potenziale d'azione composito evocato nel muscolo dalla stimolazione ripetitiva a 2 Hz, come nella miastenia gravis, ma il muscolo fornisce una risposta ripetitiva a stimoli singoli, caratteristica che non si osserva in altre condizioni. I potenziali di placca e i potenziali di placca in miniatura non hanno un'ampiezza ridotta, come nella miastenia gravis, ma appaiono spiccatamente prolungati, particolarità questa che può spiegare la risposta ripetitiva del potenziale muscolare evocato. L'esame citochimico mette in evidenza l'assenza dell'AChE dalle membrane postsinaptiche. Al contrario, i recettori per l'ACh, messi in evidenza mediante marcatura con bungarotossina radioattiva, appaiono ben conservati.

La *sindrome da canale lento* è caratterizzata da una paresi degli arti particolarmente pronunciata che si accompagna a paresi modesta dei muscoli del capo (esattamente il contrario di quanto si osserva solitamente nella miastenia gravis, nella quale i muscoli delle palpebre e dell'orofaringe sono quasi sempre i più compromessi). Nella sindrome da canale lento i potenziali di placca appaiono prolungati, analogamente a quanto si osserva nella defi-

cienza di AChE, e prolungati sono anche i potenziali di placca spontanei in miniatura. L'AChE è tuttavia presente e la sua cinetica enzimatica appare normale. Queste caratteristiche suggeriscono che questa forma sia dovuta a una prolungata apertura del complesso canale-recettore per l'ACh. Si osserva altresì che i potenziali di placca in miniatura hanno ampiezze particolarmente ridotte, il che potrebbe dipendere dalla concomitante degenerazione delle pieghe giunzionali e dalla riduzione del numero dei recettori per l'ACh.

Il meccanismo che provoca la comparsa della sindrome da canale lento non è stato ancora chiarito. È noto tuttavia che, nei mammiferi, il complesso canale-recettore per l'ACh ha una cinetica lenta nelle placche di recente formazione. È perciò possibile che in queste forme, nel corso dello sviluppo, la transizione da canale lento a canale veloce (che è caratterizzata dalla sostituzione della subunità γ del recettore per l'ACh con una subunità ε) non abbia luogo. È possibile altresì che questa alterazione sia dovuta a una mutazione che ha modificato la struttura del recettore in modo tale da prolungare il tempo durante il quale canale resta aperto.

Poiché sono stati clonati i geni di tutte le subunità del recettore per l'ACh, dovrebbe ora risultare possibile l'identificazione della mutazione specifica responsabile di questa forma clinica. Tale risultato non è stato tuttavia fin ora raggiunto anche se molti progressi sono già stati fatti in questa direzione. Per esempio, in una delle forme di miastenia congenità è stata osservata l'assenza della ansa citoplasmatica lunga che caratterizza la subunità ε. Anche le analisi molecolari del DNA tendono a confermare questa interpretazione.

L'impiego terapeutico degli inibitori della colinesterasi è efficace in alcune di queste forme ma non in altre. In alcuni pazienti la somministrazione di 3,4-diaminopiridina, sostanza che blocca la conduttanza dei canali K^+ e promuove la liberazione di ACh dalle terminazioni, ha effetti positivi.

Altri disturbi della trasmissione neuromuscolare: sindrome di Lambert-Eaton e botulismo

In alcuni pazienti di cancro, come per esempio quello a piccole cellule del polmone, è presente uno stato di paresi dei muscoli prossimali degli arti e un disturbo della trasmissione neuromuscolare con caratteristiche opposte a quelle che si osservano nella miastenia gravis. Questi pazienti, invece di presentare una riduzione della risposta sinaptica alla stimolazione ripetitiva del nervo, mostrano un aumento progressivo della risposta, chiamato *blocco neuromuscolare facilitante*. In questa forma il primo potenziale postsinaptico appare di ampiezza particolarmente ridotta. Le risposte successive, tuttavia, aumentano di ampiezza in modo tale che il potenziale composito finale prodotto da una scarica di cinque potenziali d'azione al secondo ha un'ampiezza che è da due a quattro volte maggiore di quella iniziale. Questa alterazione, detta anche *sindrome di Lambert-Eaton*, viene attribuita alla presenza di anticorpi contro i canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti della terminazione presinaptica.

Non è stato ancora possibile identificare quale sia il sottotipo di canale Ca^{2+} alterato, ma sono state eseguite analisi con un ligando del canale di tipo N, come la ω-conotossina estratta dal veleno di una lumaca marina, e si è osservato che il siero dei pazienti di questa sindrome si lega al recettore della ω-conotossina. Sebbene questo tipo di analisi sia conveniente e sensibile, non è però abbastanza specifico e si osservano molte false risposte positive in soggetti non portatori della sindrome di Lambert-Eaton. Inoltre, il siero di questi pazienti reagisce anche con i canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti di tipo L, T e P. Si ritiene, in ogni caso, che l'anticorpo reagisca con un antigene del canale e che il complesso antigene-anticorpo venga internalizzato ed i recettori degradati mano a mano che il processo di miastenia si sviluppa. Canali Ca^{2+} analoghi sono anche stati osservati nelle colture di carcinoma polmonare a piccole cellule; lo sviluppo di anticorpi contro gli antigeni del tumore potrebbe poi determinare la comparsa di alterazioni patologiche nelle terminazioni nervose; si potrebbe parlare di un nuovo esempio di mimèsi molecolare.

Questa ipotesi si fonda su esperimenti di immunizzazione passiva. I topolini iniettati con il siero di pazienti della sindrome di Lambert-Eaton presentano le alterazioni elettrofisiologiche tipiche della sindrome miastenica umana; le immagini elettromicroscopiche mettono in evidenza una diminuzione delle zone attive presinaptiche e delle particelle presenti in queste zone che si ritiene siano canali Ca^{2+} (v. Capitolo 13). È prevedibile che la perdita di parte dei canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti determini una riduzione dell'ingresso dei Ca^{2+} nelle terminazioni durante la depolarizzazione, alterando in tal modo anche la liberazione del neurotrasmettitore.

Una conferma della patogenesi autoimmune di questa sindrome è anche fornita dalla risposta terapeutica dei pazienti alla plasmaferesi, alla somministrazione per via endovenosa di immunoglobuline ed al trattamento protratto con farmaci immunosoppressivi. In alcuni casi si ha una remissione dei sintomi neurologici dopo un trattamento antitumorale eseguito con successo. In alcuni pazienti della sindrome di Lambert-Eaton non è stato tuttavia riscontrata la presenza di un tumore, neppure all'esame autoptico. In questi casi la patogenesi è ignota.

Un blocco neuromuscolare facilitante dello stesso tipo è stato anche riscontrato nel botulismo umano; anche la tossina botulinica altera la liberazione dell'ACh dalle terminazioni nervose. Sia il botulismo che la sindrome di Lambert-Eaton migliorano dopo somministrazione di farmaci come il gluconato di calcio o la guanidina, che attivano la liberazione dell'ACh dalle terminazioni nervose. Poiché tuttavia la sindrome di Lambert-Eaton è una forma cronica, sono assai più efficaci i trattamenti immu-

 ISBN 88-408-1256-3

nosoppressivi protratti. Il botulismo è invece una sindrome di breve durata e se si riesce a mantenere in vita il paziente durante la fase acuta mediante un trattamento sintomatico, le alterazioni scompaiono nell'ambito di qualche settimana durante le quali l'infezione può venir controllata e la tossina botulinica inattivata.

Una visione d'insieme

Gli studi sulla miastenia autoimmune, sulla miastenia congenita e sulla sindrome di Lambert-Eaton costituiscono un ottimo esempio dei frutti che è possibile ottenere, nel campo delle neuroscienze, tramite una cooperazione sinergica della ricerca di base e dell'indagine clinica, e di come sia produttiva l'interazione di questi due filoni di ricerca con la genetica e l'immunologia molecolare. Tutte queste sindromi hanno potuto essere chiarite tramite i recenti progressi delle neuroscienze di base, ma lo studio di queste manifestazioni cliniche ha fornito, a sua volta, informazioni preziose sulla struttura e sulle funzioni della giunzione neuromuscolare in condizioni normali. Questa cooperazione fra scienze di base e scienze cliniche ha poi portato, in ultima analisi, allo sviluppo di terapie assai più efficaci. Non ostante ciò, non sempre siamo in grado, allo stato attuale, di alleviare tutti i disturbi connessi a queste sindromi e non sono pochi i pazienti che devono lamentare il persistere di alterazioni croniche. Ciò rende pertanto essenziale l'acquisizione di nuove conoscenze tramite la ricerca.

Lewis P. Rowland

LETTURE SCELTE

Cherington M. 1998. Clinical spectrum of botulism. Muscle Nerve 21:701–10.

DeBaets M, Oosterhuis HJGH (eds). 1993. *Myasthenia Gravis*. Boca Raton, FL: CRC.

Drachman DB (ed). 1987. Myasthenia gravis: biology and treatment. Ann NY Acad Sci 505:1–914.

Drachman DB. 1994. Myasthenia gravis. N Engl J Med 330:1797–1810.

Engel AG, (ed). 1999. *Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes*. New York: Oxford Univ. Press.

Lewis RA, Selwa JF, Lisak RP. 1995. Myasthenia gravis: immunological mechanisms and immunotherapy. Ann Neurol 37:(Suppl 1):S51–S62.

Lindstrom J. 1983. Using monoclonal antibodies to study acetylcholine receptors and myasthenia gravis. Neurosci Comment 1:139–156.

Lisak RP (ed). 1994. *Handbook of Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes*. New York: Marcel Dekker.

Lisak RP, Barchi RL. 1982. *Myasthenia Gravis*. Philadelphia: Saunders.

Newsom-Davis J. 1997. Autoantibody-mediated channelopathies at the neuromuscular junction. Neuroscientist 3:337-346.

Maselli RA. 1998. Pathogenesis of human botulism. Ann NY Acad Sci 841:122–39.

Newsom-Davis N. 1997. Antibody-mediated channelopathies at the neuromuscular junction. Neuroscientist 3:337–346.

Newsom-Davis J. 1998. A treatment algorithm for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Ann NY Acad Sci 841:817–822.

Numa S. 1989. Molecular structure and function of acetylcholine receptors and sodium channels. In: S Chien (ed). *Molecular Biology in Physiology*, pp. 93–118. New York: Raven.

Pachner AR. 1988. Myasthenia gravis. Immunol Allerg Clin North Am 8:277–293.

Rowland LP. 1980. Controversies about the treatment of myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 43:644–659.

Seybold ME. 1995. Myasthenia gravis: diagnosis and therapeutic perspectives in the 1990s. Neurologist 1:345–360.

Shapiro RL. Hatheway C, Serdlow DL. 1998. Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. Ann Intern Med 129:221–228.

Swift TR. 1981. Disorders of neuromuscular transmission other than myasthenia gravis. Muscle Nerve 4:334–353.

Tim RW et al. 1998. Lamber-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). Clinical and electrodiagnostic features and response to therapy in 59 patients. Ann NY Acad Sci 841:823–826.

Verchuuren JJ, Dalmau J, Tunkel R, Lang B, Graus F, Schramm L, Posner JB, Newsom-Davis J, Rosenfeld MR. 1998. Antibodies against the calcium channel beta-subunit in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology 50:475–479.

Voltz R, Carrpentier AF, Rosenfeld MR, Posner JB, Dalmau J. 1999. P/Q-type voltage-gated calcium channel antibodies in paraneoplastic disorder of the central nervous system. Muscle Nerve 22:119–122.

Wilks S. 1883. *Lectures on Diseases of the Nervous System Delivered at Guy's Hospital*, 2nd ed. Philadelphia: P. Blakiston, Son & Co.

Younger DS (ed). 1997. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis. Neurology 48(Suppl 5):S1–S81.

BIBLIOGRAFIA

Berman PW, Patrick J. 1980. Experimental myasthenia gravis: a murine system. J Exp Med 151:204–223.

Berman PW, Patrick J, Heinemann S, Klier FG, Steinbach JH. 1981. Factors affecting the susceptibility of different strains of mice to experimental myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 377:237–257.

Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS. 1939. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. Report of a case in which the tumor was removed. Ann Surg 110:544–561.

Chang CC, Lee C-Y. 1966. Electrophysiological study of neuromuscular blocking action of cobra neurotoxin. Br J Pharm Chemother 28:172–181.

Changeux J-P, Kasai M, Lee C-Y. 1970. Use of a snake venom toxin to characterize the cholinergic receptor protein. Proc Natl Acad Sci USA 67:1241–1247.

Cull-Candy SG, Miledi R, Trautmann A. 1979. End-plate currents and acetylcholine noise at normal and myasthenic human end-plates. J Physiol (Lond) 287:247–265.

Dale HH, Feldberg W, Vogt M. 1936. Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. J Physiol (Lond) 86:353–380.

Drachman DB. 1983. Myasthenia gravis: immunology of a receptor disorder. Trends Neurosci 6:446–451.

Dwyer JM. 1992. Manipulating the immune system with immune globulin. N Engl J Med 326:107–116.

Eaton LM, Lambert EH. 1957. Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of the motor unit: observations on myasthenic syndrome associated with malignant tumors. JAMA 163:1117–1124.

Engel AG, Ohno K, Sine SM. 1999. Congenital myasthenic syndromes: recent advances. Arch Neurol 56:163–71.

Engel AG, Ohno K, Wang HL, Milone M, Sine SM. 1998. Molecular basis of congenital myasthenic syndrome: mutations in the acetylkcholine receptor. The Neuroscientist 4:185–94.

Fambrough DM, Drachman DB, Satyamurti S. 1973. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. Science 182:293–295.

Gomez CM, Bhattacharya BB, Charnet P, Day JW, Labarca C, Wollmann RL, Lambert EH. 1996. A transgenic mouse model of the slow-channel syndrome. Muscle Nerve 19:79–87.

Harcourt GC, Sommer N, Rothbard J, Willcox HNA, Newsom-Davis J. 1988. A juxta-membrane epitope on the human acetylcholine receptor recognized by T cells in myasthenia gravis. J Clin Invest 82:1295–1300.

Harvey AM, Lilienthal JL Jr, Talbot SA. 1941. Observations on the nature of myasthenia gravis: the phenomena of facilitation and depression of neuromuscular transmission. Bull Johns Hopkins Hosp 69:547–565.

Hohlfeld R, Toyka KV, Miner LL, Walgrave SL, Conti-Tronconi BM. 1988. Amphipathic segment of the nicotinic receptor alpha subunit contains epitopes recognized by T lymphocytes in myasthenia gravis. J Clin Invest 81:657–660.

Jaretzki A III, Penn AS, Younger DS, Wolff M, Olarte MR, Lovelace RE, Rowland LP. 1988. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. Results. J Thorac Cardiovasc Surg 95:747–757.

Kim YI, Neher E. 1988. IgG from patients with Lambert-Eaton syndrome blocks voltage-dependent calcium channels. Science 239:405–408.

Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, O'Suilleabhain PE, Windebank AJ, Woppman A, Miljanich GP, Lambert EH. 1995. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. N Engl J Med 332:1467–1474.

Mason WP, Graus F, Lang B, Honnorat J, Delattre J-Y, Valldeoriola F, Antonine JC, Rosenblum MK, Rosenfield MR, Newsom-Davis J, Posner JB, Dalman J. 1997. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. 120: 1279–1300.

Middleton LT. 1996. Congenital myasthenic syndromes. 34th ENMC International Workshop, 10–11 June 1995. Neuromusc Disord 6:133–136.

Miledi R, Molinoff P, Potter LT. 1971. Isolation of the cholinergic receptor protein of *Torpedo* electric tissue. Nature 229:554–557.

Palace J, Wiles CM, Newsom-Davis J. 1991. 3,4-Diaminopyridine in the treatment of congenital (hereditary) myasthenia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 54:1069–1072.

Palmisani MT, Evoli A, Battochi AP, Provenzano C, Tolnali P. 1994. Myasthenia gravis associated with thymoma: clinical characteristics and long-term outcome. Eur Neurol 34:78–82.

Patrick J, Lindstrom J. 1973. Autoimmune response to acetylcholine receptor. Science 180:871–872.

Penn AS, Richman DP, Ruff VA, Lennon VA (eds). 1993. Myasthenia gravis and related disorders. Ann NY Acad Sci 681:16–22.

Rowland LP, Hoefer PFA, Aranow H Jr. 1960. Myasthenic syndromes. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 38:548–600.

Simpson JA. 1960. Myasthenia gravis: a new hypothesis. Scott Med J 4:419–436.

Soliven BC, Lange DJ, Penn AS, Younger D, Jaretzki A III, Lovelace RE, Rowland LP. 1988. Seronegative myasthenia gravis. Neurology 38:514–517.

Steinman L, Mantegazza R. 1990. Prospects for specific immunotherapy in myasthenia gravis. FASEB J 4:2726–2731.

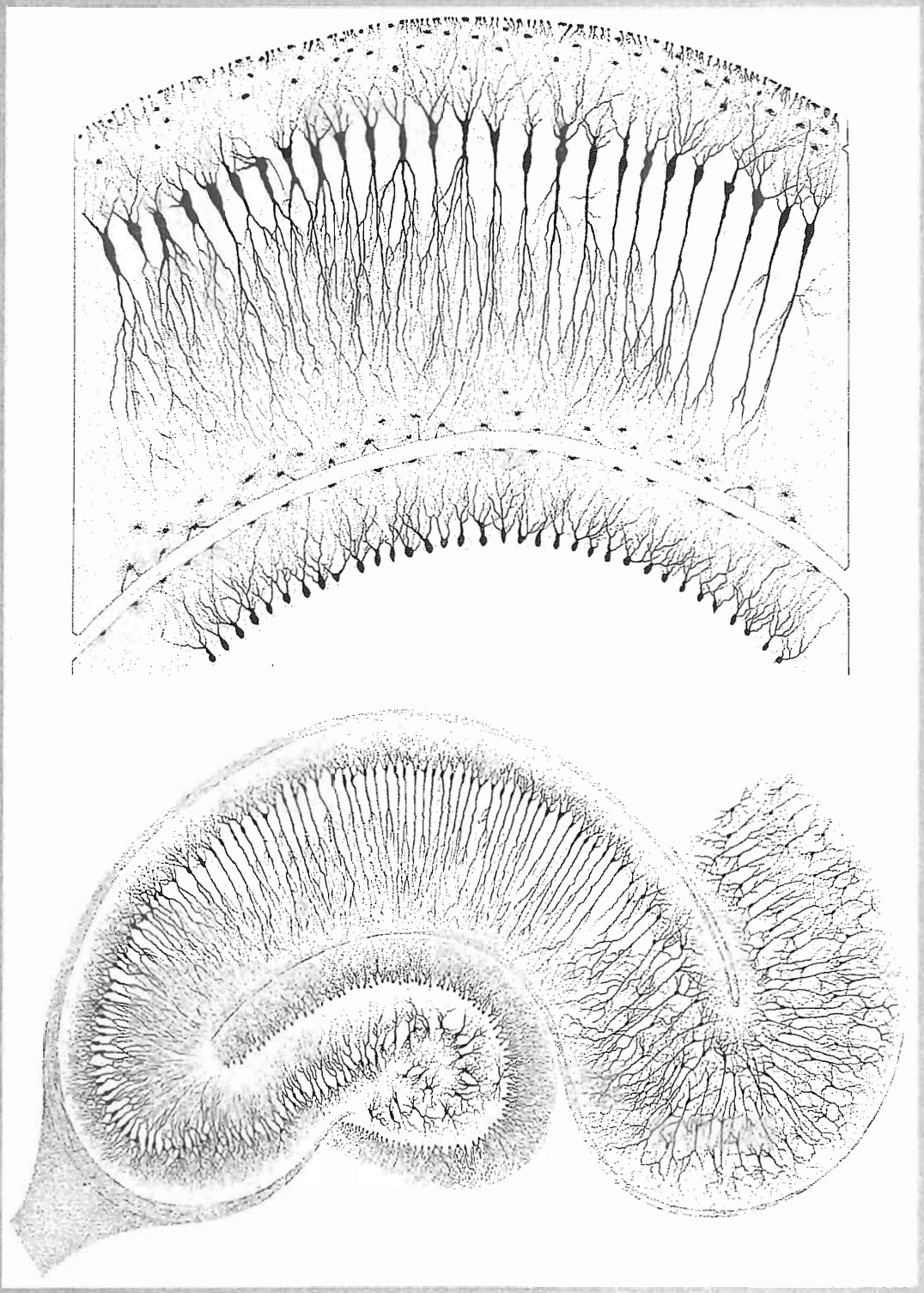
Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, Brannagan TH, Fink ME, Rowland LP. 1997. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. Neurology 48:1253–1260.

Toyka KV, Drachman DB, Pestronk A, Kao I. 1975. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. Science 190:397–399.

Vincent A, Pinching AJ, Newsom-Davis JM. 1977. Circulating anti-acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis treated by plasma exchange. Neurology 27:364.

Walker MB. 1934. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. Lancet 1:1200–1201.

Parte IV



Parte IV

Capitolo 17	**L'organizzazione anatomica del sistema nervoso centrale**
Capitolo 18	**L'organizzazione funzionale della percezione e del movimento**
Capitolo 19	**Integrazione delle funzioni sensitive e motorie: cortecce associative e capacità cognitive cerebrali**
Capitolo 20	**Dalle cellule nervose ai processi cognitivi: la rappresentazione interna a livello cellulare necessaria per la percezione e l'azione**

PAGINA PRECEDENTE

Sezione istologica dell'ippocampo. L'ippocampo ha un ruolo importante nella conversione della memoria a breve termine in memoria a lungo termine. Questi disegni sono stati pubblicati nel 1903 nell'*Opera Omnia di Camillo Golgi* (Milano: Ulrico Hoepli), probabilmente in occasione delle celebrazioni per il sessantesimo compleanno di Camillo Golgi. Golgi, che non solo mise punto il metodo di colorazione al cromato d'argento, ma lo utilizzò in modo meraviglioso come dimostrano queste riproduzioni, ricevette il premio Nobel insieme a Ramón y Cajal nel 1926. In alto è stata riprodotta una sezione dell'ippocampo di Coniglio ed in basso quella di un gattino neonato.

IV Le basi nervose dei processi cognitivi

Nelle parti precedenti del libro abbiamo preso in esame le proprietà delle singole cellule nervose e i meccanismi attraverso i quali esse comunicano a livello delle sinapsi generando semplici comportamenti riflessi. Passeremo ora ad occuparci delle proprietà funzionali di reti più estese di neuroni, interconnessi fra di loro, che formano circuiti che danno origine a diverse forme di attività mentale: la percezione, la pianificazione degli atti motori e il pensiero. La spiegazione di come queste reti generino le funzioni cognitive cerebrali costituisce uno degli estremi confini della scienza. Il nostro scopo è quello di capire attraverso quali meccanismi si ottiene la percezione delle informazioni sensoriali e in che modo le percezioni vengono ricomposte in rappresentazioni interne ed elaborate in programmi che sfociano immediatamente in forme diverse di comportamento o vengono trasformate in criteri capaci di guidare la condotta futura dell'individuo. Non conosciamo ancora in maniera dettagliata come si formano le tracce mnemoniche e in quale modo le percezioni, i concetti e i sentimenti vengono espressi attraverso il linguaggio.

Questi interrogativi sono stati sollevati sin dall'inizio della storia della quale è giunta traccia fino a noi. Per secoli i filosofi hanno cercato di costruire una concezione epistemologica coerente. Parecchie discipline moderne, quali la psicologia, la linguistica e la teoria dell'informazione, hanno rivolto la loro attenzione ai meccanismi che stanno alla base del pensiero. Per quali ragioni, allora, avvertiamo oggi il bisogno di una nuova branca della scienza detta delle neuroscienze cognitive?

Le neuroscienze, che costituiscono la moderna scienza del cervello, si sono sviluppate negli anni intorno al 1970 quando sono diventate disponibili potenti tecniche in grado di esplorare le dinamiche cellulari del sistema nervoso e si è verificata la convergenza di varie discipline che avevano per oggetto lo studio del cervello e che in precedenza erano indipendenti: la neuroanatomia, l'elettrofisiologia, la biologia cellulare e la biologia dello sviluppo. Attualmente, con lo sviluppo di tecniche che ci permettono di analizzare direttamente le proprietà dei sistemi cerebrali nel corso di esperimenti che prendono in esame specifiche forme di comportamento in condizioni controllate, le neuroscienze sono in grado di esaminare scientificamente la veridicità delle ipotesi sui meccanismi cerebrali che stanno alla base del pensiero. Le neuroscienze cognitive costituiscono un tentativo pragmatico di operare una fusione delle neuroscienze con la psicologia.

Lo scopo che si prefiggono le neuroscienze cognitive è quello di analizzare i classici interrogativi filosofici e psicologici inerenti le funzioni mentali alla luce delle nostre conoscenze di biologia cellulare e molecolare. Si tratta di un'impresa audace. In che modo possiamo cominciare a pensare alle percezioni, ai concetti e ai sentimenti in termini biologici? I recenti progressi delle nostre conoscenze sui principali sistemi funzionali cerebrali, quali sono i sistemi sensoriali, motori, motivazionali ed attenzionali, hanno tratto giovamento da un approccio riduzionistico alle funzioni mentali, che è un approccio che si basa sull'ipotesi che queste funzioni derivino dalle pro-

prietà biologiche delle cellule nervose e delle loro interconnessioni. Secondo questa concezione, che è stata illustrata nel Capitolo 1, la mente può essere considerata essenzialmente come un insieme di operazioni eseguite dal cervello, che dobbiamo ormai considerare come un organo in grado di elaborare informazioni grazie all'enorme consistenza numerica dei suoi elementi costitutivi, le cellule nervose, alla grande varietà e ricchezza di interazioni esistenti fra queste ultime ed alla complessità delle loro interconnessioni. In questa parte del libro ed in quelle successive descriveremo il tentativo di estendere questo approccio di biologia cellulare alle funzioni cognitive del cervello. Concentreremo la nostra attenzione soprattutto sui principali temi delle neuroscienze cognitive: la percezione, l'azione, l'emozione, la motivazione, il linguaggio, l'apprendimento e la memoria.

Per capire le basi biologiche delle funzioni cognitive è necessario anche conoscere l'anatomia dei sistemi cerebrali preposti a queste funzioni. Allo stesso modo con cui la fine struttura di una proteina è in grado di fornire indicazioni sulle sue caratteristiche funzionali più importanti, così la conoscenza della neuroanatomia, che apparentemente sembra una disciplina statica, offre la possibilità di cogliere gli aspetti salienti dei meccanismi funzionali del sistema nervoso centrale. Esattamente come molte delle attuali concezioni sui meccanismi dinamici che stanno alla base dello sviluppo delle connessioni del sistema nervoso sono state intraviste e formulate da Ramón y Cajal addirittura un secolo fa analizzando la morfologia dei neuroni su preparati istologici colorati con il metodo di Golgi, così siamo oggi in grado di predire che buona parte delle nostre conoscenze sulle funzioni cerebrali superiori dipenderanno dalla ricostruzione dettagliata dei circuiti neuronali.

Attualmente i circuiti nervosi possono venir analizzati fin nei minimi particolari mediante le tecniche neuroanatomiche e di visualizzazione del cervello *in vivo* introdotte di recente. Per esempio, è stato documentato che le vie sensoriali che da una regione cerebrale si portano alla successiva sono organizzate in modo tale che gruppi vicini di neuroni conservino le stesse relazioni spaziali che possiedono i recettori sensoriali disposti alla periferia del corpo. Questa organizzazione topografica costituisce un meccanismo importante per la ritrasmissione delle informazioni spaziali relative agli eventi sensoriali. Recentemente, le ricerche sull'anatomia del sistema nervoso centrale hanno fatto ulteriori progressi grazie all'utilizzazione di nuove tecniche di visualizzazione cerebrale che hanno rivoluzionato lo studio delle funzioni cognitive. Queste tecniche permettono di analizzare l'organizzazione anatomica del cervello *in vivo* nel corso dell'esecuzione di specifiche forme di comportamento. Di conseguenza, stanno emergendo conoscenze sempre più dettagliate sulle regioni cerebrali implicate in parecchie funzioni cognitive di elevata complessità.

In questa parte del libro esamineremo dapprima l'organizzazione anatomica delle tre principali suddivisioni funzionali del sistema nervoso centrale: sensoriale, motoria e modulatoria. Analizzeremo poi più dettagliatamente l'organizzazione strutturale del sistema nervoso centrale seguendo il flusso delle informazioni sensitive che dalla periferia raggiungono il midollo spinale e il cervello; esamineremo quindi la trasformazione di queste informazioni in comandi motori e gli effetti dei comandi motori sui muscoli, che costituiscono l'organo del movimento. Successivamente prenderemo in esame i processi cognitivi cerebrali implicati nell'attenzione, nella memoria, nella percezione visiva e nell'esecuzione delle azioni pianificate. Molte di queste attività sono rappresentate a livello di aree associative di ordine superiore della corteccia cerebrale, che sono aree che ricevono ed analizzano informazioni provenienti da sistemi sensoriali diversi al fine di elaborare piani di azione coordinati. Uno dei più importanti problemi che prenderemo in esame in questa parte del libro concerne i meccanismi attraverso i quali le funzioni mentali vengono rappresentate in regioni cerebrali diverse. In quale modo queste rappresentazioni vengono elaborate a livello cellulare? Quali sono i meccanismi cellulari dei processi cognitivi?

Nelle ultime parti del libro esamineremo in maniera dettagliata ciascun sistema funzionale cerebrale, analizzando in quale modo le particolari caratteristiche strutturali e le specifiche modalità di interconnessione fra le cellule nervose di ciascun sistema determinano le specifiche funzioni alle quali è preposto.

17 L'organizzazione anatomica del sistema nervoso centrale

- **Nel sistema nervoso centrale si distinguono sette regioni principali**
  - Il midollo spinale
  - Il bulbo
  - Il ponte
  - Il mesencefalo
  - Il cervelletto
  - Il diencefalo
  - Gli emisferi cerebrali
- **L'organizzazione dei principali sistemi funzionali cerebrali è governata da cinque principi**
  - Ogni sistema funzionale comprende strutture di varie regioni cerebrali che eseguono diversi tipi di analisi delle informazioni
  - Le varie componenti dei sistemi funzionali sono connesse da vie anatomicamente distinte
  - Ogni formazione cerebrale proietta ad altre formazioni in maniera ordinata e perciò nel cervello vengono a formarsi una serie di mappe topografiche
  - I sistemi funzionali sono organizzati in modo gerarchico
  - I sistemi funzionali di un lato del cervello controllano la parte contralaterale del corpo
- **La corteccia cerebrale è implicata in funzioni cognitive**
  - La corteccia cerebrale viene suddivisa anatomicamente in quattro lobi
  - La corteccia cerebrale presenta regioni funzionalmente distinte
  - La corteccia cerebrale è organizzata in strati
  - Ogni strato possiede le proprie vie di ingresso e uscita
- **Nella corteccia cerebrale si distinguono due principali tipi di cellule: i neuroni di proiezione e gli interneuroni**
- **Le regioni cerebrali subcorticali contengono gruppi funzionali di neuroni detti nuclei**
- **La motivazione, le emozioni e la memoria vengono influenzati da sistemi modulatori cerebrali**
- **Il sistema nervoso periferico è distinto da quello centrale anatomicamente ma non funzionalmente**
- **Una visione d'insieme**

Nelle prime parti del libro abbiamo visto che i neuroni delle varie regioni del sistema nervoso dei vertebrati, se non addirittura del sistema nervoso di tutte le specie animali, sono molto simili fra di loro. Ciò che distingue una regione cerebrale da un'altra ed il cervello di una specie animale da quello di un'altra specie è il numero dei neuroni presenti e il modo in cui questi neuroni sono interconnessi fra di loro. È proprio dalle modalità di interconnessione dei neuroni che dipende la specificità del comportamento. Sia che si tratti di una semplice risposta riflessa che di un complesso atto mentale, il comportamento dipende dal tipo di segnali scambiati da cellule nervose interconnesse in modo appropriato.

Questa fondamentale semplicità dell'organizzazione dei circuiti nervosi è più che controbilanciata dalla complessità numerica degli elementi che li compongono. Anche per l'esecuzione di un comportamento relativamente semplice vengono attivati un gran numero di neuroni. Si prenda in considerazione il gesto di colpire una palla da tennis (Figura 17.1). Per la sua esecuzione vengono coinvolti diversi sistemi sensoriali. L'informazione visiva circa il movimento della palla che si avvicina al giocatore viene analizzata dal sistema visivo che identifica l'oggetto in movimento e ne calcola la direzione e la velocità. Anche l'informazione propriocettiva circa la posizione nello spazio delle braccia, delle gambe e del tronco del giocatore viene elaborata dal cervello per pianificare in modo appropriato la posizione del corpo adeguata per intercettare la palla. Tutti questi tipi di informazioni sensoriali raggiungono alla fine regioni della corteccia cerebrale devolute all'analisi multisensoriale dette aree associative, a livello delle quali viene operato il confronto dei diversi tipi di informazioni al fine di richiamare dalla memoria il ricordo dei precedenti tentativi di colpire una palla da tennis.

Inoltre, le informazioni afferenti utilizzate per il comportamento pianificato reclutano l'attività di neuroni dell'amigdala, che è una formazione implicata nelle emozioni e nel comportamento sociale. A sua volta, l'amigdala

 ISBN 88-408-1256-3

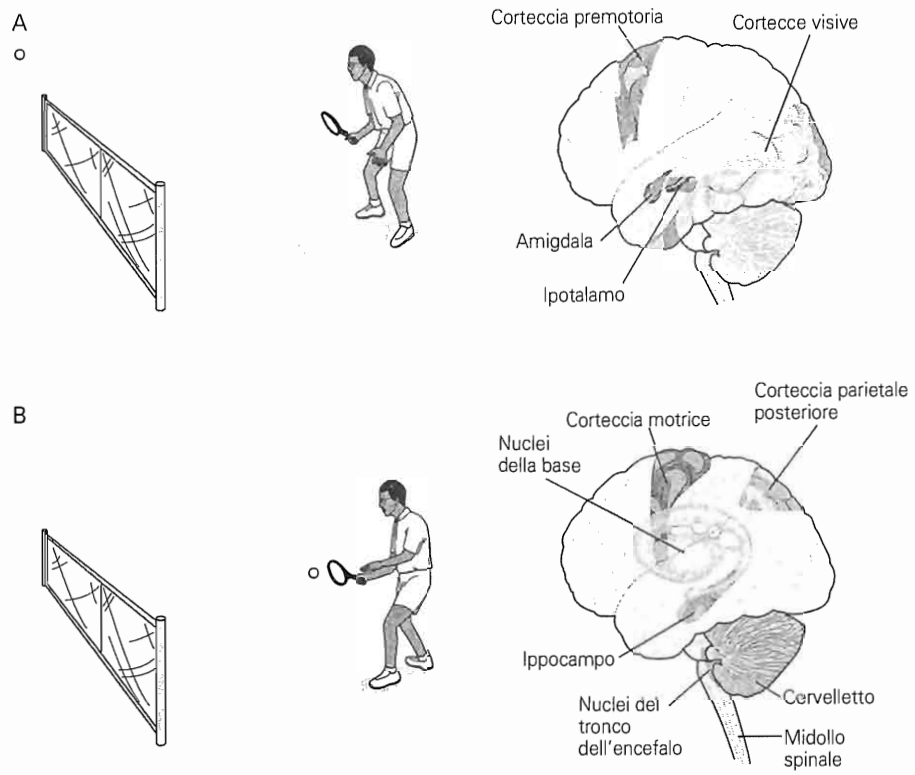


Figura 17.1 Anche le forme elementari di comportamento utilizzano numerose regioni del sistema nervoso centrale. A. Il giocatore di tennis guarda la palla che si avvicina. Egli utilizza la corteccia visiva per identificare la palla e per valutarne le dimensioni, la direzione e la velocità. La corteccia premotoria sviluppa un programma motorio che gli permetterà di andare incontro alla palla e di colpirla. L'amigdala regola la frequenza cardiaca e respiratoria ed altri meccanismi omeostatici per permettere un'adeguata espressione del comportamento. L'amigdala attiva anche l'ipotalamo che fornisce al giocatore la motivazione per eseguire un buon rinvio. B. Per eseguire il rinvio il giocatore deve utilizzare tutte le formazioni nervose illustrate in A, in aggiunta ad altre. La corteccia motrice deve inviare segnali al midollo spinale per attivare ed inibire vari muscoli delle braccia e delle gambe. I nuclei della base sono implicati nel processo d'avvio degli schemi motori e forse anche nel richiamare schemi motori precedentemente appresi per poter colpire correttamente la palla. Il cervelletto regola in maniera fine i movimenti sulla base delle informazioni che riceve dai recettori periferici. La corteccia parietale posteriore fornisce al giocatore informazioni sulla collocazione del suo corpo nello spazio tridimensionale e sulla posizione del braccio che tiene la racchetta rispetto al resto del corpo. Nel corso di tutto questo processo alcuni nuclei del tronco dell'encefalo sono implicati nella regolazione della frequenza cardiaca, del respiro e dello stato di vigilanza. L'ippocampo non è coinvolto nell'atto di colpire la palla, ma è implicato nel processo di registrazione in memoria di tutti i particolari del punto, cosicché il giocatore può successivamente vantarsi di averlo ottenuto. Durante l'esecuzione di questo semplice comportamento diventano attive molte altre regioni cerebrali. La concezione del senso comune secondo la quale solo una piccola parte del cervello viene utilizzata in un dato istante è evidentemente errata. È più probabile che praticamente tutto il cervello venga attivato nel corso dell'esecuzione di forme anche semplici di comportamento come quello di colpire una palla da tennis.

attiva il sistema nervoso autonomo per preparare il corpo all'azione. Infine, vengono attivati i sistemi cerebrali implicati nel movimento volontario per dare avvio al comportamento. Le aree associative multisensoriali stabiliscono connessioni con i centri motori di ordine superiore, che elaborano il programma per spostare la racchetta nella posizione più appropriata. Questo programma viene poi trasmesso alla corteccia motrice primaria per la sua esecuzione. I comandi motori provenienti dal cervello debbono essere indirizzati ai muscoli appropriati del tronco, delle spalle, del braccio e della mano. Essi debbono essere anche emessi in tempi idonei in modo tale che la contrazione e il rilasciamento di gruppi muscolari appropriati siano coordinati fra di loro; essi debbono regolare anche la postura complessiva del corpo.

Una volta iniziato il comportamento, il compito del cervello non si è esaurito. Mano a mano che il braccio viene innalzato e la palla si avvicina, vengono operati numerosi aggiustamenti di minore entità del programma motorio iniziale sulla base di informazioni sensoriali più recenti circa l'esatta traiettoria della palla che si va avvicinando, prima che il braccio sposti la racchetta verso la palla. Naturalmente, nel corso dell'esecuzione del comportamento il cervello è coinvolto anche nell'adeguamento della frequenza cardiaca, del respiro e di altre funzioni vegetative che avvengono, ovviamente, senza che il giocatore ne sia consapevole.

Come illustra quest'esempio, il nostro comportamento viene plasmato in risposta a stimoli presenti nell'ambiente in cui viviamo e l'ambiente che noi conosciamo viene riprodotto nel nostro cervello dai nostri organi di senso: la vista, l'udito, l'olfatto, il gusto, il tatto, il dolore e le sensazioni dei movimenti corporei. La percezione ha inizio a livello delle cellule recettoriali periferiche che sono sensibili a tipi di stimoli specifici e codificano informazioni relative agli stimoli, quali la loro sede e la loro

intensità. A loro volta, i recettori eccitano neuroni sensoriali che stabiliscono connessioni con gruppi specifici di neuroni del midollo spinale. Le informazioni ritrasmesse da ogni recettore vengono successivamente analizzate nel tronco dell'encefalo, nel talamo e nella corteccia cerebrale nel contesto delle informazioni fornite da tutti gli altri tipi di recettori. Per esempio, quando teniamo qualcosa in mano, i recettori tattili determinano l'insorgenza di potenziali d'azione nelle fibre afferenti della mano. Questi segnali raggiungono i centri di elaborazione del sistema somatosensitivo situati nei nuclei delle colonne dorsali, nel talamo ed in parecchie aree della corteccia cerebrale, dove inducono la scarica di particolari popolazioni di cellule nervose.

Inizialmente le informazioni sensoriali vengono elaborate a livello di una serie di stazioni di ritrasmissione, ciascuna delle quali elabora le informazioni in un modo più complesso di quello della stazione precedente. Le fibre sensoriali proiettano in modo ordinato dalla periferia al sistema nervoso centrale e da una parte del cervello alla successiva ed in questo modo creano nel cervello una mappa nervosa topograficamente organizzata della superficie recettoriale. Infatti, la maggior parte dei sistemi sensoriali possiede numerose vie organizzate in modo seriale che analizzano simultaneamente diversi tipi di informazioni. Questo tipo particolare di *analisi in parallelo* delle informazioni sensoriali ad opera di componenti diverse di uno stesso sistema sensoriale, e di tutti i sistemi sensoriali nel loro complesso, costituisce il modo con cui il nostro cervello analizza inizialmente le informazioni sensoriali. Inoltre, le percezioni generate dai sistemi sensoriali reclutano i neuroni dell'amigdala, che provvede a colorare emotivamente le percezioni, e l'ippocampo, che immagazzina certi aspetti delle percezioni nella memoria a lungo termine. Infine, le nostre esperienze sensoriali iniziano e guidano le nostre azioni: il flusso ascendente di informazioni sensoriali raggiunge i sistemi motori, che ritrasmettono opportuni segnali in direzione delle vie motorie, fino al midollo spinale, per l'esecuzione di movimenti riflessi e volontari.

Sulla base di quanto esposto, per capire il comportamento è perciò necessario scomporre il comportamento che si intende studiare nelle sue componenti elementari, identificare le regioni cerebrali che sono implicate in ciascuna componente e analizzare in quale modo sono connesse le regioni cerebrali coinvolte. Sebbene l'anatomia del cervello e le interconnessioni delle sue regioni siano complesse, l'organizzazione funzionale del sistema nervoso è governata da un insieme relativamente semplice di principi che rendono comprensibili molti dettagli dell'anatomia cerebrale. In questo capitolo prenderemo in esame le principali componenti anatomiche del sistema nervoso centrale e metteremo in rilievo i principi organizzativi dei principali sistemi funzionali. Nel capitolo successivo faremo uso del sistema somatosensitivo per analizzare i principi che costituiscono le basi nervose della percezione e del movimento.

Nel sistema nervoso centrale si distinguono sette regioni principali

Tutte le forme di comportamento sono mediate dal sistema nervoso centrale, che è costituito dal midollo spinale e dal cervello. Il cervello è costituito da sei regioni, ciascuna delle quali può essere ulteriormente suddivisa in aree anatomicamente e funzionalmente distinte. Le principali sei regioni cerebrali sono il bulbo, il ponte, il cervelletto, il mesencefalo, il diencefalo e gli emisferi cerebrali o telencefalo (Figura 17.2). Ciascuna di queste suddivisioni è presente in entrambi gli emisferi cerebrali, ma può essere diversa dall'altra per forma e dimensioni. L'orientamento delle principali componenti del sistema nervoso centrale all'interno del corpo viene descritto facendo riferimento a tre assi (Figura 17.3).

Il midollo spinale

Il midollo spinale è la parte più caudale del sistema nervoso centrale e, per molti aspetti, è anche la più semplice. Si estende dalla base cranica alla prima vertebra lombare. Il midollo spinale riceve informazioni sensitive dalla cute, dalle articolazioni e dai muscoli del tronco e degli arti e contiene i motoneuroni che mediano i movimenti volontari e riflessi.

Lungo la sua estensione longitudinale il midollo spinale varia per dimensioni e forma a seconda che i nervi motori che da esso fuoriescono innervino gli arti o il tronco. Nel midollo spinale la sostanza grigia è disposta al centro ed è circondata da sostanza bianca. Nella sostanza grigia, che contiene i somi delle cellule nervose, si distinguono un corno dorsale e un corno ventrale (che hanno ricevuto questa denominazione in quanto la sostanza grigia nelle sezioni trasverse ha una forma ad H). Nel *corno dorsale* si trovano, disposti in modo topograficamente organizzato, i neuroni di ritrasmissione sensitiva, che ricevono afferenze dalla periferia, mentre nel *corno ventrale* si trovano i motoneuroni, che innervano i muscoli scheletrici. La sostanza bianca è costituita da fasci (o tratti) longitudinali di assoni mielinici che formano vie ascendenti, attraverso le quali le informazioni sensitive raggiungono il cervello, e vie discendenti, che trasmettono i comandi motori e segnali modulatori provenienti dal cervello (v. Figura 18.1).

Le fibre nervose che connettono il midollo spinale con i muscoli e i recettori sensitivi della cute formano 31 paia di nervi spinali, ciascuno dei quali presenta una componente sensitiva, che fuoriesce dalla parte dorsale del midollo spinale (*radice dorsale*), ed una componente motoria, che emerge dalla parte ventrale (*radice ventrale*). Le radici dorsali ritrasmettono al midollo spinale informazioni sensitive provenienti dai muscoli e dalla cute. Le sensazioni dolorifiche, termiche e tattili sono mediate da fasci distinti di fibre delle radici dorsali. Il midollo spinale riceve anche informazioni sensitive dagli organi interni. Le

 ISBN 88-408-1256-3

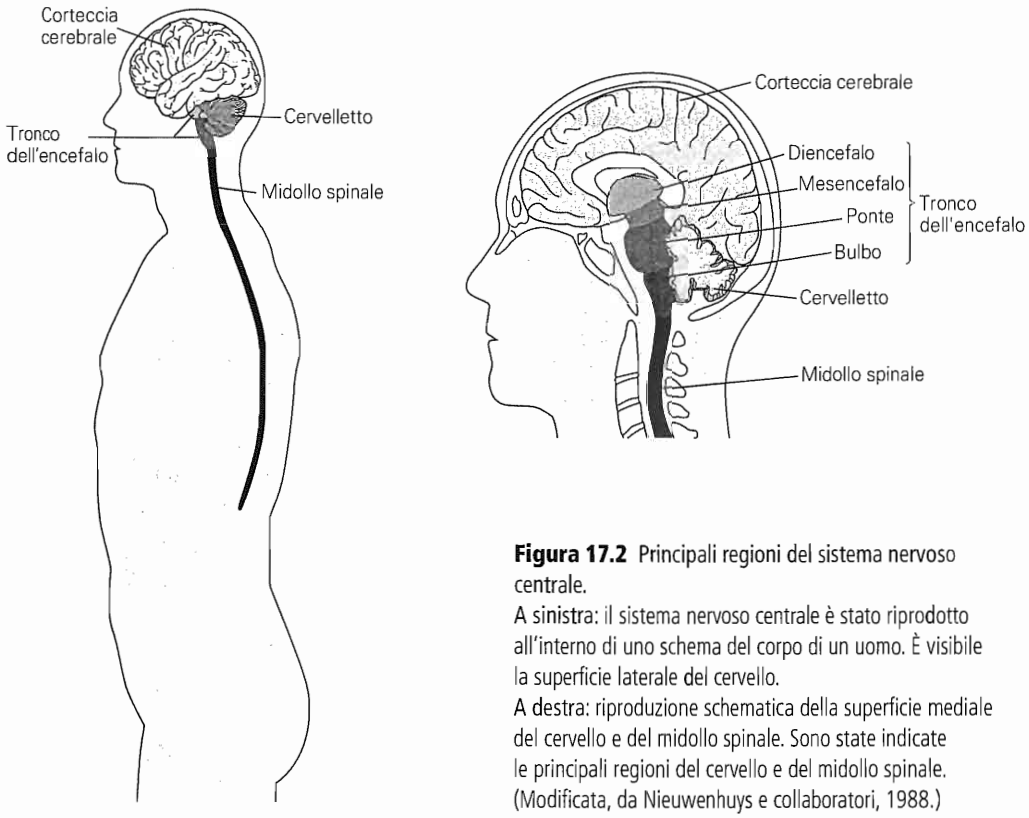


Figura 17.2 Principali regioni del sistema nervoso centrale.
A sinistra: il sistema nervoso centrale è stato riprodotto all'interno di uno schema del corpo di un uomo. È visibile la superficie laterale del cervello.
A destra: riproduzione schematica della superficie mediale del cervello e del midollo spinale. Sono state indicate le principali regioni del cervello e del midollo spinale. (Modificata, da Nieuwenhuys e collaboratori, 1988.)

radici ventrali sono fasci di fibre composte dagli assoni dei motoneuroni che innervano i muscoli scheletrici. I motoneuroni del midollo spinale formano la cosiddetta "via finale comune", in quanto tutti i livelli cerebrali superiori che controllano l'attività motoria debbono, alla fine, agire attraverso questi neuroni del corno ventrale e le loro connessioni con i muscoli. Le radici ventrali di alcuni segmenti del midollo spinale contengono anche assoni simpatici e parasimpatici.

Le tre successive suddivisioni del sistema nervoso centrale disposte rostralmente al midollo spinale e cioè il bulbo, il ponte ed il mesencefalo, costituiscono nel loro insieme il *tronco dell'encefalo*. Esso è la continuazione, in senso rostrale, del midollo spinale e contiene gruppi distinti di cellule nervose che fanno parte di numerosi sistemi sensoriali e motori. Le afferenze sensoriali e le efferenze motorie del tronco dell'encefalo sono convogliate da12 nervi cranici, che dal punto di vista funzionale sono analoghi ai 31 nervi spinali. Mentre il midollo spinale media le sensazioni ed il controllo motorio del tronco e degli arti, il tronco dell'encefalo è implicato nell'analisi delle sensazioni del capo, del collo e della faccia e nel controllo motorio di queste regioni.

Il tronco dell'encefalo è anche la sede d'ingresso di informazioni provenienti da alcuni sensi speciali, come l'udito, l'equilibrio e il gusto. I motoneuroni del tronco dell'encefalo controllano i muscoli del capo e del collo. Neuroni del tronco dell'encefalo mediano anche numerosi riflessi parasimpatici, come la diminuzione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, l'aumento della peristalsi intestinale e la costrizione delle pupille. Il tronco dell'encefalo contiene anche vie ascendenti e discendenti che ritrasmettono informazioni sensitive e motorie per e da altre regioni del sistema nervoso centrale. Inoltre, una rete di neuroni relativamente diffusa, situata nella parte centrale del tronco dell'encefalo, denominata *formazione reticolare*, riceve una sorta di sommario della maggior parte delle informazioni sensoriali che raggiungono il midollo spinale ed il tronco dell'encefalo ed ha un importante ruolo funzionale nella regolazione del livello di vigilanza (*arousal*) dell'organismo.

Il bulbo

Il bulbo costituisce l'estensione rostrale diretta del midollo spinale ed assomiglia ad esso sia per la sua organizzazione che per le funzioni che svolge. Gruppi di neuroni del bulbo prendono parte alla regolazione della pressione arteriosa e della respirazione. Il bulbo contiene anche gruppi di cellule nervose che formano alcuni dei primi nuclei di ritrasmissione implicati nel gusto, nell'udito e nel mantenimento dell'equilibrio ed altri gruppi di neuroni che controllano i muscoli del collo e della faccia.

Il ponte

Il ponte è disposto rostralmente al bulbo e forma una protuberanza in corrispondenza della superficie ventrale del tronco dell'encefalo. La sua parte ventrale contiene una grande quantità di aggregati di neuroni, i nuclei pontini, che ritrasmettono informazioni di natura motoria e sensoriale dagli emisferi cerebrali al cervelletto. La

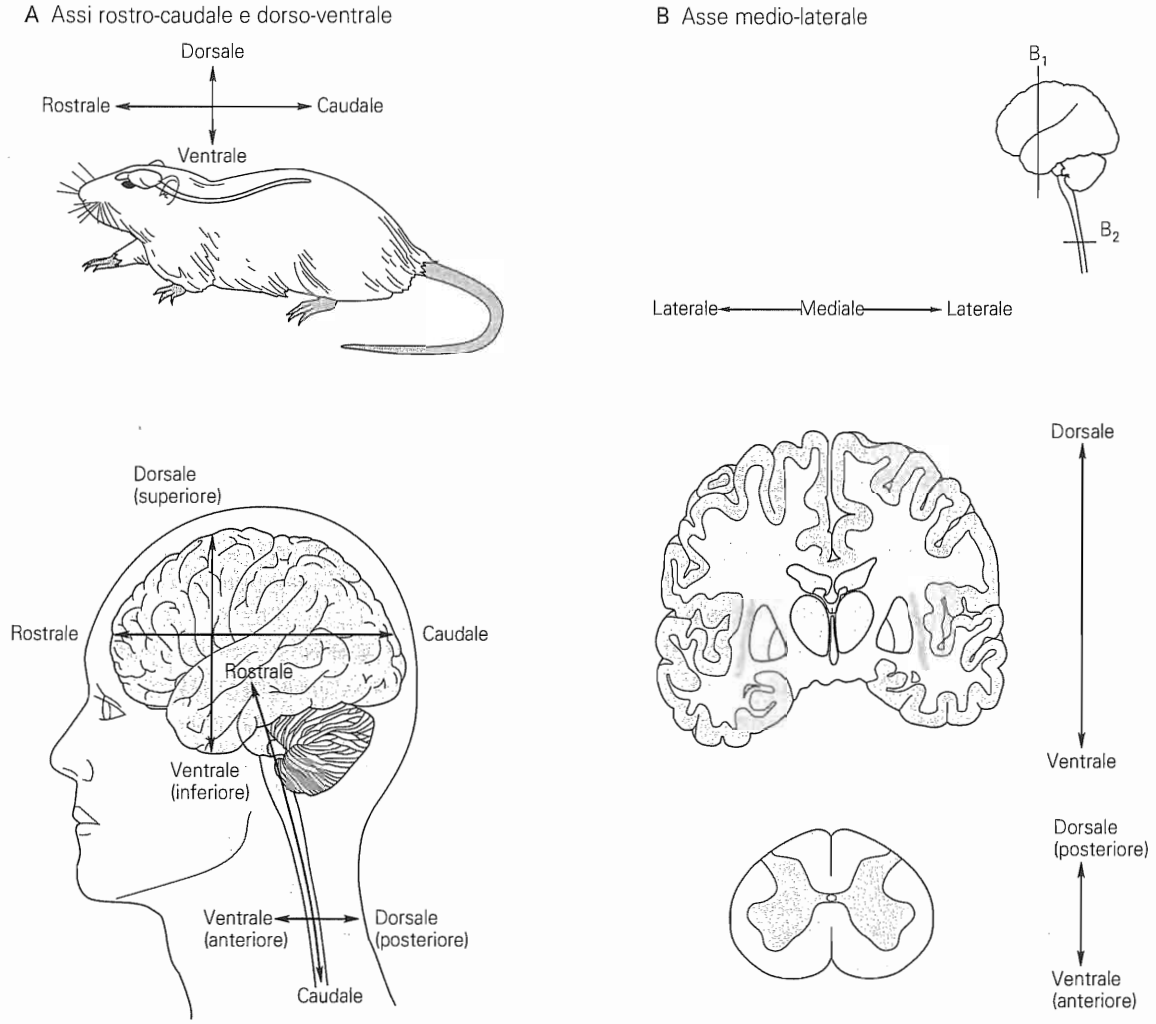


Figura 17.3 Il sistema nervoso centrale, che è composto dal cervello e dal midollo spinale, è organizzato secondo tre assi principali. (Modificata, da Martin, 1996.)
A. *Rostrale* vuol dire verso il naso e *caudale* verso la coda. *Dorsale* indica verso la schiena dell'animale e *ventrale* verso l'addome. Nei mammiferi inferiori l'orientamento di questi due assi resta invariato dal periodo dello sviluppo fino all'età adulta. Nell'Uomo e negli altri primati superiori l'asse longitudinale si flette di circa 110° a livello del tronco dell'encefalo. Per effetto di questa curvatura i termini che indicano la posizione vengono usati in modo diverso a seconda che la regione del sistema nervoso centrale dell'adulto sia disposta al di sotto o al di sopra della curvatura. Al di sotto di questa, nel midollo spinale, rostrale vuol dire verso il capo; caudale vuol dire verso il coccige (che è la parte terminale della colonna vertebrale); ventrale (anteriore) significa verso l'addome; e dorsale (posteriore) indica verso la schiena. Al di sopra della curvatura rostrale indica verso il naso; caudale vuol dire verso la parte posteriore del capo; ventrale indica verso la mandibola; e dorsale significa verso il vertice del capo. Il termine *superiore* viene spesso usato come sinonimo di dorsale ed il termine *inferiore* come sinonimo di ventrale.
B. *Mediale* vuol dire verso la parte mediana del cervello e *laterale* verso la parte laterale.
C. Quando il cervello viene sezionato per scopi di studio, in generale le sezioni vengono fatte in uno dei seguenti tre piani fondamentali: orizzontale, coronale o sagittale.

 ISBN 88-408-1256-3

sua parte dorsale contiene formazioni implicate nella respirazione, nel gusto e nel sonno.

Il mesencefalo

Il mesencefalo, che è la regione più piccola del tronco dell'encefalo, è disposto rostralmente al ponte. Neuroni del mesencefalo stabiliscono importanti connessioni fra componenti dei sistemi motori, quali, in particolare, il cervelletto, i nuclei della base e gli emisferi cerebrali. Per esempio, la substantia nigra, che è un particolare nucleo del mesencefalo, fornisce un'importante afferenza ad una parte dei nuclei della base implicati nella regolazione dei movimenti volontari. La substantia nigra è oggetto di un notevole interesse, sia nel campo clinico che in quello sperimentale, in quanto i suoi neuroni dopaminergici risultano patologicamente alterati nel morbo di Parkinson e ciò provoca l'insorgenza dei gravi disturbi motori che caratterizzano questa malattia (Capitolo 43). Il mesencefalo contiene anche formazioni appartenenti ai sistemi uditivo e visivo. Infine, numerose regioni del mesencefalo sono connesse con i muscoli oculari estrinseci e danno origine alle principali vie di controllo dei movimenti oculari.

Il cervelletto

Il cervelletto, che è disposto dorsalmente al ponte, contiene di gran lunga il più elevato numero di neuroni di tutte le suddivisioni cerebrali, compresi gli emisferi cerebrali. Nonostante ciò, esso contiene relativamente pochi tipi di neuroni e, di conseguenza, i suoi circuiti sono ben noti.

La superficie, o corteccia, del cervelletto viene suddivisa in lobi sulla base della presenza di particolari fissure. Il cervelletto riceve afferenze somatosensitive dal midollo spinale, informazioni motorie dalla corteccia cerebrale e informazioni concernenti il senso dell'equilibrio dagli organi vestibolari dell'orecchio interno. Esso è importante per il mantenimento della postura, per la coordinazione dei movimenti del capo e degli occhi ed è implicato nella regolazione fine del movimento e nell'apprendimento delle abilità motorie. In passato il cervelletto è stato considerato come una struttura puramente motoria, ma recenti studi di visualizzazione funzionale del cervello dell'Uomo hanno dimostrato che esso è implicato anche nel linguaggio ed in altre funzioni cognitive. Alla base di queste sue competenze funzionali sta una cospicua afferenza ai nuclei pontini proveniente da particolari aree associative del neocortex.

Il diencefalo

Il diencefalo presenta due suddivisioni principali: il talamo e l'ipotalamo. Il *talamo* costituisce una stazione di ritrasmissione essenziale delle informazioni sensoriali (a parte quelle olfattive) che provengono dai recettori periferici alle regioni degli emisferi cerebrali deputate all'analisi delle informazioni sensoriali. Si riteneva in passato che il talamo fungesse solamente da stazione di ritrasmissione delle informazioni sensoriali dirette al neocortex, ma è stato recentemente dimostrato in modo conclusivo che esso svolge anche una funzione di filtro ed un ruolo modulatorio per le informazioni sensoriali che ritrasmette. In altri termini, il talamo determina se le informazioni sensoriali debbano raggiungere il livello di coscienza a livello del neocortex. Il talamo prende parte ai processi di integrazione delle informazioni motorie provenienti dal cervelletto e dai nuclei della base e ritrasmette queste informazioni alle regioni degli emisferi cerebrali implicate nel movimento. Il diencefalo contiene anche regioni che, al pari della formazione reticolare, si ritiene influenzino i livelli di attenzione e di coscienza.

L'*ipotalamo* è disposto ventralmente rispetto al talamo e regola numerose forme di comportamento che sono essenziali per l'omeostasi e la riproduzione. Per esempio, esso controlla svariate funzioni corporee, quali l'accrescimento, l'assunzione di cibo e di liquidi ed il comportamento materno regolando la secrezione di ormoni da parte dell'ipofisi. L'ipotalamo influenza il comportamento anche attraverso le cospicue connessioni afferenti ed efferenti che esso intrattiene praticamente con tutte le regioni del sistema nervoso centrale. L'ipotalamo è una componente essenziale del sistema motivazionale del cervello, in quanto è implicato nell'avvio e nel mantenimento di quelle forme di comportamento attraverso le quali l'organismo trova soddisfazione alle proprie esigenze. Una parte dell'ipotalamo, il nucleo soprachiasmatico, regola i ritmi circadiani, cioè quei comportamenti ciclici che seguono il ciclo giornaliero luce-buio.

Gli emisferi cerebrali

Gli emisferi cerebrali sono la regione più vasta di tutto il sistema nervoso centrale dell'Uomo e comprendono la corteccia cerebrale, la sostanza bianca sottostante e tre formazioni nucleari profonde: i nuclei della base, l'amigdala e la formazione dell'ippocampo. Gli emisferi cerebrali sono implicati in funzioni percettive, motorie e cognitive, come la memoria e le emozioni. I due emisferi sono interconnessi dal corpo calloso, che è un cospicuo fascio di fibre che mette in connessione regioni simmetriche dei due emisferi. Il corpo calloso, che è visibile in corrispondenza della superficie mediale degli emisferi, è la più sviluppata di tutte le commessure, che sono formazioni contenenti fibre che mettono in connessione regioni fondamentalmente simili del lato sinistro e di quello destro del sistema nervoso centrale. L'amigdala è implicata nel comportamento sociale e nell'espressione delle emozioni, l'ippocampo nella memoria ed i nuclei della base nel controllo del movimento fine.

L'organizzazione dei principali sistemi funzionali cerebrali è governata da cinque principi

Il sistema nervoso centrale è costituito da numerosi sistemi funzionali distinti. Per esempio, esistono sistemi distinti per ogni modalità sensoriale (tatto, visione, udito, gusto, olfatto) e per l'attività motoria.

Ogni sistema funzionale comprende strutture di varie regioni cerebrali che eseguono diversi tipi di analisi delle informazioni

I sistemi neuronali di parecchi sistemi funzionali sono localizzati nelle medesime strutture cerebrali. In certi sistemi sensoriali, per esempio, i recettori periferici proiettano ad una o più regioni del midollo spinale, del tronco dell'encefalo e del talamo. Il talamo proietta alle cortecce sensoriali primarie, che a loro volta proiettano ad altre regioni della corteccia cerebrale. Di conseguenza, una particolare struttura può contenere componenti di parecchi sistemi funzionali.

Per la loro organizzazione di tipo seriale le componenti di un sistema funzionale vengono spesso dette stazioni di ritrasmissione. Tuttavia, il termine *stazione di ritrasmissione* è fuorviante in quanto esso indica il passaggio di informazioni senza alcuna modifica. Di fatto, le informazioni vengono trasformate ad ogni stazione di ritrasmissione e l'uscita di ogni livello di un sistema funzionale è raramente uguale al suo ingresso. Ad ogni livello del sistema le informazioni possono essere amplificate o attenuate a seconda, per esempio, del livello di vigilanza dell'animale. Ad ogni livello un singolo neurone riceve di norma afferenze da migliaia di neuroni presinaptici ed è proprio la sommazione di tutte queste influenze che determina l'uscita del neurone diretta al livello successivo.

Sebbene ad ogni livello di elaborazione delle informazioni siano implicati un gran numero di neuroni, in generale questi neuroni appartengono a due classi funzionali distinte: i neuroni principali (o di proiezione) e gli interneuroni. Gli assoni dei neuroni principali ritrasmettono informazioni al livello successivo del sistema. Gli interneuroni possono ricevere afferenze dalle stesse fonti dei neuroni principali, ma stabiliscono contatti solo con cellule locali, implicate nel medesimo livello di elaborazione. Mentre i neuroni principali tendono ad eccitare i neuroni ai quali proiettano, gli interneuroni spesso inibiscono i loro neuroni bersaglio (v. Capitoli 2 e 4).

Le varie componenti dei sistemi funzionali sono connesse da vie anatomicamente distinte

Gli assoni che lasciano una componente di un sistema funzionale si raggruppano fra di loro formando una *via* che proietta alla stazione successiva. In tutti gli individui ogni via è situata approssimativamente nella medesima regione cerebrale. Di conseguenza, all'esame autoptico del cervello si possono osservare numerosi fasci di fibre di dimensioni notevoli e di disposizione caratteristica; molte di queste formazioni sono visibili ad occhio nudo e hanno ricevuto un nome particolare dai neuroanatomici del passato. I tratti piramidali, per esempio, proiettano in modo cospicuo dalla corteccia cerebrale al midollo spinale; un altro robusto fascio di fibre è costituito dal corpo calloso.

La maggior parte delle vie nervose non sono altrettanto sviluppate, ma è stato possibile dimostrarne l'esistenza mediante moderne tecniche neuroanatomiche basate sull'uso di traccianti (v. Scheda 5.1). Anche le vie più piccole sono state identificate nella medesima posizione in tutti gli individui della stessa specie.

Ogni formazione cerebrale proietta ad altre formazioni in maniera ordinata e perciò nel cervello vengono a formarsi una serie di mappe topografiche

Una delle caratteristiche che più colpisce dell'organizzazione dei sistemi sensoriali è costituita dal fatto che la superficie recettoriale periferica, sia essa la retina dell'occhio, la coclea dell'orecchio interno o la superficie cutanea, sono rappresentate in maniera *topografica* a livello delle successive stazioni di elaborazione. Per esempio, gruppi di cellule retiniche vicine proiettano a gruppi di cellule contigue della porzione visiva del talamo, che a loro volta proiettano a regioni contigue della corteccia visiva. Esiste dunque, a livello di ogni stazione sinaptica delle vie visive, una *mappa di natura nervosa*.

Queste mappe codificano non solo la posizione dei recettori ma anche la loro densità, in quanto la densità di innervazione determina la sensibilità agli stimoli sensoriali. Per esempio, la regione centrale della retina, la fovea, presenta la massima densità di recettori e perciò è l'area di maggiore acuità visiva. Di conseguenza, nella corteccia visiva l'area devoluta all'analisi delle informazioni provenienti dalla fovea possiede un'estensione maggiore dell'area di rappresentazione delle parti periferiche della retina, a livello delle quale la densità dei recettori (e l'acuità visiva) è minore.

Nel sistema motorio i neuroni che controllano particolari regioni corporee sono raggruppati insieme e nel complesso formano una mappa motoria, che è particolarmente evidente a livello della corteccia motrice primaria. Nella mappa motoria, al pari di quanto avviene in quelle sensoriali, ogni parte del corpo non è rappresentata in maniera uniforme, in quanto l'estensione della rappresentazione di ogni parte del corpo è in relazione con la densità della sua innervazione e, di conseguenza, con la finezza del controllo dei movimenti che è in grado di eseguire.

 ISBN 88-408-1256-3

I sistemi funzionali sono organizzati in modo gerarchico

Nella maggior parte dei sistemi presenti nel sistema nervoso centrale l'elaborazione delle informazioni è organizzata in maniera gerarchica. Nel sistema visivo, per esempio, ogni neurone del corpo genicolato laterale (del talamo) risponde ad un piccolo punto di luce proiettato in una specifica regione del campo visivo. Gli assoni di parecchi neuroni talamici adiacenti fra di loro convergono su cellule della corteccia visiva primaria, a livello della quale ogni neurone scarica solo quando viene attivato un particolare insieme di neuroni presinaptici. Per esempio, una cellula corticale può scaricare solo quando i neuroni afferenti segnalano la presenza nel campo visivo di una sbarretta di luce con un particolare orientamento.

A loro volta, gruppi di cellule della corteccia visiva primaria convergono su singole cellule della corteccia associativa. Queste cellule rispondono ad informazioni ancora più selettive, come, per esempio, una sbarretta di luce che si muove in una determinata direzione. Le informazioni visive vengono ritrasmesse, sia in modo seriale che in parallelo, attraverso 35 aree, o forse ancora di più, tutte devolute all'elaborazione delle informazioni visive. Nei livelli corticali più avanzati di elaborazione delle informazioni visive i singoli neuroni rispondono ad informazioni notevolmente complesse, come la fisionomia di un viso.

I sistemi funzionali di un lato del cervello controllano la parte contralaterale del corpo

Un'importante caratteristica dell'organizzazione del sistema nervoso centrale, della quale a tutt'oggi non è stata ancora data una spiegazione soddisfacente, è costituita dal fatto che la maggior parte delle vie sono bilaterali e simmetriche e si portano dal lato opposto (contralaterale) del cervello o del midollo spinale. Di conseguenza, le attività sensoriali e motorie di un lato del corpo sono mediate dall'emisfero cerebrale del lato opposto. Perciò, i movimenti della parte sinistra del corpo sono controllati in larga misura da neuroni della corteccia motrice di destra.

Le vie dei diversi sistemi si incrociano a livelli anatomici differenti. Per esempio, il sistema ascendente per il dolore passa al lato opposto già a livello del midollo spinale, subito dopo il suo ingresso nel sistema nervoso centrale. La via per il tatto fine, invece, ascende nel bulbo, a livello del quale forma la prima sinapsi; le fibre di secondo ordine si incrociano e vanno a terminare nel talamo contralaterale. Incrociamenti di questo tipo a livello del tronco dell'encefalo e del midollo spinale vengono detti *decussazioni*.

La corteccia cerebrale è implicata in funzioni cognitive

Mentre molte funzioni vitali sono mediate da regioni del midollo spinale, del tronco dell'encefalo e del diencefalo, la corteccia cerebrale, che è quel sottile strato esterno degli emisferi cerebrali, è responsabile in larga misura della pianificazione e dell'esecuzione delle azioni della vita di ogni giorno. Filogeneticamente, l'Uomo possiede la forma più complessa di corteccia cerebrale e gran parte delle moderne neuroscienze si prefigge proprio lo scopo di studiarne le funzioni e le alterazioni patologiche.

La corteccia cerebrale ha una superficie notevolmente irregolare per la presenza di fissure (*solchi*) che delimitano regioni di forma convessa (*giri*). Non è nota con certezza la ragione di questa irregolarità della sua superficie. È probabile che essa si sia sviluppata nel corso dell'evoluzione per andare incontro all'esigenza di contenere in un volume ridotto un numero sempre crescente di neuroni. Lo spessore della corteccia non varia in modo sostanziale nelle diverse specie animali e si aggira intorno a 2-4 mm. L'area della sua superficie, tuttavia, è considerevolmente più grande nei primati superiori e, in particolare, nell'Uomo. Il numero dei neuroni della corteccia cerebrale è uno dei fattori cruciali che determinano la capacità della corteccia di elaborare informazioni. Come vedremo fra poco, il neocortex è organizzato in strati funzionali. A questo livello le informazioni vengono elaborate *attraverso* gli strati, da aggregati di neuroni interconnessi fra di loro detti *colonne* o *moduli* (v. Capitolo 23).

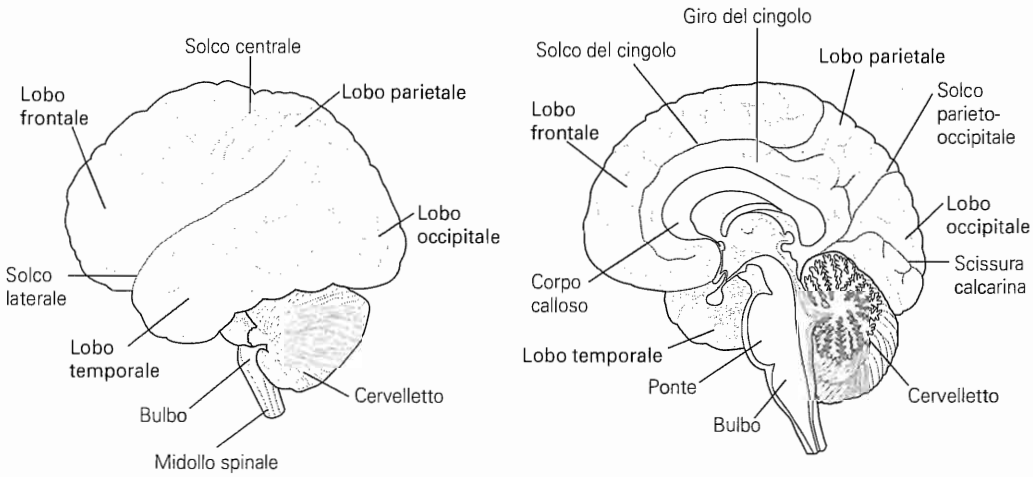


Figura 17.4 Principali lobi della corteccia cerebrale, alcuni cospicui solchi corticali ed altre regioni cerebrali in una veduta laterale (a sinistra) ed una mediale (a destra) del cervello dell'Uomo. (Modificata, da Martin, 1989.)

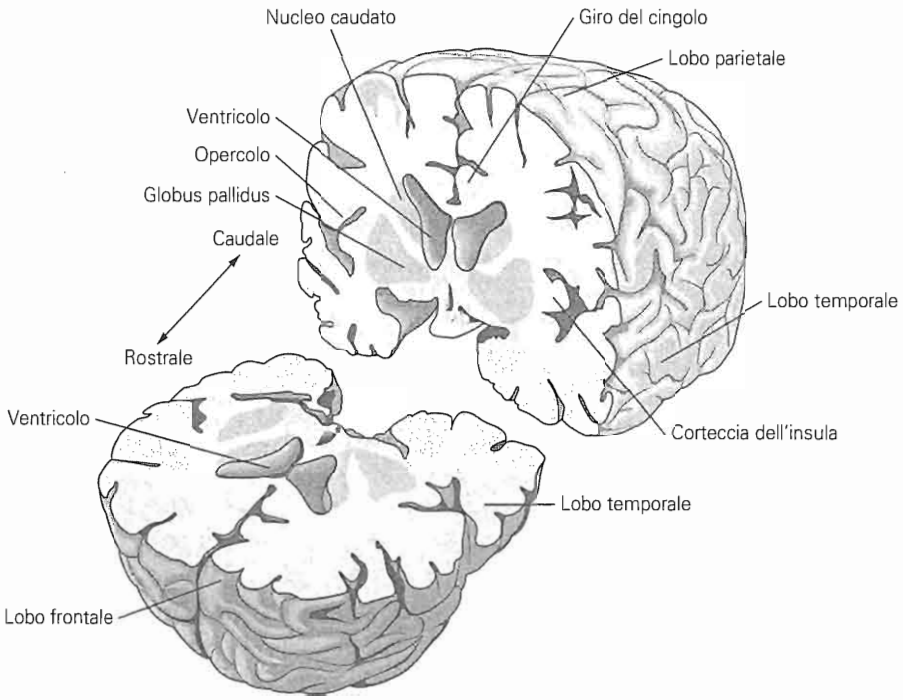


Figura 17.5 Alcune formazioni degli emisferi cerebrali non sono visibili dalla superficie cerebrale. Per esempio, i nuclei della base (nucleo caudato e globus pallidus) e la corteccia dell'insula sono visibili solo dopo aver sezionato il cervello. Le ampie cavità presenti all'interno del cervello, dette *ventricoli*, sono piene di liquido cerebrospinale. (Modificata, da England e Wakely, 1991.)

Un aumento dell'area della superficie corticale si traduce in un aumento del numero dei moduli e perciò determina una maggiore capacità di elaborare informazioni.

La corteccia cerebrale viene suddivisa anatomicamente in quattro lobi

La corteccia cerebrale viene suddivisa in quattro lobi principali che, dal nome delle ossa craniche sovrastanti, sono stati denominati lobi frontale, parietale, temporale ed occipitale (Figure 17.4 e 17.5). Ogni lobo comprende numerose regioni funzionalmente distinte. Il lobo temporale, per esempio, contiene regioni distinte che sono implicate in funzioni uditive, visive o mnemoniche. Due altre formazioni della corteccia cerebrale sono la corteccia del cingolo, che circonda la superficie dorsale del corpo calloso, e la corteccia dell'insula, che non è visibile dalla superficie cerebrale per lo sviluppo dei lobi frontale, parietale e temporale che la ricoprono. (La parte di corteccia cerebrale che sovrasta e nasconde l'insula all'interno del solco laterale viene detta opercolo.)

I quattro lobi sono delimitati in modo ben evidente da alcuni solchi particolarmente pronunciati che nel cervello dell'Uomo occupano una posizione relativamente costante. Uno dei solchi più evidenti della corteccia cerebrale è il solco laterale o scissura di Silvio, che separa il lobo temporale dai lobi frontale e parietale. La corteccia dell'insula forma il confine mediale del solco laterale. Un altro solco rilevante, il solco centrale, decorre in senso mediale e laterale lungo la superficie dorsale degli emisferi e separa i lobi frontale e parietale (figura 17.4).

Pierre Paul Broca, fu il primo a richiamare l'attenzione sulla continuità delle regioni mediali degli emisferi cerebrali, a livello delle quali, parti dei lobi frontale, parietale e temporale circondano e delimitano i ventricoli cerebrali pieni di liquor. Broca denominò questa regione lobo limbico (dal latino *limbus*, margine). Il lobo limbico non viene più considerato una delle suddivisioni principali della corteccia cerebrale, mentre la corteccia del cingolo, che circonda il corpo calloso (Figura 17.4), viene considerata attualmente, al pari della corteccia dell'insula, una suddivisione distinta del neocortex.

La corteccia cerebrale presenta regioni funzionalmente distinte

Molte aree della corteccia cerebrale sono implicate principalmente nell'elaborazione di informazioni sensoriali o nell'emissione di comandi motori. Inoltre, ogni area devoluta ad una particolare modalità sensoriale o ad una specifica funzione motoria comprende più regioni specializzate che svolgono ruoli diversi nell'elaborazione delle informazioni. Queste aree vengono dette aree sensoriali o motorie primarie, secondarie o terziarie, a seconda del loro grado di prossimità funzionale rispetto alla periferia sensoriale e alle vie motrici. Per esempio, la corteccia motrice primaria media i movimenti volontari degli arti e del tronco e viene detta *primaria* perché contiene i neuroni che proiettano direttamente al midollo spinale ed attivano i motoneuroni somatici. Le aree sensoriali primarie ricevono la maggior parte delle informazioni direttamente dal talamo e solo poche stazioni sinaptiche sono interposte fra il talamo ed i recettori periferici.

La corteccia visiva primaria è situata nella parte caudale del lobo occipitale ed occupa principalmente l'area della scissura calcarina (Figura 17.4). La corteccia uditiva primaria si trova nel lobo temporale, e corrisponde ad alcuni giri (giri di Heschl) disposti in corrispondenza del

 ISBN 88-408-1256-3

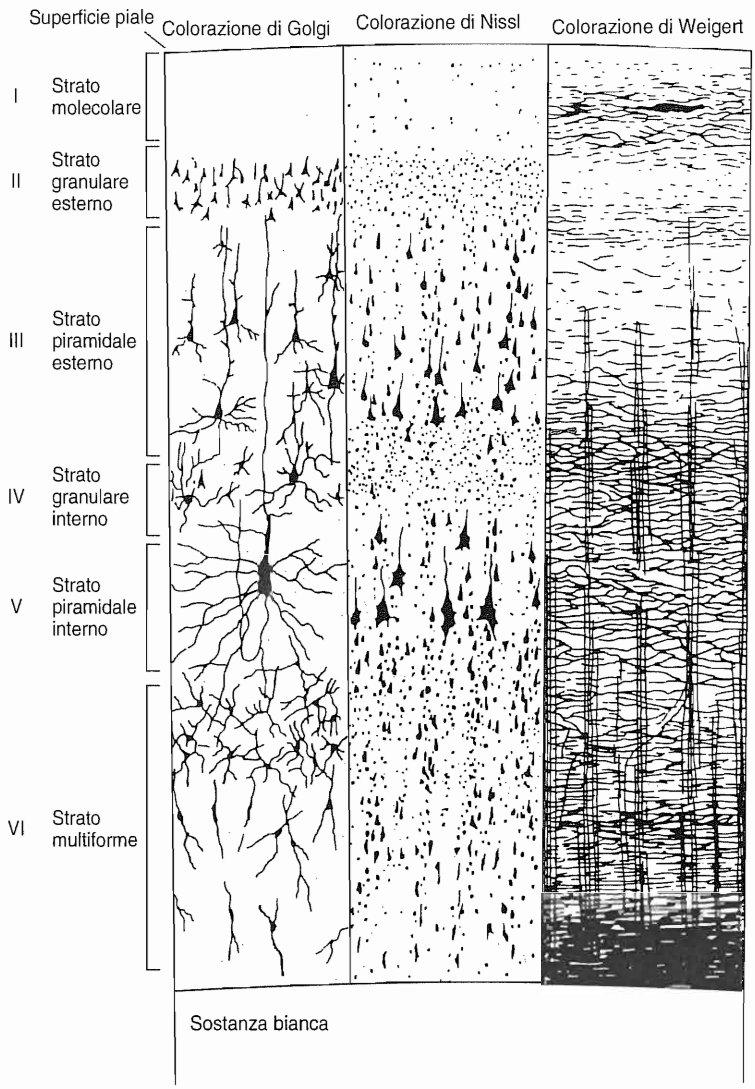


Figura 17.6 I neuroni della corteccia cerebrale sono disposti in strati distinti. A seconda delle tecniche di colorazione utilizzate si mettono in evidenza caratteristiche morfologiche differenti della corteccia cerebrale. La colorazione di Golgi mette in evidenza i somi dei neuroni e l'albero dendritico. Il metodo di Nissl permette di visualizzare i somi cellulari e le regioni prossimali dei dendriti. La colorazione di Weigert per le fibre mieliniche permette di documentare la distribuzione dei rami assonali. (Da Heimer, 1994.)

solco laterale. La corteccia somatosensitiva primaria è situata nella parte caudale del solco centrale, a livello del giro postcentrale del lobo parietale.

Ogni area sensoriale primaria ritrasmette informazioni ad un'area adiacente di ordine superiore (o area associativa unimodale), che elabora ulteriormente le informazioni di una sola modalità sensoriale. Ogni area di ordine superiore invia le proiezioni ad una delle tre principali aree associative multimodali, che integrano le informazioni provenienti da due o più modalità sensoriali e le coordinano in un piano d'azione (v. Capitolo 19).

La corteccia motrice primaria, situata rostralmente al solco centrale, è connessa direttamente con i sistemi motori del midollo spinale. Le sue cellule influenzano i neuroni del corno ventrale del midollo spinale, che generano i movimenti muscolari. Mentre le aree sensoriali primarie della corteccia sono la sede corticale *iniziale* di elaborazione delle informazioni sensoriali, la corteccia motrice primaria è la sede corticale *finale* di elaborazione dei comandi motori. Le aree motorie di ordine superiore, situate nel lobo frontale, rostralmente alla corteccia motrice primaria, elaborano i programmi del movimento, che poi vengono ritrasmetti alla corteccia motrice primaria per la loro esecuzione finale.

La corteccia cerebrale è organizzata in strati

La corteccia cerebrale è organizzata in strati di cellule. Il numero di strati ed i particolari della loro organizzazione funzionale sono diversi a seconda dell'area corticale. Le regioni più tipiche del neocortex contengono sei strati che vengono numerati progressivamente, a partire dalla superficie esterna (pia madre) della corteccia in direzione della sostanza bianca (Figura 17.6).

Il I strato è privo di cellule e viene denominato *strato molecolare*. Contiene dendriti delle cellule degli strati più profondi ed assoni di passaggio o che stabiliscono connessioni in questo strato.

Il II strato è costituito prevalentemente da cellule di forma sferica dette cellule granulari e perciò viene denominato *strato granulare esterno*.

Il III strato contiene diversi tipi di cellule, molte delle quali sono di forma piramidale; i neuroni situati nella parte più profonda del III strato, in generale, sono più grandi di quelli disposti più superficialmente. Questo strato viene denominato *strato piramidale esterno*.

Il IV strato, al pari del II, è costituito principalmente da cellule granulari e viene denominato *strato granulare interno*.

Il V strato, detto *strato piramidale interno*, contiene soprattutto cellule di forma piramidale che, in generale, sono più grandi di quelle del III strato.

Il VI strato è occupato da neuroni di forma eterogenea e perciò è stato denominato *strato polimorfico o multiforme*. È contiguo con la sostanza bianca e forma il margine profondo della corteccia; è attraversato da assoni che raggiungono la corteccia o che la lasciano.

Sebbene ogni strato della corteccia cerebrale venga definito principalmente sulla base della presenza o della mancanza dei somi dei neuroni, al suo interno sono presenti altri elementi. Infatti, gli strati I-III contengono i dendriti apicali dei neuroni che hanno i loro somi nel V e nel VI strato, mentre il V e il VI strato contengono i dendriti basali dei neuroni i cui somi si trovano nel III e nel IV strato. Il profilo delle afferenze ad un particolare neurone corticale dipende in misura maggiore dalla distribuzione dei suoi dendriti piuttosto che dalla sede del suo soma.

Non tutte le regioni corticali presentano la stessa organizzazione laminare. Per esempio, il giro precentrale, che costituisce la corteccia motrice primaria, è essenzialmente privo dello strato granulare interno (IV strato) e pertanto viene indicato con il termine di corteccia agranulare. Al contrario, la regione della corteccia occipitale che costituisce la corteccia visiva primaria ha un IV strato molto sviluppato che in generale viene suddiviso ulteriormente in almeno tre sottostrati (Figura 17.7). Queste due aree corticali sono fra le aree più facili da identificare nei preparati istologici.

La presenza di un IV strato più o meno sviluppato dipende dalle connessioni con il talamo. Il IV strato è il principale bersaglio delle informazioni sensoriali provenienti dal talamo. Negli animali che, come l'Uomo, possiedono un sistema visivo molto sviluppato, il corpo genicolato laterale fornisce una cospicua afferenza, notevolmente organizzata, al IV strato della corteccia visiva primaria. La corteccia motrice, al contrario, è principalmente una regione corticale di uscita e perciò riceve modeste informazioni sensoriali direttamente dal talamo.

I caratteri distintivi dell'organizzazione laminare della corteccia visiva e di quella motrice non sono tipici di tutta la superficie corticale. Tuttavia, i primi ricercatori che hanno studiato la corteccia cerebrale, come Korbinian Brodmann, hanno utilizzato i criteri dello sviluppo relativo degli strati disposti al di sopra e al di sotto del IV strato o caratteristiche quali la dimensione e la densità cellulare per definire i confini fra le varie aree corticali. Sulla base di questi criteri, nel 1909 Brodmann suddivise la corteccia cerebrale in 47 aree citoarchitettoniche (Figura 17.7).

Sebbene la suddivisione di Brodmann coincida in parte con le più recenti suddivisioni funzionali del neocortex, bisogna sottolineare che il metodo citoarchitettonico da solo non è in grado di mettere in risalto i dettagli e la varietà di funzioni di tutte le regioni della corteccia cerebrale. Per esempio, Brodmann identificò nella Scimmia cinque regioni (aree 17-21) implicate in funzioni visive, mentre sulla base dei moderni metodi neuroanatomici che studiano le connessioni corticali, e di indagini elettrofisiologiche, a livello delle regioni studiate da Brodmann sono state identificate più di 35 regioni corticali funzionalmente distinte.

Ogni strato possiede le proprie vie di ingresso e uscita

Qual è il significato funzionale dell'organizzazione in strati della corteccia cerebrale? Il neocortex riceve afferenze dal talamo, bilateralmente da altre parti della corteccia e da varie altre zone del sistema nervoso. Anche le efferenze del neocortex sono dirette a parecchie regioni cerebrali, quali altre aree del neocortex di entrambi gli emisferi, i nuclei della base, il talamo, i nuclei pontini ed il midollo spinale. I segnali afferenti che raggiungono il neocortex vengono analizzati in modo diverso a seconda della loro origine e natura ed anche i diversi segnali efferenti prendono origine da popolazioni distinte di neuroni. La disposizione in strati dei neuroni corticali costituisce un efficiente mezzo di organizzazione delle relazioni di ingresso-uscita dei neuroni del neocortex (Figura 17.8).

A livello del neocortex le informazioni vengono ritrasmesse in modo seriale da un centro di elaborazione ad un altro. Nel sistema visivo, per esempio, le connessioni fra corteccia visiva primaria ed aree visive secondarie e terziarie, dette connessioni associative o connessioni anterograde (a *feed-forward*), prendono origine principalmente da cellule del III strato e terminano prevalentemente nel IV strato. Anche le connessioni retrograde (a *feed-back*) che dai livelli di elaborazione corticale più avanzati si portano ai primi livelli corticali sono caratteristiche, in quanto prendono origine da cellule del V e del VI strato e terminano a livello degli strati I-II e del VI strato (Figura 17.9).

Nella corteccia cerebrale si distinguono due principali tipi di cellule: i neuroni di proiezione e gli interneuroni

I neuroni della corteccia cerebrale differiscono fra di loro per forma e dimensioni. Raphael Lorente de Nó, un allievo di Santiago Ramón y Cajal, utilizzando il metodo di Golgi riuscì ad identificare più di 40 tipi di neuroni corticali basandosi esclusivamente sulla distribuzione dei dendriti e degli assoni. In generale, i neuroni della corteccia cerebrale, al pari di quelli delle altre strutture nervose, possono essere distinti in due grandi gruppi: i neuroni di proiezione e gli interneuroni locali. I *neuroni di proiezione* hanno in generale i somi di forma piramidale (Figura 17.10). Sono situati prevalentemente nel III, V e VI strato ed utilizzano come neurotrasmettitore primario l'aminoacido glutammato. Gli *interneuroni locali* utilizzano il neurotrasmettitore inibitorio acido γ-aminobutirrico

 ISBN 88-408-1256-3

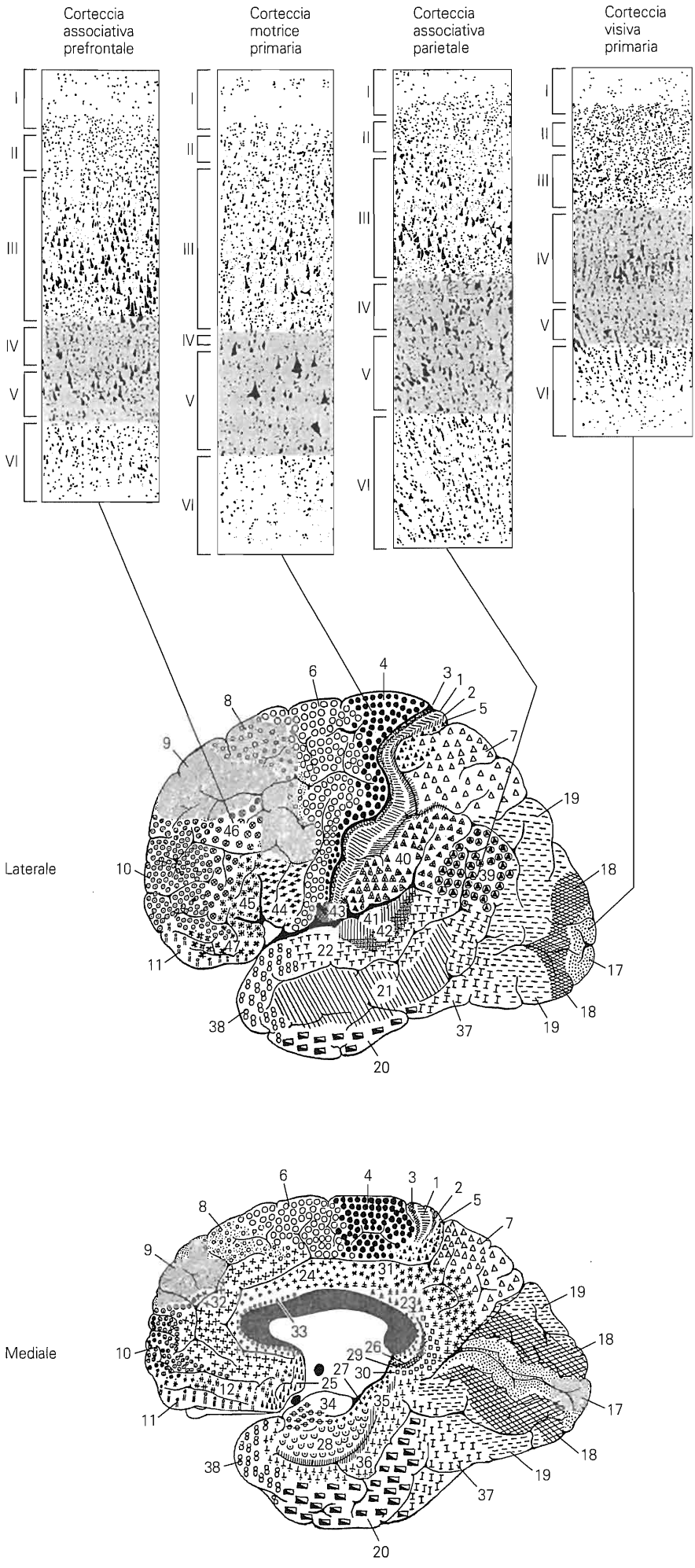


Figura 17.7 Il grado di sviluppo degli strati della corteccia cerebrale varia da una regione all'altra. Le cortecce sensoriali, come la corteccia visiva primaria, tendono ad avere uno strato granulare interno particolarmente cospicuo. Le cortecce motorie, come la corteccia motrice primaria, hanno il IV strato molto sottile, mentre hanno ben sviluppati gli strati di uscita, come il V strato. Queste differenze hanno indotto Brodmann ed altri studiosi che hanno operato a cavallo fra il diciannovesimo e il ventesimo secolo a suddividere il cervello in diverse regioni citoarchitettoniche. La suddivisione di Brodmann della corteccia cerebrale dell'Uomo (1909), riprodotta nella parte inferiore della figura, è diventata una delle suddivisioni più classiche sebbene fosse basata sui dati ottenuti da un solo cervello. (Da Martin, 1996.)

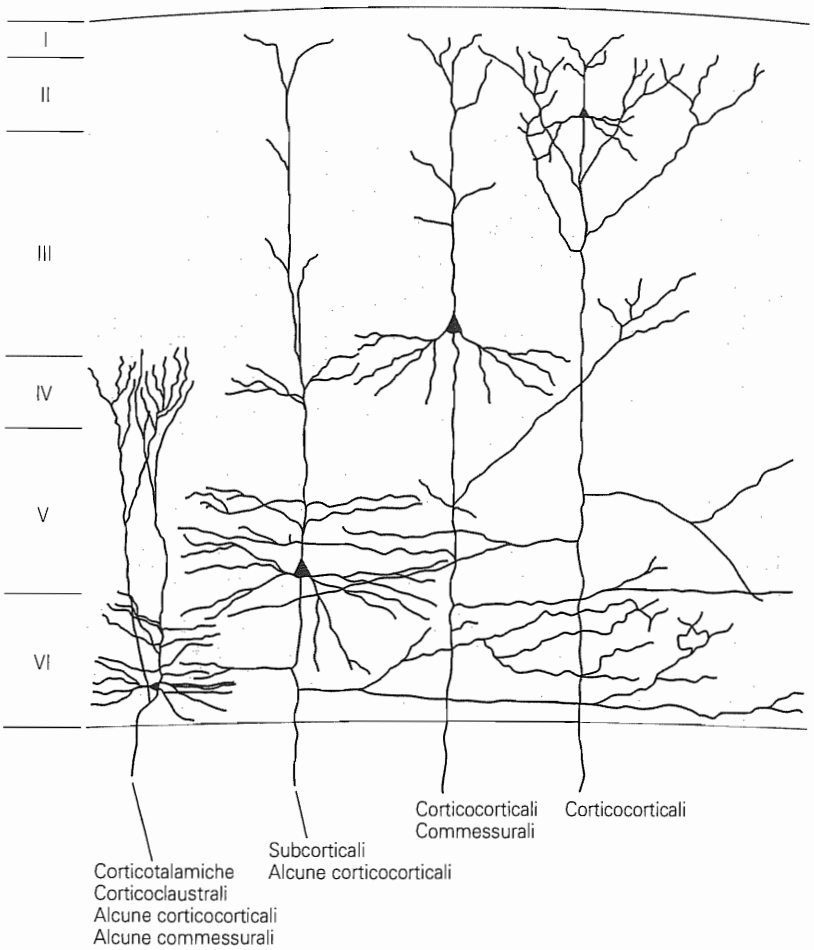


Figura 17.8 Neuroni di strati diversi del neocortex proiettano a regioni diverse del sistema nervoso centrale. Le proiezioni verso altre regioni del neocortex, le cosiddette connessioni associative corticocorticali, prendono origine principalmente dal II e dal III strato. Le proiezioni verso regioni sottocorticali originano prevalentemente dal V e dal VI strato. (Da Jones, 1986.)

(GABA), costituiscono circa il 20-25% dei neuroni del neocortex e sono situati in tutti gli strati.

Sulla base delle loro connessioni e dei co-trasmettitori che contengono è stato possibile distinguere diversi tipi di interneuroni GABAergici (Figura 17.11). Alcuni possiedono assoni che terminano a livello dei corpi cellulari dei neuroni bersaglio e sono stati denominati *cellule a canestro*. Altri hanno assoni che terminano esclusivamente a livello degli assoni delle cellule bersaglio. Nel loro insieme, le terminazioni di questi neuroni GABAergici assumono una forma a candelabro e perciò sono stati denominati *cellule a candelabro*. Alcuni neuroni GABAergici contengono altri peptidi neuroattivi, come la somatostatina, la colecistochinina o peptidi oppiodi. A livello del neocortex è stata identificata anche una popolazione di interneuroni eccitatori, situati prevalentemente nel IV strato. Queste cellule possiedono un plesso dendritico a forma di stella, utilizzano l'aminoacido glutammato come neurotrasmettitore e stabiliscono sinapsi con i neuroni bersaglio in prossimità del soma. Questi interneuroni eccitatori sono il bersaglio primario dell'informazione che dal talamo viene ritrasmessa al neocortex.

I neuroni del neocortex non sono distribuiti solo in strati, ma presentano anche una disposizione a colonne che attraversano i vari strati, anche se l'organizzazione colonnare non risulta particolarmente evidente con le comuni tecniche di preparazione istologica. Una colonna corticale dovrebbe avere la forma di un cilindro del diametro di una frazione di millimetro. I neuroni di una colonna tendono ad avere proprietà di risposta molto simili fra di loro, presumibilmente perché formano una rete locale di elaborazione delle informazioni. Si ritiene che le colonne siano i moduli elementari di analisi del neocortex (v. Capitolo 21).

Come abbiamo visto in precedenza, lo spessore del neocortex è quasi sempre compreso fra i 2-4 mm. In effetti, è stato riscontrato che il numero di neuroni di una colonna, impilati l'uno sull'altro per tutto lo spessore della corteccia, è molto simile nelle varie regioni corticali e nelle varie specie animali. L'unica eccezione è costituita dalla corteccia visiva primaria, che possiede un numero di neuroni che è circa il doppio di quello delle altre regioni corticali. Perciò, ciò che rende diversa la corteccia cerebrale dell'Uomo da quella del Ratto non è lo spessore della corteccia o l'organizzazione delle colonne corticali, ma piuttosto il numero totale di colonne. La notevole espansione dell'area della superficie corticale dell'Uomo ha fatto sì che la corteccia cerebrale possa contenere un numero molto più grande di colonne e ciò costituisce il substrato delle sue maggiori capacità computazionali.

Le regioni cerebrali subcorticali contengono gruppi funzionali di neuroni detti nuclei

Le capacità della corteccia cerebrale di elaborare le informazioni sensoriali, di associarle con stati emozionali, di

 ISBN 88-408-1256-3

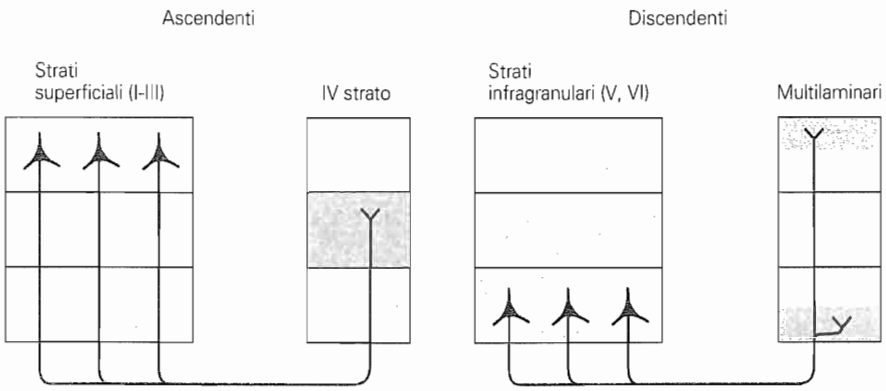


Figura 17.9 Nel neocortex le informazioni vengono elaborate attraverso una serie di stazioni di ritrasmissione a livello delle quali si verifica un progressivo aumento della complessità delle informazioni ritrasmesse. Come si riesce a capire se una particolare area corticale ha un livello gerarchico superiore od inferiore? Questa figura documenta che le proiezioni ascendenti o anterograde (a *feed-forward*) in generale prendono origine dagli strati superficiali della corteccia e terminano invariabilmente a livello del IV strato. Le proiezioni discendenti o a feed-back in generale originano dagli strati profondi e terminano nel I e nel VI strato. (Modificata, da Felleman e Van Essen, 1991.)

Figura 17.10 Microfotografie, della medesima sezione corticale colorata con il metodo di Golgi, eseguite con profondità di fuoco differenti, di un neurone di proiezione (P) e di un interneurone (I) della corteccia somatosensitiva di Scimmia. La cellula piramidale (neurone di Golgi di tipo I) si vede meglio nella microfotografia di sinistra, mentre l'interneurone (neurone di Golgi di tipo II) si vede meglio in quella di destra. (Da Jones e Peters, 1986.)

immagazzinarle in memoria e di iniziare le azioni comportamentali sono modulate da tre strutture situate profondamente all'interno degli emisferi cerebrali: i nuclei della base, la formazione dell'ippocampo e l'amigdala. Le principali formazioni dei nuclei della base sono il nucleo caudato, il putamen ed il globus pallidus (Figura 17.12). I neuroni dei nuclei della base regolano il movimento e sono implicati anche in funzioni di natura cognitiva come l'apprendimento di abilità motorie. Ricevono afferenze da tutte le regioni della corteccia cerebrale, ma inviano proiezioni efferenti, attraverso il talamo, solo alla corteccia frontale.

L'ippocampo e le regioni corticali ad esso associate formano il pavimento del corno temporale del ventricolo laterale. Nel loro insieme, queste formazioni sono responsabili della formazione delle memorie a lungo termine relative alle nostre esperienze giornaliere. Tuttavia, l'ippocampo non è la sede di immagazzinamento perma-

nente delle memorie (v. Capitolo 62). Lesioni dell'ippocampo rendono gli individui incapaci di formare nuove memorie, mentre non hanno effetti significativi sulle memorie già acquisite.

L'amigdala, che è disposta rostralmente all'ippocampo, è implicata nell'analisi del significato emozionale o motivazionale degli stimoli sensoriali e nella coordinazione delle azioni dei vari sistemi cerebrali al fine di permettere agli individui di dare risposte appropriate. L'amigdala riceve afferenze direttamente dai principali sistemi sensoriali e, a sua volta, proietta al neocortex, ai nuclei della base, all'ippocampo e a diverse strutture subcorticali, fra le quali l'ipotalamo. Attraverso le sue proiezioni al tronco dell'encefalo l'amigdala può modulare le componenti somatica e viscerale del sistema nervoso periferico ed in tal modo può coordinare la risposta del corpo a specifiche situazioni. Le risposte ad una situazione di pericolo, quali il senso di paura e le variazioni della frequenza cardiaca e respiratoria, che si manifestano, per esempio, alla vista di un serpente, sono mediate dall'amigdala e dalle sue connessioni.

Nelle sezioni istologiche sottili del tronco dell'encefalo, colorate con uno dei comuni metodi utilizzati per mettere in evidenza i corpi cellulari, questi appaiono raggruppati in aggregati di dimensioni e forme diverse. Questi aggregati di neuroni vengono comunemente detti nuclei (v. il corpo genicolato laterale riprodotto nella Figura 17.13).

La maggior parte dei nuclei non è costituita da popolazioni omogenee di cellule, ma contiene diversi tipi di cellule organizzate in subnuclei, suddivisioni o strati. I neuroni del corpo genicolato laterale del talamo, per esempio, sono aggregati in bande alternate di neuroni più piccoli o più grandi che svolgono funzioni differenti (Figura 17.14). Anche all'interno di un nucleo che sembra omogeneo quando venga esaminato dopo averlo trattato con un metodo aspecifico come quello di Nissl (Figura 17.13) l'uso di altre tecniche di colorazione in grado di evidenziare la struttura dei dendriti (come si ottiene con la tecnica di Golgi) o la composizione chimica dei neuroni (come si fa mediante tecniche istochimiche o immunoistochimiche) svela la sostanziale eterogeneità dei tipi neuronali presenti al suo interno.

Di conseguenza, la definizione dei nuclei del sistema nervoso centrale dipende dal metodo che viene scelto per visualizzare i neuroni. Infatti, la neuroanatomia moderna ha fatto grandi progressi aggiungendo nuovi criteri differenziali per la definizione delle regioni cerebrali e dei diversi tipi di cellule. Un esempio particolarmente eloquente è stato fornito negli anni intorno al 1970 allorquando Bengt Falck e Nils Hillarp misero a punto una tecnica di istofluorescenza per i neurotrasmettitori monoaminergici. Questa tecnica di istofluorescenza ha permesso l'identificazione di aggregati di neuroni serotoninergici, adrenergici e dopaminergici a livello della formazione reticolare, che è una regione del tronco dell'encefalo che deve il suo nome al fatto che ha un aspetto diffuso,

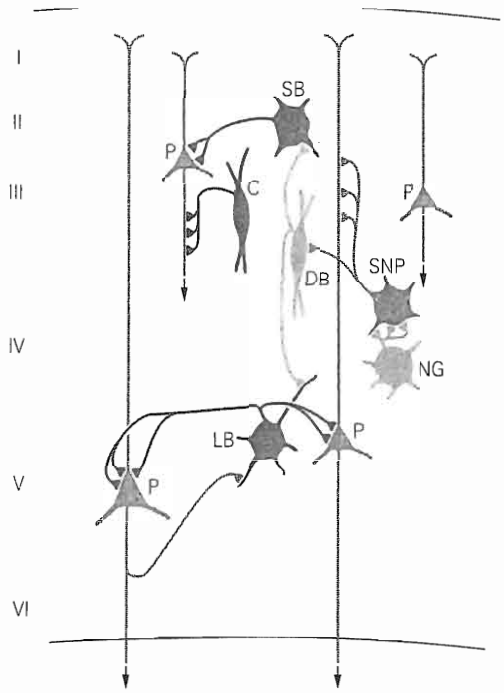


Figura 17.11 Tipi diversi di neuroni sicuramente GABAergici (in grigio scuro) e di neuroni che potrebbero essere GABAergici (in grigio chiaro) stabiliscono connessioni differenti con le cellule piramidali (P) e con le cellule spinose non piramidali (SNP) del neocortex. I neuroni GABAergici comprendono le cellule a candelabro (C), che terminano esclusivamente a livello degli assoni di altri neuroni, e le cellule a canestro grandi e piccole (LB, SB), i cui assoni terminano principalmente a livello del corpo cellulare di altri neuroni. Anche le cellule a doppio bouquet (DB) e quelle nevrogliformi ne potrebbero essere GABAergiche. (Modificata, da Houser e collaboratori, 1986.)

relativamente privo di aggregazioni nucleari. Molte altre potenti tecniche in grado di identificare la composizione chimica o genetica dei neuroni sono state messe a punto negli ultimi due decenni. Per esempio, l'ibridazione *in situ* permette la visualizzazione dei neuroni in base ai geni che essi esprimono.

L'organizzazione cellulare del sistema nervoso centrale sarebbe di importanza funzionale di gran lunga più modesta se essa variasse in misura considerevole da un individuo all'altro. Tuttavia, i tipi di neuroni presenti a livello di un particolare nucleo del sistema nervoso centrale e le connessioni che i suoi neuroni stabiliscono sono il risultato di specifici programmi di sviluppo che regolano i processi di proliferazione cellulare, migrazione e differenziamento e, di conseguenza, sono simili in ogni individuo. Questa regolarità di posizione e di composizione dei nuclei del sistema nervoso centrale fornisce supporto al convincimento che la sede dei neuroni, le loro relazioni con altri neuroni all'interno di un nucleo e la distribuzione tridimensionale dei loro assoni e dei loro dendriti all'interno del sistema nervoso sono di importanza cruciale per lo svolgimento delle normali funzioni cerebrali.

 ISBN 88-408-1256-3

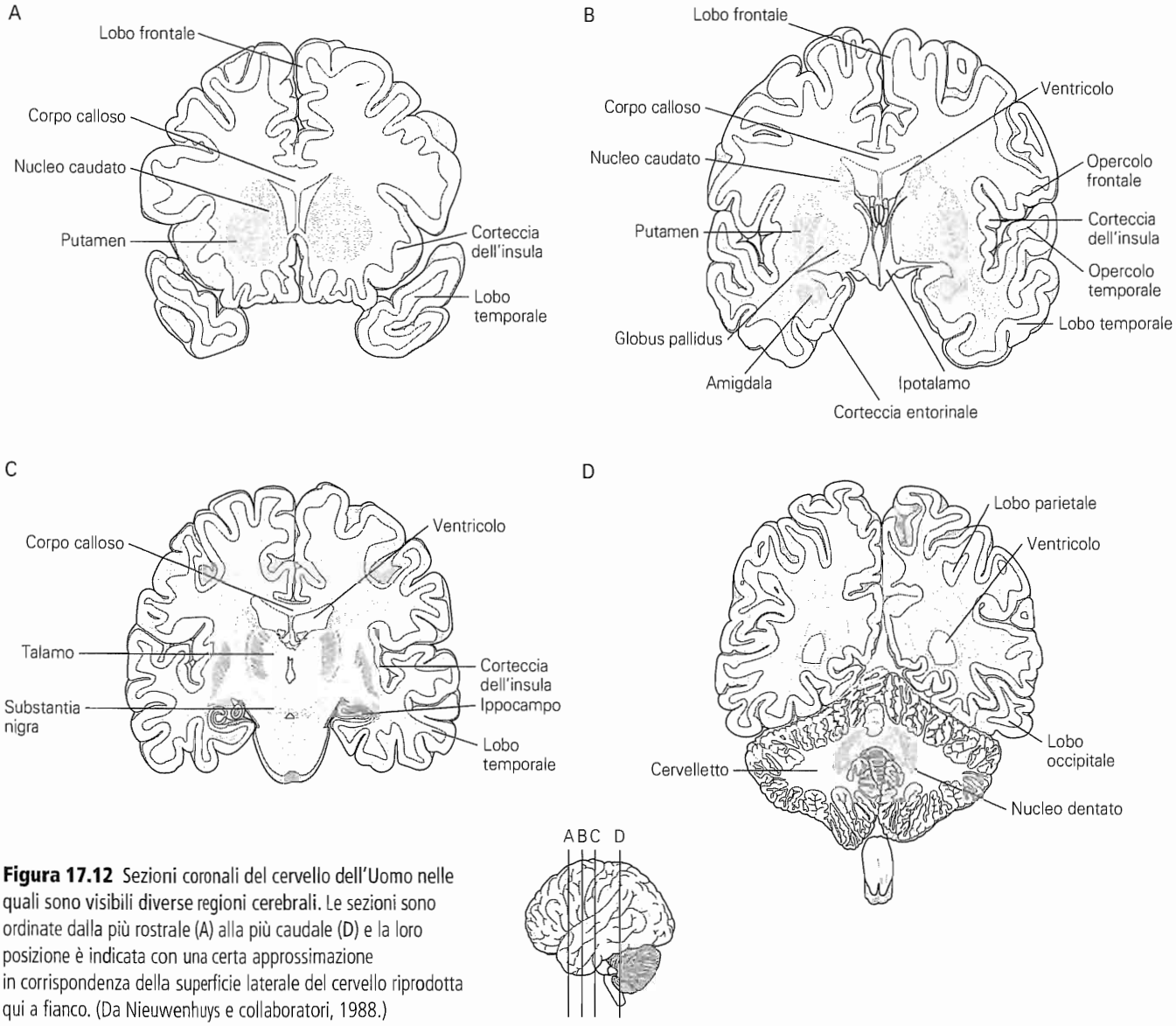


Figura 17.12 Sezioni coronali del cervello dell'Uomo nelle quali sono visibili diverse regioni cerebrali. Le sezioni sono ordinate dalla più rostrale (A) alla più caudale (D) e la loro posizione è indicata con una certa approssimazione in corrispondenza della superficie laterale del cervello riprodotta qui a fianco. (Da Nieuwenhuys e collaboratori, 1988.)

La motivazione, le emozioni e la memoria vengono influenzati da sistemi modulatori cerebrali

Alcune aree del cervello non sono né puramente sensoriali né puramente motorie, ma svolgono invece funzioni modulatorie. Questi sistemi modulatori sono pur tuttavia componenti essenziali dei circuiti neuronali implicati in comportamenti complessi. I comportamenti complessi sono spesso diretti al soddisfacimento di bisogni primari quali la fame, la sete o il sonno. Per esempio, i sistemi sensoriali e modulatori dell'ipotalamo determinano il livello ematico del glucoso. Quando il livello ematico di questa sostanza scende al di sotto di un valore critico, insorge il senso di fame. Per soddisfarlo occorre che per primi entrino in gioco sistemi percettivi e modulatori. Perciò, quando un predatore esamina l'ambiente che lo circonda alla ricerca delle tracce di una preda, siano esse visive, uditive od olfattive, i sistemi modulatori cerebrali indirizzano l'apparato sensoriale sugli stimoli pertinenti per il procacciamento del cibo.

Le basi nervose dello stato di vigilanza e dell'attenzione selettiva non sono state ancora definite in modo approfondito. Tuttavia, è a tutt'oggi noto che diversi sistemi modulatori del tronco dell'encefalo sono implicati in queste funzioni. Piccoli gruppi di neuroni modulatori del tronco dell'encefalo contengono noradrenalina e serotonina ed è stato documentato che questi neurotrasmettitori regolano il livello generale dello stato di vigilanza degli animali per il tramite delle loro influenze modulatorie su strutture del proencefalo. Un altro gruppo di neuroni modulatori implicati nello stato di vigilanza o nell'attenzione è il nucleo basale di Meynert, situato al di sotto dei nuclei della base, a livello del proencefalo basale del telencefalo. Neuroni colinergici del nucleo basale stabiliscono connessioni con praticamente tutte le regioni del neocortex, a livello delle quali sono implicati nei meccanismi attenzionali che affinano i processi cognitivi e percettivi.

Se un predatore trova una potenziale preda, una serie di strutture corticali e sottocorticali determinano se essa è commestibile o meno. Una volta riconosciuta la preda come sorgente di cibo, altri sistemi corticali e sottocorti-

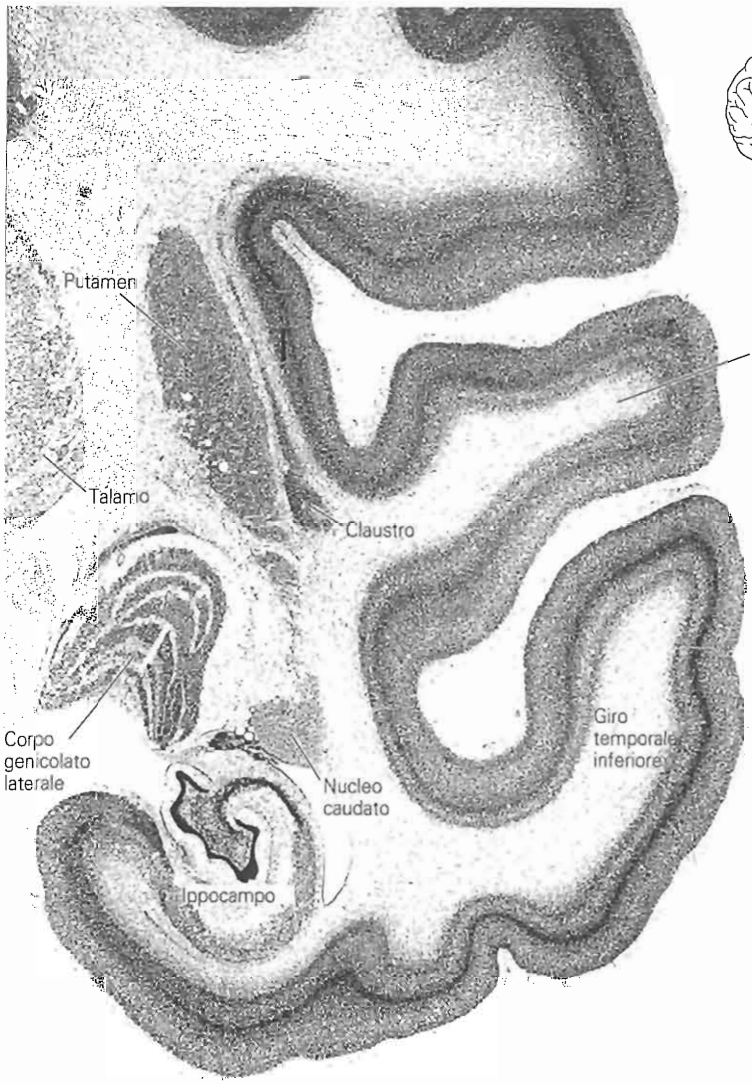


Figura 17.13 Sezione coronale dell'emisfero destro del cervello di un macaco nella quale si riconoscono diversi nuclei. La colorazione di Nissl marca i corpi cellulari dei neuroni e delle cellule gliali e fa assumere un aspetto granuloso scuro alla maggior parte della sezione. In questa microfotografia a piccolo ingrandimento è molto difficile distinguere i corpi cellulari dei singoli neuroni. Sono invece visibili parecchi nuclei. Il corpo genicolato laterale del talamo appare suddiviso in più strati. Altre disposizioni neuronali a strati sono distinguibili nell'ippocampo e nel neocortex del lobo temporale. Altri nuclei appaiono invece più omogenei, come il nucleo caudato, il putamen ed il claustro. Le regioni di colore bianco interposte fra quelle contenenti i neuroni marcati formano la sostanza bianca, a livello della quale decorrono gli assoni dei neuroni che mettono in connessione regioni cerebrali diverse e che non vengono marcati con questo metodo di colorazione.

cali innescano l'avvio di un programma volontario completo per portare l'animale in contatto con la preda, catturarla, portarla alla bocca, masticarla e deglutirla.

Infine, l'esperienza del soddisfacimento fisiologico dell'animale per il consumo del cibo rinforza il comportamento che aveva condotto con esito positivo alla cattura della preda. Questi aspetti del comportamento in rapporto con la ricompensa sono mediati da sistemi modulatori composti da neuroni dopaminergici del tronco dell'encefalo. La potenza di questi sistemi è stata dimostrata mediante esperimenti condotti su ratti. Quando questi animali potevano premere una leva per stimolare elettricamente le regioni cerebrali devolute alla ricompensa, per il tramite di elettrodi impiantati nel loro cervello, essi preferivano l'autostimolazione elettrica cerebrale all'assunzione di cibo ed acqua, all'espressione di comportamenti sessuali e a qualsiasi altro tipo di ricompensa naturale.

I meccanismi attraverso i quali i sistemi modulatori cerebrali implicati nella ricompensa, nell'attenzione e nella motivazione interagiscono con i sistemi sensoriali e motori costituiscono uno degli interrogativi più interessanti che si pongono le neuroscienze, interrogativo che appare di fondamentale importanza per capire come avviene l'apprendimento e l'immagazzinamento delle informazioni in memoria. Questo problema verrà affrontato nei Capitoli 44 e 45.

Il sistema nervoso periferico è distinto da quello centrale anatomicamente ma non funzionalmente

In questo capitolo abbiamo preso in esame schematicamente l'anatomia del sistema nervoso centrale, cioè del cervello e del midollo spinale, ed i sistemi funzionali del sistema nervoso centrale in quanto l'intento di questo libro è quello di fornire una spiegazione dei meccanismi cerebrali che mediano il comportamento. Come vedremo nel prosieguo del libro, tuttavia, il sistema nervoso centrale elabora un flusso continuo di informazioni inerenti l'ambiente in cui l'organismo vive, sia quello esterno al corpo che quello interno ad esso. Tutte queste informazioni vengono fornite dal sistema nervoso periferico, che, sebbene anatomicamente distinto dal sistema nervoso centrale, è ad esso funzionalmente interconnesso.

Il sistema nervoso periferico viene suddiviso in una sezione somatica ed una sezione vegetativa (o autonoma). La *sezione somatica* comprende, fra l'altro, i neuroni

 ISBN 88-408-1256-3

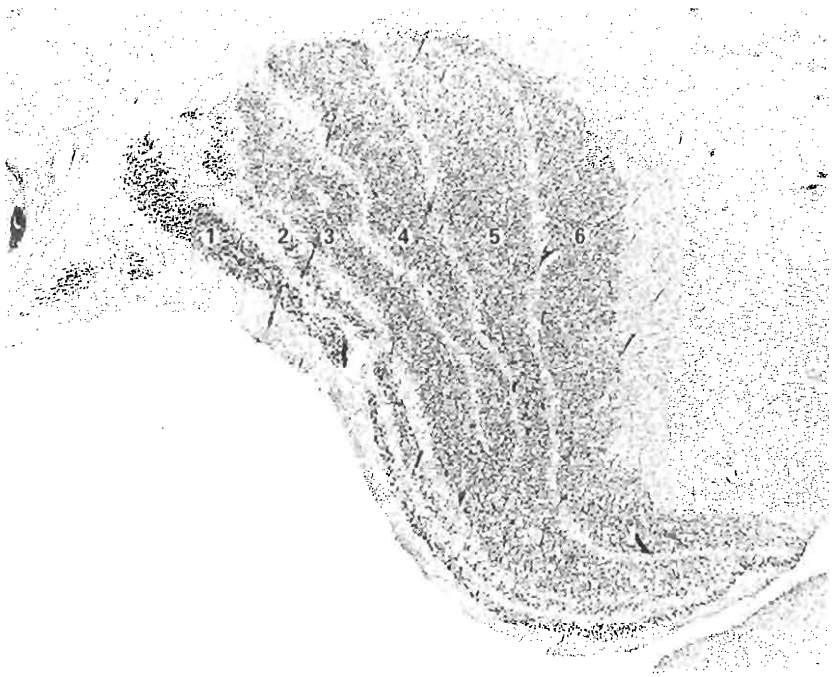


Figura 17.14 La maggior parte dei nuclei non sono costituiti da popolazioni omogenee di cellule. La complessità organizzativa del corpo genicolato laterale può essere apprezzata in questa sezione coronale dell'emisfero destro di un uomo, colorata con il metodo di Nissl. Gli assoni dei neuroni della retina terminano in strati diversi (1-6) di questo nucleo. Gli strati 1 e 2 (magnocellulari) contengono neuroni più grandi di quelli degli strati 3-6 (parvicellulari) e questi due tipi di neuroni svolgono funzioni diverse. Ogni strato contiene sia neuroni di proiezione che interneuroni.

sensitivi che innervano la cute, i muscoli e le articolazioni. I corpi cellulari di questi neuroni si trovano nei gangli delle radici dorsali e nei gangli annessi ai nervi cranici. I recettori che sono in rapporto con le cellule di questi gangli forniscono informazioni al sistema nervoso centrale sulla posizione dei muscoli e degli arti e sul senso di contatto e di pressione che vengono esercitati sulla superficie corporea. Nella Parte V del libro (La percezione) vedremo in quale modo altamente specifico i recettori periferici trasducano i diversi tipi di energia fisica (gli stimoli) in un unico codice utilizzato da tutto il sistema nervoso centrale. Nella Parte VI (Il movimento) vedremo che i recettori periferici dei muscoli e delle articolazioni hanno un ruolo cruciale nella definizione di azioni coerenti che permettono all'organismo di muoversi nel mondo esterno e di sfruttarne le risorse.

La *sezione vegetativa o autonoma* del sistema nervoso periferico media le sensazioni viscerali ed il controllo motorio dei visceri, dei muscoli lisci e delle ghiandole esocrine. Essa è costituita dai sistemi simpatico, parasimpatico ed enterico. Il sistema simpatico prende parte alla risposta del corpo allo stress, mentre quello parasimpatico agisce per conservare le risorse corporee e mantenere l'omeostasi. Il sistema enterico controlla lo stato funzionale della muscolatura liscia dei visceri. L'organizzazione funzionale del sistema nervoso autonomo verrà presa in esame nel Capitolo 49 ed il suo ruolo nelle emozioni e nella motivazione nei Capitoli 50 e 51.

Una visione d'insieme

Il sistema nervoso è in grado di ottenere informazioni dall'ambiente in cui l'organismo vive, di valutare il significato di queste informazioni e di generare risposte comportamentali appropriate. L'assolvimento di questi compiti comporta l'esistenza di un'organizzazione anatomica di considerevole complessità. Il sistema nervoso dell'Uomo è costituito da parecchi miliardi di neuroni, ognuno dei quali riceve ed emette migliaia di connessioni. Alcune di queste connessioni si estendono per quasi un metro di distanza dai somi di origine.

Nonostante questa complessità, la struttura del sistema nervoso è simile negli individui della stessa specie. La conoscenza della struttura dei neuroni e delle vie attraverso le quali fluiscono le informazioni nervose all'interno del sistema nervoso centrale è importante non solo per capirne il normale funzionamento, ma anche per poter identificare le regioni cerebrali interessate dalle malattie neurologiche.

Il sistema nervoso presenta due diverse componenti: il sistema nervoso centrale, che è composto dal cervello e dal midollo spinale, ed il sistema nervoso periferico, composto da aggregati di particolari neuroni (i gangli) e dai nervi periferici. Il sistema nervoso periferico ritrasmette informazioni al sistema nervoso centrale ed esegue i comandi motori generati a livello del cervello e del midollo spinale. L'azione più semplice richiede l'integrazione dell'attività di una molteplicità di vie sensoriali, motorie e motivazionali del sistema nervoso centrale. Ogni via è costituita da una serie di nuclei di ritrasmissione ed ogni nucleo possiede numerose suddivisioni funzionali. La maggior parte dei neuroni sono organizzati in modo tale da formare vie anatomicamente accurate che presentano le stesse caratteristiche morfologiche in tutti gli individui della stessa specie. Molte vie passano da un lato all'altro del sistema nervoso centrale. Questi principi elementari regolano l'organizzazione del sistema nervoso, dal midollo spinale, attraverso il tronco dell'encefalo e fino ai livelli più elevati della corteccia cerebrale.

Anche se a prima vista la neuroanatomia sembra fornire un quadro statico del sistema nervoso, ad un esame più

approfondito si può apprezzare che essa fornisce importanti indicazioni sui meccanismi funzionali del sistema nervoso, analogamente a quanto succede nel caso delle proteine, per le quali la conoscenza particolareggiata delle loro struttura permette di definire i principi di base che regolano le loro funzioni. Molte concezioni fondamentali circa i meccanismi dinamici utilizzati dal sistema nervoso sono state ipotizzate da Ramón y Cajal circa un secolo fa in base all'esame della morfologia dei neuroni, condotto su preparati istologici sottoposti a colorazione. Di fatto, molte delle proprietà fondamentali delle connessioni neuronali sono state scoperte utilizzando i metodo dell'anatomia classica. Il metodo di colorazione di Golgi ha permesso di dimostrare per la prima volta l'esistenza delle due classi principali di cellule nervose del sistema nervoso centrale: i neuroni di proiezione, i cui assoni mettono in connessione fra di loro le principali regioni del sistema nervoso, e gli interneuroni, che integrano le informazioni a livello dei singoli nuclei. Le tecniche di colorazione che sono state messe a punto successivamente hanno permesso di dimostrare il considerevole grado di convergenza e di divergenza delle proiezioni che interconnettono le varie regioni del sistema nervoso centrale.

L'applicazione delle tecniche di microscopia elettronica alla neuroanatomia, a partire dagli anni intorno al 1950, ha permesso di analizzare la struttura delle sinapsi ed ha documentato che classi diverse di neuroni stabiliscono sinapsi con caratteristiche molto diverse fra di loro. Alcune terminazioni sinaptiche sono localizzate a livello dei dendriti, altre a livello delle terminazioni assoniche ed altre, infine, sul soma delle cellule postsinaptiche. La sede delle sinapsi a livello della superficie dei neuroni ha importanti conseguenze sulla funzione delle cellule nervose.

Attualmente, il progresso delle nostre conoscenze sulle funzioni cerebrali superiori fa affidamento sull'identificazione accurata dei circuiti neuronali operata facendo uso di nuove tecniche anatomiche e di visualizzazione cerebrale. Le moderne tecniche neuroanatomiche di marcatura dei neuroni hanno permesso di analizzare l'organizzazione topografica delle proiezioni di una regione cerebrale alla successiva.

Come vedremo nei capitoli successivi, le moderne tecniche di visualizzazione cerebrale hanno rivoluzionato lo studio delle funzioni cognitive del sistema nervoso centrale ed hanno perciò permesso di collocare la neurologia e la psichiatria su una base empirica più solida. La topografia ad emissione di positroni (TEP) e la risonanza magnetica per immagini (RMI) hanno permesso di analizzare con metodi ottici i correlati morfologici dell'organizzazione funzionale del cervello nel corso di esperimenti di tipo comportamentale. Queste tecniche, oltre ad essere importanti mezzi diagnostici per le malattie del sistema nervoso centrale, ci hanno dato un'idea molto più chiara circa le regioni cerebrali implicate in un gran numero di funzioni cognitive di elevata complessità.

David G. Amaral

LETTURE SCELTE

Brodal A. 1981. *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, 3rd ed. New York: Oxford Univ. Press.

England MA, Wakely J. 1991. *Color Atlas of the Brain and Spinal Cord: An Introduction to Normal Neuroanatomy*. St. Louis: Mosby Year Book.

Martin JH. 1996. *Neuroanatomy: Text and Atlas*, 2nd ed. Stamford, CT: Appleton & Lange.

Nauta WJH, Feirtag D. 1986. *Fundamental Neuroanatomy*. New York: Freeman.

Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen Chr. 1988. *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas*, 3rd rev. ed. Berlin: Springer-Verlag.

Paxinos G. 1990. *The Human Nervous System*. San Diego: Academic Press.

BIBLIOGRAFIA

Broca P. 1878. Anatomie compáree des circonvolutions cérébrales. Le grand lobe limbique et le scissure limbique dans le serie des mammitères. Rev Anthropol 12:646–657.

Brodmann K. 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Leipzig: Barth.

Dahlström A, Carlsson A. 1986. Making visible the invisible. In: MJ Parnam, J Bruinnvels (eds). *Discoveries in Pharmacology*. Vol. 3, *Pharmacological Methods, Receptors and Chemotherapy*, pp. 97–125. Amsterdam: Elsevier.

Falck B, Hillarp NÅ, Thieme G, Torp A. 1962. Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. J Histochem Cytochem 10:348–354.

Felleman DJ, Van Essen DC. 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. Cereb Cortex 1:1–47.

Heimer L. 1994. *The Human Brain and Spinal Cord: Functional Neuroanatomy and Dissection Guide*, 2nd ed. New York: Springer.

Houser CR, Vaughn JE, Hendry SHC, Jones EG, Peters, A. 1986. GABA neurons in the cerebral cortex. In: EG Jones, A Peters (eds). *Cerebral Cortex*. Vol. 2, Chapter 3. *Functional Properties of Cortical Cells*, pp. 63–89. New York/London: Plenum.

Jones EG. 1986. Connectivity of the primate sensory-motor cortex. In: EG Jones, A Peters (eds). *Cerebral Cortex*. Vol. 5, Chapter 4. *Sensory-Motor Areas and Aspects of Cortical Connectivity*, pp. 113–183. New York/London: Plenum.

Lorente de Nó R. 1949. Cerebral cortex. Architecture, intracortical connections, motor projections. In: JF Fulton (ed). *Physiology of the Nervous System*, 3rd ed., pp. 288–330. New York: Oxford Univ. Press.

Ramón y Cajal S. 1995. *Histology of the Nervous System of Man and Vertebrates*, 2 vols. N Swanson, LW Swanson (transl). New York: Oxford Univ. Press.

West MJ. 1990. Stereological studies of the hippocampus: a comparison of the hippocampal subdivisions of diverse species including hedgehogs, laboratory rodents, wild mice and men. Progr Brain Res 83:13–36.

18 L'organizzazione funzionale della percezione e del movimento

- **Le modalità di elaborazione delle informazioni sensoriali vengono illustrate prendendo come esempio il sistema somatosensitivo**
  - Le informazioni somatosensitive provenienti dal tronco e dagli arti vengono convogliate al midollo spinale
  - I neuroni sensitivi primari del tronco e degli arti sono situati nei gangli delle radici dorsali
  - I rami centrali degli assoni dei neuroni dei gangli delle radici dorsali sono disposti in modo da formare una mappa della superficie corporea
  - Ogni submodalità somatica viene analizzata in un subsistema distinto che va dalla periferia al cervello
- **Il talamo è una stazione di collegamento fra i recettori sensoriali e la corteccia cerebrale essenziale per tutte le modalità sensoriali ad eccezione dell'olfatto**
- **La corteccia cerebrale è la sede dove viene raggiunto il livello più elevato di elaborazione delle informazioni sensoriali**
- **Il movimento volontario è mediato da connessioni dirette fra la corteccia cerebrale ed il midollo spinale**
- **Una visione d'insieme**

Le ricerche sull'intelligenza artificiale hanno dimostrato che il cervello dell'Uomo riconosce gli oggetti e mette in atto le attività motorie mediante meccanismi che, a tutt'oggi, qualsiasi computer è lungi dal poter emulare. Per esemplificare, guardarsi attorno e riconoscere un viso o godere per la vista di un bel panorama è il risultato di una capacità di elaborazione stupefacente. In effetti, le nostre percezioni, quali la vista, l'udito, l'olfatto, il gusto ed il tatto, richiedono una capacità d'analisi prodigiosa. Analogamente, i nostri movimenti volontari richiedono capacità ingegneristiche altrettanto prodigiose. Il nostro sistema nervoso centrale è in grado di eseguire queste autentiche imprese nel campo dell'elaborazione delle informazioni in quanto le cellule nervose che lo costituiscono sono connesse fra di loro in modo estremamente preciso.

In questo capitolo, esamineremo i principi essenziali che stanno alla base della percezione e delle attività motorie. Concentreremo la nostra attenzione sul tatto per due ordini di ragioni. In primo luogo, perché le nostre conoscenze sul sistema somatosensitivo sono particolarmente approfondite. In secondo luogo, perché per suo tramite è possibile documentare con chiarezza le interazioni che avvengono fra sistemi sensoriali e sistemi motori, vale a dire il modo con cui le informazioni provenienti dalla superficie corporea vengono ritrasmesse in direzione ascendente attraverso i nuclei di ritrasmissione fino alla corteccia cerebrale e a questo livello trasformate in comandi motori che vengono convogliati al midollo spinale per generare i movimenti.

Possediamo attualmente conoscenze molto approfondite sui meccanismi mediante i quali l'energia fisica di uno stimolo tattile viene trasformata dai meccanocettori della cute in attività elettrica e su quelli con cui tale attività dopo essere stata convogliata ai vari nuclei di ritrasmissione del sistema nervoso centrale si correla con certe caratteristiche specifiche dell'esperienza che noi chiamiamo tatto. Poiché le vie centrali sono ben note, è possibile analizzare in quale modo queste informazioni di natura elettrica vengano analizzate a livello dei diversi nuclei di ritrasmissione.

A prima vista, cercare di capire l'organizzazione funzionale del sistema nervoso centrale potrebbe sembrare scoraggiante. Tuttavia, come abbiamo visto nel capitolo precedente, la comprensione dell'organizzazione del sistema nervoso centrale risulta semplificata da tre considerazioni di ordine anatomico. In primo luogo, la tipologia dei neuroni è relativamente limitata. Tutte le varie migliaia di motoneuroni spinali o tutti i milioni di cellule corticali piramidali hanno una struttura simile e svolgono funzioni simili. In secondo luogo, i neuroni del cervello e del midollo spinale sono aggregati in gruppi cellulari detti nuclei, che sono connessi fra di loro a formare i sistemi funzionali. In terzo luo-

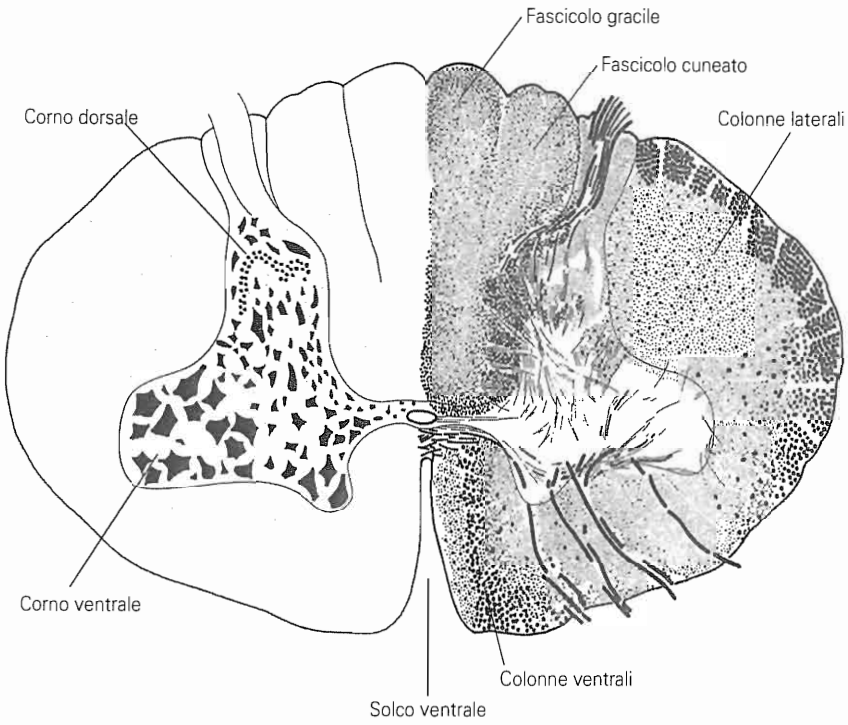


Figura 18.1 Principali caratteristiche anatomiche del midollo spinale. A sinistra è stata riprodotta una sezione colorata per marcare le cellule della sostanza grigia e a destra una sezione colorata per marcare le fibre nervose. Il corno ventrale contiene motoneuroni di grandi dimensioni, mentre il corno dorsale contiene neuroni di piccole dimensioni. Le fibre del fascicolo gracile ritrasmettono informazioni somatosensitive dagli arti inferiori. Le fibre del fascicolo cuneato ritrasmettono informazioni somatosensitive dalla parte superiore del corpo. I fasci di fibre che decorrono nelle colonne laterale e ventrale sono sia ascendenti che discendenti.

go, regioni specifiche della corteccia cerebrale sono specializzate per compiti funzionali di natura sensoriale, motoria od associativa. Cominceremo ad analizzare questi tre principi anatomici nel contesto della percezione tattile.

Le modalità di elaborazione delle informazioni sensoriali vengono illustrate prendendo come esempio il sistema somatosensitivo

In generale, i comportamenti complessi come la percezione tattile richiedono l'integrazione dell'azione di parecchi nuclei e di parecchie regioni corticali. Un principio generale che sta alla base delle capacità di elaborazione delle informazioni da parte del sistema nervoso centrale è costituito dal fatto che quest'elaborazione viene operata in modo seriale. Le informazioni relative allo stimolo vengono ritrasmesse attraverso una serie di regioni dapprima sottocorticali e poi corticali. Per aumentare le capacità computazionali del sistema nervoso centrale l'elaborazione delle informazioni, anche all'interno di una singola modalità, viene condotta simultaneamente a livello di diverse vie anatomicamente distinte. Per esempio, nel sistema somatosensitivo, un lieve tocco e la stimolazione dolorifica della medesima area cutanea sono mediati da vie diverse del sistema nervoso centrale.

Le informazioni somatosensitive provenienti dal tronco e dagli arti vengono convogliate al midollo spinale

Le informazioni sensitive provenienti dal tronco e dagli arti raggiungono il midollo spinale, che è composto da una regione centrale di sostanza grigia circondata da sostanza bianca. La sostanza grigia è a forma di H e al suo interno da ciascun lato si distingue un corno dorsale (o posteriore) ed uno ventrale (o anteriore) (Figura 18.1). Dall'esame di sezioni trasversali del midollo spinale, si può osservare che la sostanza grigia del corno dorsale appare costituita da nuclei sensitivi, o gruppi di neuroni sensitivi, i cui assoni ricevono informazioni sugli stimoli applicati alla superficie corporea. Il corno ventrale contiene i nuclei motori, o gruppi di motoneuroni, i cui assoni fuoriescono dal midollo spinale ed innervano i muscoli scheletrici. I motoneuroni non formano aggregati distinti, come avviene nei nuclei sensitivi, ma sono invece disposti in colonne che decorrono longitudinalmente nel midollo spinale. Nella sostanza grigia spinale sono presenti interneuroni spinali di tipo diverso, che modulano le informazioni che salgono dai neuroni sensitivi verso il cervello, i comandi motori che provengono dai centri superiori e sono destinati ai motoneuroni nonché le informazioni che vengono scambiate fra i diversi gruppi di motoneuroni.

La sostanza bianca, che circonda la sostanza grigia, viene distinta in colonne dorsali, laterali e ventrali (Figura 18.1). Ogni colonna è costituita da diversi fasci di assoni ascendenti e discendenti. Le colonne dorsali, che sono situate fra le due corna dorsali della sostanza grigia, contengono solo assoni ascendenti che ritrasmettono informazioni sensitive al tronco dell'encefalo. Le colonne laterali contengono sia assoni ascendenti che assoni discendenti provenienti dal tronco dell'encefalo e dal neocortex che innervano interneuroni e motoneuroni del midollo spinale. Anche le colonne ventrali contengono assoni ascendenti e discendenti. Gli assoni somatosensitivi ascendenti delle colonne laterali e ventrali formano vie disposte in parallelo che ritrasmettono informazioni dolorifi-

 ISBN 88-408-1256-3

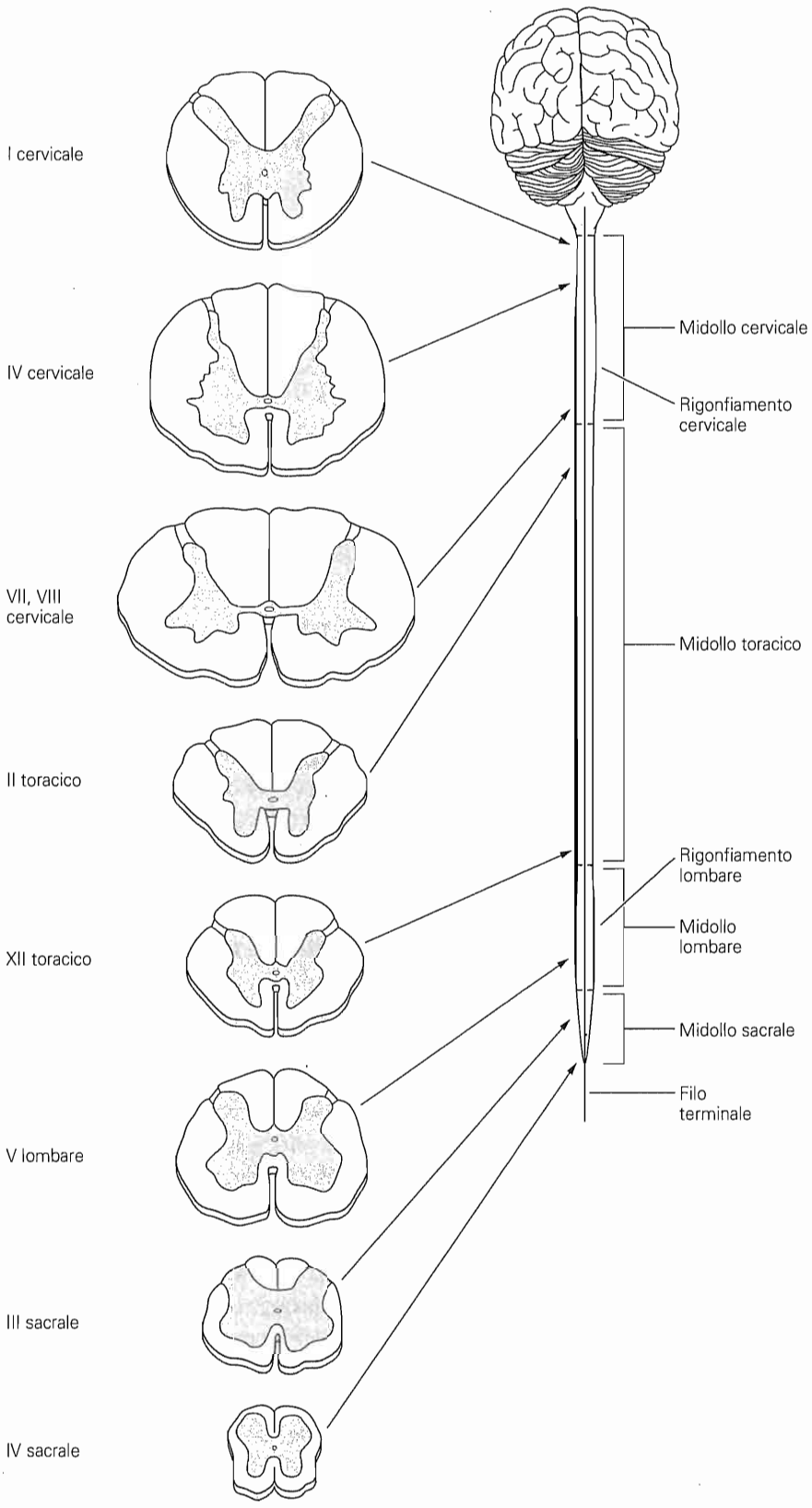


Figura 18.2 La forma e le dimensioni del midollo spinale variano a seconda del livello. La proporzione di sostanza grigia rispetto alla sostanza bianca è maggiore a livello sacrale che a livello cervicale. A livello sacrale pochissime fibre sensitive afferenti hanno raggiunto il midollo spinale, mentre la maggior parte delle fibre motorie hanno già raggiunto il loro territorio di terminazione nei livelli superiori del midollo spinale. L'area di sezione trasversa del midollo spinale presenta due espansioni a livello lombare e cervicale, che sono le regioni dalle quali i due grandi contingenti di fibre che innervano gli arti entrano ed escono dal midollo spinale .

che e termiche ai livelli superiori del sistema nervoso centrale. Gli assoni discendenti controllano la muscolatura assiale e la postura.

Il midollo spinale viene suddiviso in quattro regioni principali: cervicale, toracica, lombare e sacrale (Figura 18.2). Queste regioni sono correlate con i muscoli, le ossa e gli altri tessuti che si sviluppano dai somiti embrionali (Capitoli 52 e 53). Gli assoni che lasciano il midollo spinale per innervare le strutture somatiche che si sviluppano dal medesimo livello segmentale confluiscono a livello del forame intervertebrale insieme a quelli che penetrano nel midollo spinale e formano i nervi spinali. I nervi spinali del livello cervicale sono implicati nelle funzioni sensitive e motorie della parte posteriore del capo, del collo e degli arti superiori. I nervi spinali del livello toracico innervano la parte superiore del tronco, mentre i

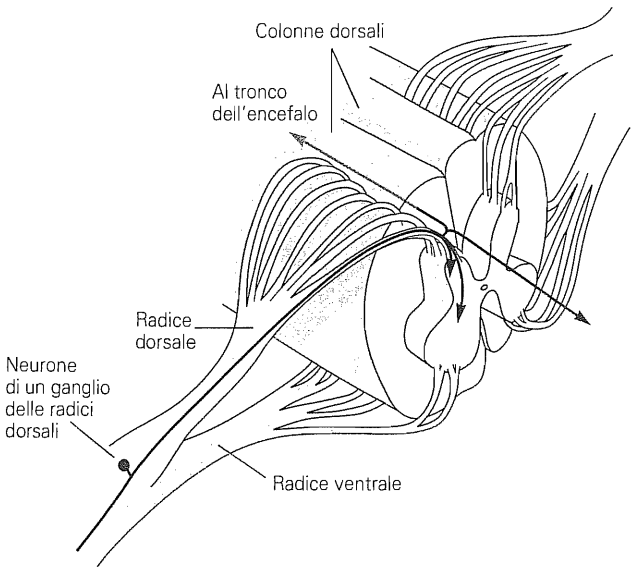


Figura 18.3 Gangli delle radici dorsali e radici dei nervi spinali.

nervi spinali lombari e sacrali innervano la parte inferiore del tronco, la schiena e gli arti inferiori.

Ciascuna delle quattro regioni del midollo spinale contiene diversi segmenti definibili dal numero e dalla sede delle radici dorsali e ventrali che penetrano e fuoriescono dal midollo spinale. Si distinguono 8 segmenti cervicali, 12 segmenti toracici, 5 segmenti lombari e 5 segmenti sacrali. Sebbene la segmentazione spinale non sia visibile nel midollo spinale dell'adulto, il midollo spinale varia in dimensioni e forma lungo il suo asse rostrocaudale per effetto di due caratteristiche organizzative. In primo luogo, relativamente pochi assoni penetrano e fuoriescono dal midollo spinale a livello sacrale. Nei livelli superiori (lombare, toracico e cervicale) il numero degli assoni sensitivi che penetrano nel midollo spinale aumenta progressivamente. Di converso, la maggior parte degli assoni discendenti dal cervello termina a livello cervicale ed un numero progressivamente decrescente di assoni discendenti raggiunge i livelli inferiori del midollo spinale. Pertanto, il numero di fibre presenti nella sostanza bianca è massimo a livello cervicale (dove si trova il numero più cospicuo sia di fibre ascendenti che di fibre discendenti) e minimo a livello sacrale. Di conseguenza, i livelli sacrali del midollo spinale presentano molto meno sostanza bianca che sostanza grigia, mentre il midollo cervicale possiede più sostanza bianca che grigia (Figura 18.2).

La seconda caratteristica che influisce sulla forma del midollo spinale lungo il suo asse rostrocaudale è la variazione di dimensione delle corna ventrali e dorsali. Il corno ventrale è più grande in quei segmenti spinali a livello dei quali fuoriescono i nervi motori che innervano gli arti superiori ed inferiori a causa del maggior numero di motoneuroni che sono necessari per innervare un maggior numero di muscoli e per regolare la maggiore complessità dei movimenti degli arti rispetto a quelli del tronco. Analogamente, il corno dorsale è più grande nei segmenti midollari a livello dei quali i nervi sensitivi provenienti dagli arti penetrano nel midollo spinale in quanto gli arti presentano una densità di recettori maggiore e perciò inviano un maggior numero di fibre al midollo spinale. Queste regioni del midollo spinale sono state denominate *rigonfiamenti* lombosacrale e cervicale.

I neuroni sensitivi primari del tronco e degli arti sono situati nei gangli delle radici dorsali

I neuroni sensitivi che ritrasmettono al midollo spinale le informazioni provenienti dalla cute, dai muscoli e dalle articolazioni degli arti e del tronco sono disposti nei gangli delle radici dorsali, che si trovano all'interno della colonna vertebrale in prossimità del midollo spinale (Figura 18.3). Queste cellule nervose sono neuroni pseudounipolari; essi hanno un assone che si biforca formando un ramo centrale ed un ramo periferico (v. Figure 52.4 e 4.8). I rami periferici terminano a livello della cute, dei muscoli o di altri tessuti come terminazioni nervose libere o in rapporto con recettori specializzati.

I rami centrali penetrano nel midollo spinale in vicinanza dell'estremità dorsale del corno dorsale. Dopo il loro ingresso nel midollo spinale queste fibre si ramificano; alcuni di questi rami terminano all'interno della sostanza grigia spinale mentre altri ascendono verso nuclei disposti a livello della giunzione del midollo spinale con il bulbo (Figura 18.3). Questi rami locali ed ascendenti danno origine a due vie funzionalmente distinte che ritrasmettono le informazioni somatosensitive che raggiungono il midollo spinale attraverso i neuroni dei gangli delle radici dorsali. I rami locali attivano circuiti riflessi locali mentre i rami centrali ritrasmettono informazioni al cervello, al quale forniscono le informazioni di base per l'elaborazione delle percezioni tattili, del senso di posizione e del dolore.

I rami centrali degli assoni dei neuroni dei gangli delle radici dorsali sono disposti in modo da formare una mappa della superficie corporea

A livello delle loro terminazioni nel midollo spinale i rami centrali degli assoni dei neuroni dei gangli delle radici dorsali formano una mappa nervosa della superficie del corpo. Questa disposizione ordinata delle afferenze provenienti da parti distinte della superficie corporea viene detta *somatotopia* e viene conservata per tutta l'estensione della via ascendente somatosensitiva.

Gli assoni che penetrano nel midollo spinale a livello della regione sacrale ascendono lungo le colonne dorsali in vicinanza della linea mediana, mentre gli assoni che penetrano a livelli via via più rostrali ascendono lungo le colonne dorsali in posizioni progressivamente più laterali. Pertanto, nel midollo cervicale, a livello del quale sono già penetrati nel midollo spinale gli assoni di tutte le regioni corporee, le fibre sensitive delle colonne dorsali

 ISBN 88-408-1256-3

provenienti dai livelli inferiori sono disposte in posizioni mediali, mentre quelle che provengono dal tronco, dagli arti superiori e dalle spalle e, infine, dal collo occupano posizioni progressivamente più laterali. A livello cervicale gli assoni che formano le colonne dorsali si suddividono in due fasci: il fascicolo gracile, situato medialmente, ed il fascicolo cuneato, disposto lateralmente.

Ogni submodalità somatica viene analizzata in un subsistema distinto che va dalla periferia al cervello

Le submodalità della sensibilità somatica, e cioè il tatto, il dolore ed il senso di posizione, vengono elaborate nel sistema nervoso centrale attraverso vie diverse che finiscono in regioni cerebrali distinte. Per illustrare la specificità di queste vie disposte in parallelo seguiremo il decorso che seguono le informazioni concernenti la submodalità del tatto.

Le fibre afferenti primarie che ritrasmettono informazioni tattili penetrano nella colonna dorsale ipsilaterale dove ascendono fino al bulbo senza incrociarsi. Le fibre provenienti dalle parti *inferiori* del corpo decorrono nel fascicolo gracile e terminano nel nucleo gracile, mentre le fibre provenienti dalle regioni *superiori* del corpo decorrono nel fascicolo cuneato e terminano nel nucleo cuneato. Gli assoni dei neuroni dei nuclei gracile e cuneato passano poi dal lato contralaterale del tronco encefalico ed ascendono al talamo formando un lungo fascio di fibre detto lemnisco mediale (Figura 18.4). Al pari di quanto avviene nelle colonne dorsali, anche le fibre del lemnisco mediale sono disposte in maniera somatotopica. Poiché queste fibre attraversano la linea mediana per portarsi dall'altro lato, l'emisfero cerebrale destro riceve informazioni sensitive dal lato sinistro del corpo e viceversa. Le fibre del lemnisco mediale terminano a livello di una specifica suddivisione del talamo, denominata nucleo ventrale posteriore. Queste fibre conservano la loro organizzazione somatotopica anche nel talamo: le fibre in rapporto con le parti inferiori del corpo terminano lateralmente e quelle in rapporto con le parti superiori del corpo e con la faccia medialmente.

Il talamo è una stazione di collegamento fra i recettori sensoriali e la corteccia cerebrale essenziale per tutte le modalità sensoriali ad eccezione dell'olfatto

Il talamo è una struttura di forma ovale che forma la parte dorsale del diencefalo. Esso ritrasmette informazioni sensoriali alle aree sensoriali primarie della corteccia cerebrale, ma la sua funzione non è semplicemente quella di fungere da centro di ritrasmissione. Per quanto attiene la ritrasmissione delle informazioni alla corteccia cerebrale il talamo svolge le funzioni di un portinaio che filtra gli accessi di uno stabile; in questo caso esso impedisce o potenzia il passaggio di informazioni specifiche a seconda dello stato comportamentale dell'animale.

Il talamo costituisce un ottimo esempio di regione cerebrale composta da numerosi nuclei distinti fra di loro. Sono stati identificati ben 50 nuclei talamici. Alcuni nuclei ricevono informazioni specifiche relative ad una sola modalità sensoriale e proiettano ad un'area specifica del neocortex. Ad esempio, gli assoni delle cellule del nucleo ventrale posterolaterale (a livello del quale termina il lemnisco mediale) proiettano alla corteccia somatosensitiva primaria del giro postcentrale (Figura 18.4). Altri nuclei prendono parte a funzioni motorie, ritrasmettendo informazioni dal cervelletto e dai nuclei della base alle regioni motorie del lobo frontale.

Gli assoni delle cellule del talamo che proiettano al neocortex decorrono nella capsula interna, che è un cospicuo fascio di fibre costituito dalla maggior parte delle fibre che raggiungono o lasciano gli emisferi cerebrali. Attraverso le sue connessioni con il lobo frontale il talamo è implicato anche in funzioni cognitive, come la memoria. Alcuni nuclei che probabilmente hanno un ruolo nell'attenzione proiettano in maniera diffusa ad ampie ma ben distinte regioni corticali. Il nucleo reticolare, che forma una sorta di rivestimento esterno del talamo, non proietta affatto alla corteccia cerebrale. Esso riceve afferenze dalle collaterali delle fibre che fuoriescono dal talamo destinate al neocortex e riproietta a sua volta ai nuclei talamici formando in tal modo un circuito a feedback con i nuclei di uscita del talamo.

I nuclei del talamo vengono classificati comunemente in quattro gruppi – anteriore, mediale, ventrolaterale e posteriore – facendo riferimento alla lamina midollare interna, che è un fascio di fibre di forma laminare che decorre per tutta l'estensione rostrocaudale del talamo (Figura 18.5). Perciò, il gruppo dei nuclei mediali è disposto medialmente alla lamina midollare interna, mentre i gruppi ventrolaterale e posteriore sono disposti lateralmente ad essa. In corrispondenza del polo rostrale del talamo la lamina midollare interna si suddivide in due branche che circondano i nuclei anteriori. Il polo caudale del talamo è occupato dal gruppo nucleare posteriore, costituito principalmente dal pulvinar. Gruppi di neuroni sono presenti anche nel contesto della lamina midollare interna e vengono denominati nuclei intralaminari.

Nell'Uomo il *gruppo anteriore* è costituito da un solo nucleo, che riceve le sue principali afferenze dai nuclei mammillari dell'ipotalamo e dal subiculum della formazione dell'ippocampo. Il ruolo funzionale del gruppo anteriore del talamo non è stato ancora identificato con certezza, anche se si ritiene che esso sia implicato nella memoria e nelle emozioni. Il gruppo anteriore del talamo è anche interconnesso con regioni della corteccia del cingolo e del lobo frontale.

Il *gruppo mediale* è costituito fondamentalmente dal nucleo dorsomediale. Questo cospicuo nucleo talamico

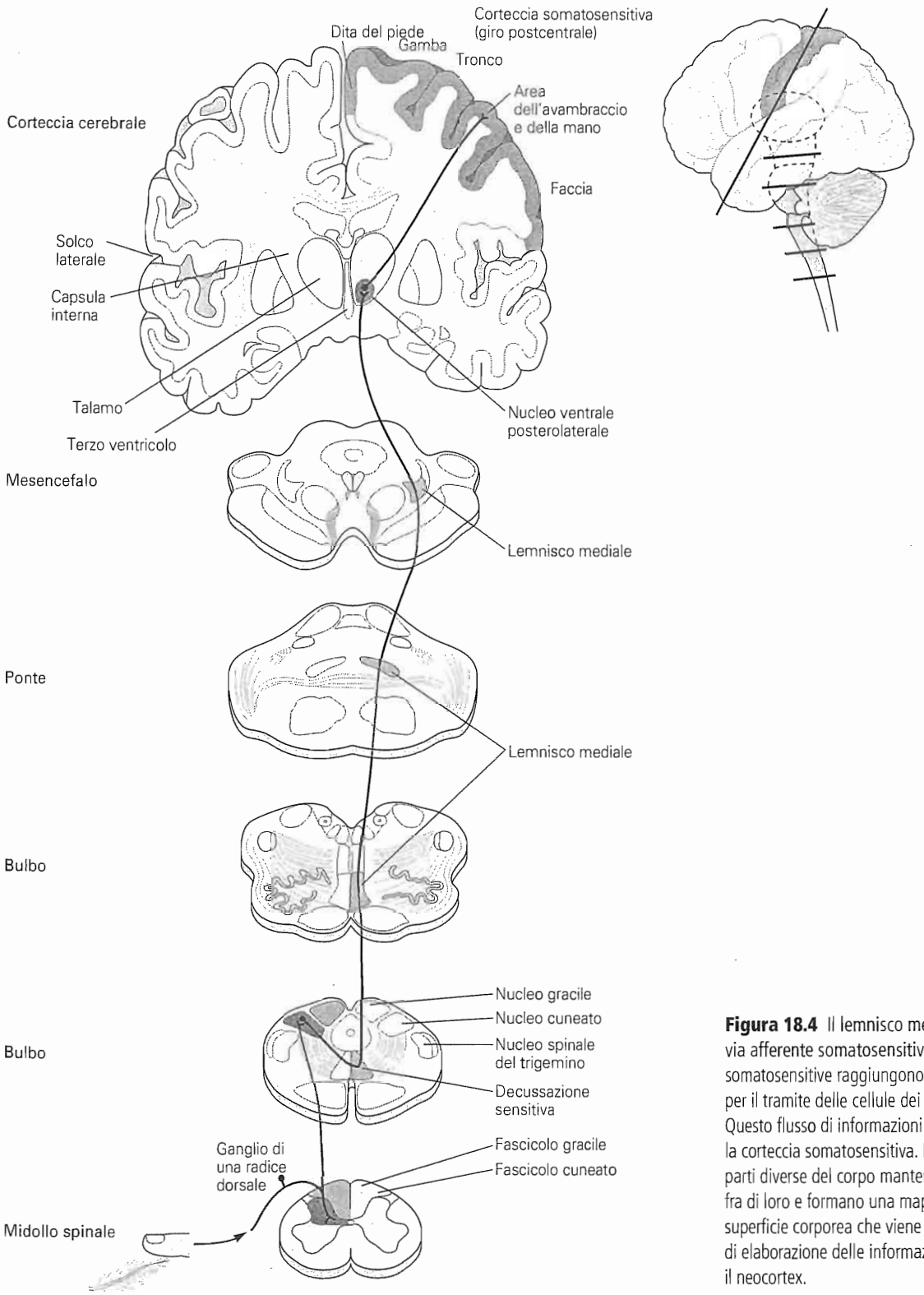


Figura 18.4 Il lemnisco mediale è la principale via afferente somatosensitiva. Le informazioni somatosensitive raggiungono il sistema nervoso centrale per il tramite delle cellule dei gangli delle radici dorsali. Questo flusso di informazioni finisce per eccitare la corteccia somatosensitiva. Le fibre che rappresentano parti diverse del corpo mantengono relazioni ordinate fra di loro e formano una mappa nervosa della superficie corporea che viene conservata ad ogni livello di elaborazione delle informazioni, compreso il neocortex.

presenta tre suddivisioni, ciascuna delle quali è connessa con una particolare regione della corteccia frontale. Esso riceve afferenze da alcune regioni dei nuclei della base, dall'amigdala e dal mesencefalo ed è implicato nella memoria.

I nuclei del *gruppo ventrale* vengono denominati a seconda della loro posizione all'interno del talamo. I nuclei ventrale anteriore e ventrale laterale sono importanti per il controllo motorio e ritrasmettono informazioni dai nuclei della base e dal cervelletto alla corteccia motrice. Il nucleo ventrale posterolaterale convoglia informazioni somatosensitive al neocortex.

Il *gruppo posteriore* comprende il corpo genicolato mediale ed il corpo genicolato laterale, il nucleo laterale posteriore ed il pulvinar. Il corpo genicolato mediale e quello laterale sono situati nella parte posteriore del talamo. Il corpo genicolato mediale è una componente del sistema uditivo e ritrasmette informazioni uditive organizza-

 ISBN 88-408-1256-3

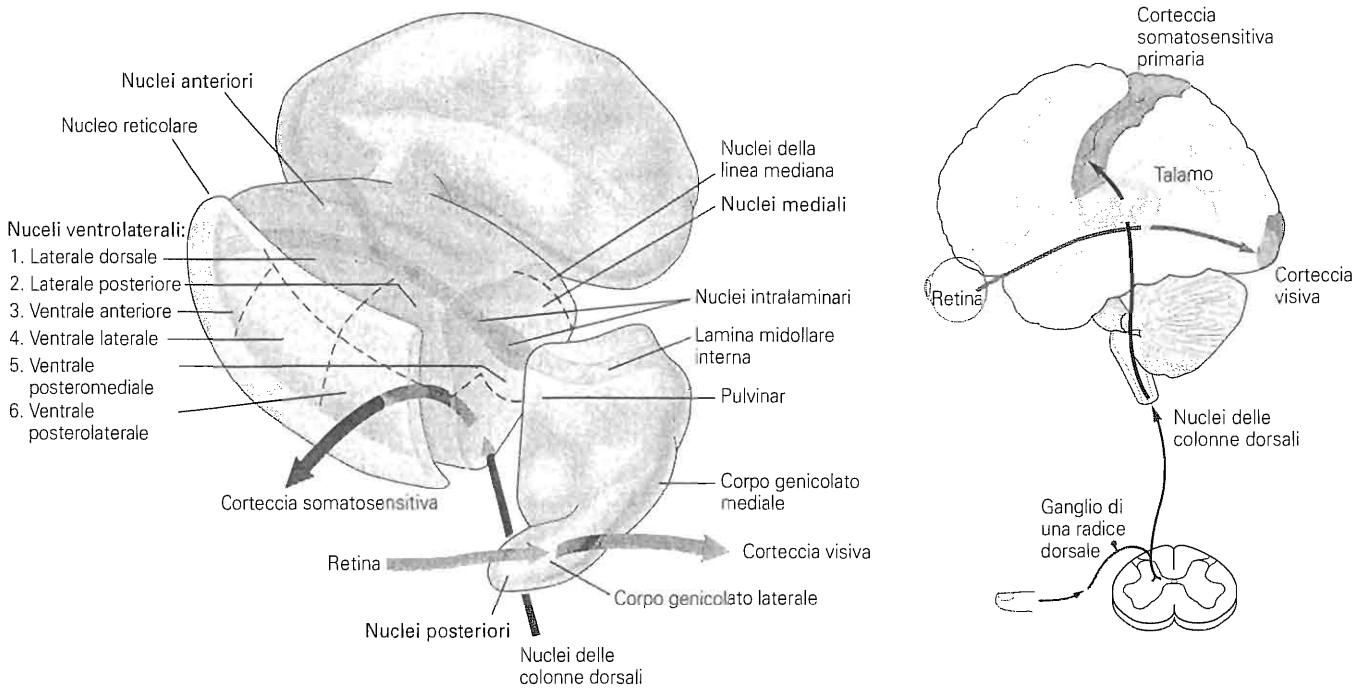


Figura 18.5 Principali suddivisioni del talamo. Il talamo è una stazione di ritrasmissione fondamentale per le informazioni sensoriali che fluiscono fino al neocortex. Le informazioni somatosensitive provenienti dai gangli delle radici dorsali raggiungono il nucleo ventrale posterolaterale che le ritrasmette alla corteccia somatosensitiva primaria. Le informazioni visive provenienti dalla retina raggiungono il corpo genicolato laterale, che le convoglia alla corteccia visiva primaria, situata nel lobo occipitale. Tutti i sistemi sensoriali, ad eccezione dell'olfatto, possiedono una stazione di elaborazione analoga in una diversa regione del talamo.

te in maniera tonotopica al giro temporale superiore del lobo temporale. Il corpo genicolato laterale riceve informazioni dalla retina e le convoglia alla corteccia visiva primaria del lobo occipitale. Il pulvinar raggiunge il massimo sviluppo nei primati, specialmente nell'Uomo, ed il suo sviluppo sembra avvenire in parallelo con l'espansione delle regioni associative della corteccia parieto-temporo-occipitale (Capitolo 19). Questo nucleo è stato suddiviso in almeno tre regioni ed è estensivamente interconnesso con ampie regioni dei lobi parietale, temporale ed occipitale e con il collicolo superiore ed altri nuclei del tronco dell'encefalo implicati nella visione.

Il talamo non solo proietta alle aree visive del neocortex, ma riceve anche proiezioni dalla corteccia. Le proiezioni provenienti dalla corteccia occipitale formano, a livello del corpo genicolato laterale, un numero di sinapsi superiore a quello delle sinapsi stabilite dall'afferenza retinica! La maggior parte dei nuclei talamici riceve una proiezione di ritorno altrettanto cospicua dalla corteccia cerebrale.

I nuclei talamici di cui ci siamo occupati finora vengono detti *nuclei di ritrasmissione* (o *specifici*) in quanto stabiliscono relazioni specifiche e selettive con particolari regioni del neocortex. Altri nuclei talamici, detti *nuclei a proiezione diffusa* (o *aspecifici*), proiettano a parecchie regioni corticali e subcorticali. Questi nuclei sono localizzati o a livello della linea mediana (e vengono denominati nuclei della linea mediana) o all'interno della lamina midollare interna (i cosiddetti nuclei intralaminari). I nuclei della linea mediana di maggiori dimensioni sono i nuclei paraventricolare, parateniale e reuniens; il nucleo di maggiori dimensioni del gruppo intralaminare è il nucleo centromediano. I nuclei intralaminari proiettano a strutture limbiche, come l'amigdala e l'ippocampo, ma inviano proiezioni anche a regioni dei nuclei della base. Essi ricevono afferenze da numerose formazioni del midollo spinale, del tronco dell'encefalo e del cervelletto e si ritiene che controllino il livello di vigilanza della corteccia cerebrale; è stato inoltre ipotizzato che prendano parte ai processi di integrazione delle submodalità sensoriali che prenderemo in esame nei Capitoli 20 e 28.

Infine, il rivestimento esterno del talamo è costituito da una struttura di forma laminare, il *nucleo reticolare*. La maggior parte dei neuroni di questo nucleo utilizza l'acido γ-aminobutirrico (GABA) che è un neurotrasmettitore inibitorio, mentre la maggior parte dei neuroni degli altri nuclei talamici utilizza il glutammato come neurotrasmettitore eccitatorio. Inoltre, i neuroni del nucleo reticolare non sono interconnessi con il neocortex. I loro assoni terminano invece a livello di altri nuclei talamici, che, a loro volta, forniscono afferenze al nucleo reticolare per il tramite di collaterali delle loro proiezioni corticali che fuoriescono dal talamo attraversando il nucleo reticolare. Pertanto, il nucleo reticolare modula l'attività di altri nuclei talamici in base al flusso complessivo delle informazioni talamocorticali.

Abbiamo visto, perciò, che il talamo non è semplicemente una stazione di ritrasmissione a livello della quale

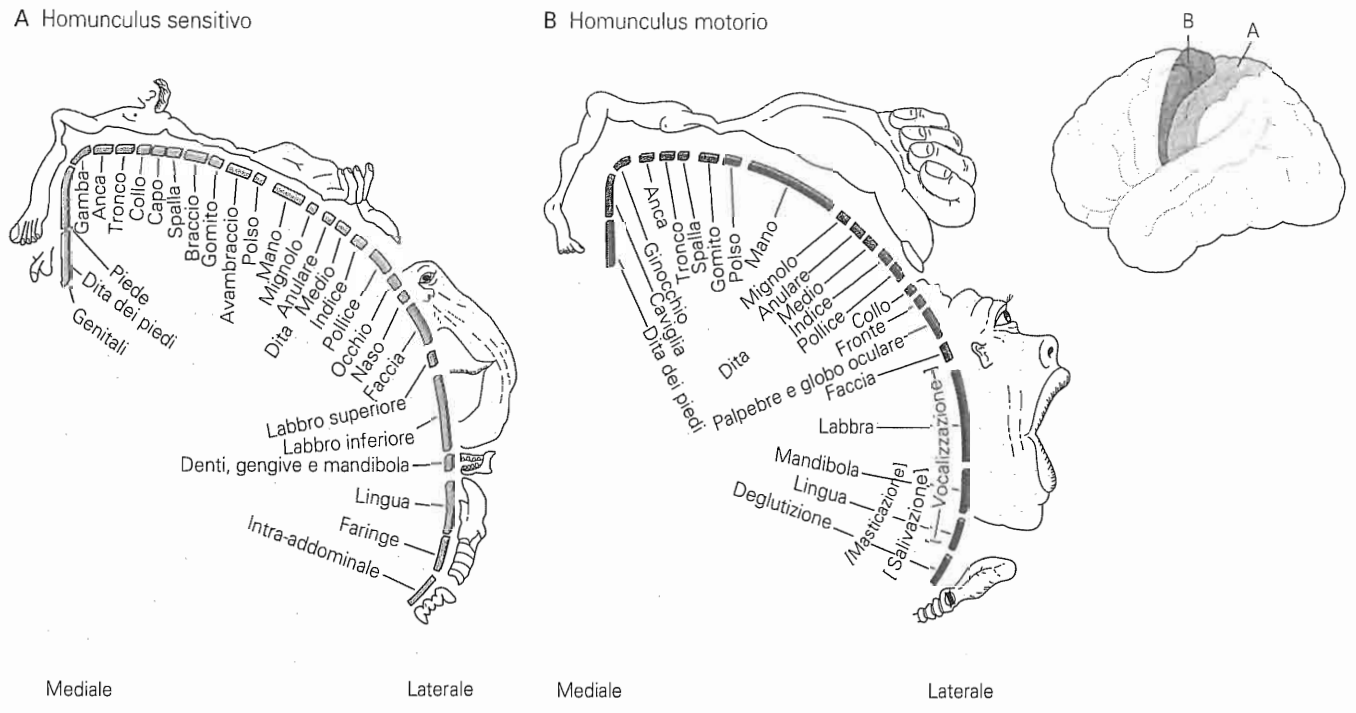


Figura 18.6 L'homunculus costituisce un mezzo di rappresentazione utile per illustrare la sede e l'estensione dell'area corticale devoluta ad una particolare funzione. L'intera superficie corporea è rappresentata attraverso una disposizione ordinata delle afferenze somatosensitive alla corteccia cerebrale. L'area di corteccia devoluta all'elaborazione delle informazioni provenienti da una particolare regione corporea non è proporzionale alla massa di questa regione, ma è invece funzione del suo grado di innervazione periferica. Pertanto, le afferenze sensitive provenienti dalle labbra e dalle mani occupano un'area più vasta di quella che, per esempio, riceve afferenze dal gomito. L'uscita della corteccia motrice è organizzata in modo simile: l'estensione della superficie corticale devoluta ad una parte del corpo è funzione del grado di controllo motorio che viene esercitato su quella parte del corpo. Pertanto, nell'Uomo una gran parte della corteccia motrice è devoluta al movimento dei muscoli delle dita e di quelli preposti al linguaggio. (Modificata, da Penfield e Rasmussen, 1950.)

devono passare le informazioni che raggiungono la corteccia. Al contrario, esso è una regione cerebrale complessa a livello della quale è possibile operare una sostanziale elaborazione delle informazioni. Per citare un solo esempio, l'uscita somatosensitiva del nucleo ventrale posterolaterale viene sottoposta a quattro tipi di elaborazione: (1) elaborazione locale all'interno del nucleo; (2) modulazione da parte di afferenze provenienti dal tronco dell'encefalo, come i sistemi noradrenergici e serotoninergici; (3) inibizione a feed-back dal nucleo reticolare; e (4) eccitazione a feed-back dal neocortex.

La corteccia cerebrale è la sede dove viene raggiunto il livello più elevato di elaborazione delle informazioni sensoriali

Dopo il nucleo ventrale posterolaterale del talamo, qual è la successiva stazione di ritrasmissione nella quale vengono elaborate le informazioni somatosensitive? Gli assoni delle cellule del nucleo ventrale posterolaterale terminano principalmente a livello dell'area 3b di Brodmann della corteccia somatosensitiva primaria. A questo livello i neuroni sono particolarmente sensibili alla stimolazione tattile della superficie cutanea. Al pari di quanto accade a livello degli altri centri di elaborazione delle informazioni del sistema somatosensitivo, i neuroni di parti diverse della corteccia sono organizzate in maniera somatotopica. Wilder Penfield, stimolando la superficie della corteccia somatosensitiva in pazienti sottoposti ad intervento neurochirurgico, scoprì che le sensazioni riferite agli arti inferiori sono mediate da neuroni situati in vicinanza della linea mediana, mentre le sensazioni riferite alle parti superiori del corpo, alle mani e alle dita, alla faccia, alle labbra ed alla lingua sono mediate da neuroni disposti più lateralmente.

Come vedremo più dettagliatamente nel Capitolo 20, Penfield e Jasper dimostrarono che tutte le regioni del corpo sono rappresentate in maniera somatotopica a livello della corteccia cerebrale, anche se maniera non proporzionale alla rispettiva massa corporea. Al contrario, ciascuna parte del corpo è rappresentata in corteccia in proporzione al suo grado di innervazione. Pertanto, l'area della corteccia devoluta alle dita è più grande di quella devoluta alle braccia. Parimenti, la rappresentazione delle labbra e della lingua occupa una superficie corticale più vasta di quella delle rimanenti regioni della faccia (Figura 18.6A). Poiché la corteccia è organizzata funzionalmente in colonne di cellule che si estendono dalla sostanza bianca alla superficie corticale, più vasta è l'area devoluta ad una funzione maggiore sarà il numero di colonne di elaborazione implicate in quella funzione

 ISBN 88-408-1256-3

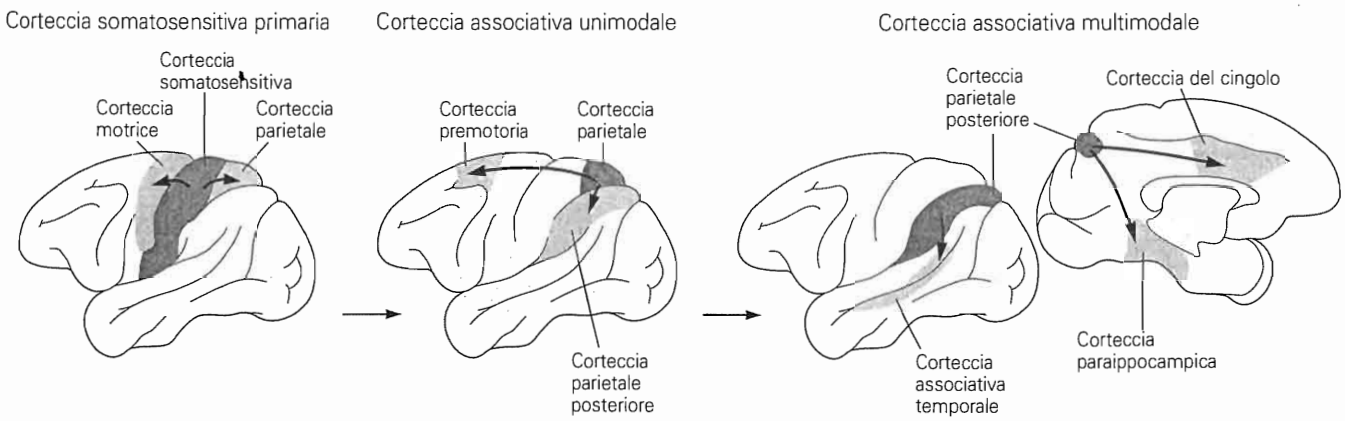


Figura 18.7 Nella corteccia cerebrale l'elaborazione delle informazioni sensoriali inizia a livello delle cortecce sensoriali primarie, si continua a livello delle cortecce associative unimodali e viene completata a livello delle aree associative multimodali. Nei cervelli riprodotti in questa figura le aree in grigio scuro indicano l'origine di una proiezione e le aree in grigio chiaro le aree di terminazione. I sistemi sensoriali proiettano anche a regioni della corteccia motrice. Nel sistema somatosensitivo, per esempio, la corteccia somatosensitiva primaria proietta alla corteccia motrice nonché all'area associativa somatosensitiva. L'area associativa somatosensitiva, a sua volta, proietta alle aree associative somatosensitive di ordine superiore ed alla corteccia premotoria. Informazioni provenienti da sistemi sensoriali diversi convergono a livello delle aree associative multimodali, che comprendono la corteccia paraippocampica, la corteccia associativa temporale e la corteccia del cingolo.

(Capitolo 17). Infatti, il nostro senso del tatto a livello delle dita è altamente discriminativo in quanto una vasta area della corteccia è devoluta all'elaborazione delle informazioni sensitive provenienti da questa parte del corpo.

Un secondo importante contributo ottenuto dai primi studi elettrofisiologici è consistito nella scoperta che la corteccia somatosensitiva riceve non uno ma piuttosto parecchi gruppi di afferenze provenienti dalla cute, organizzate in maniera somatotopica e quindi contiene parecchie mappe della superficie corporea. La corteccia somatosensitiva primaria (corteccia parietale anteriore) contiene quattro mappe complete del corpo, a livello delle aree 3a, 3b, 1 e 2. L'analisi di base delle informazioni somatosensitive viene effettuata nell'area 3, mentre un'elaborazione più complessa o di ordine superiore ha luogo nell'area 1. A livello dell'area 2 le informazioni tattili e quelle relative al senso di posizione vengono analizzate insieme ed acquisiscono la capacità di mediare il riconoscimento degli oggetti mediante il tatto. I neuroni della corteccia somatosensitiva primaria proiettano a neuroni delle aree adiacenti, che, a loro volta, proiettano ad altre regioni corticali (Figura 18.7). Ai livelli superiori di questa organizzazione gerarchica le informazioni somatosensitive vengono utilizzate per il controllo motorio, per la coordinazione occhio-mano e per memorizzare le percezioni relative alle esperienze tattili.

Le aree corticali implicate nei primi livelli di elaborazione delle informazioni somatosensitive vengono coinvolte solo (o prevalentemente) nell'elaborazione di informazioni somatosensitive. Queste regioni vengono dette aree associative unimodali. Nei livelli di elaborazione successivi, tuttavia, le informazioni somatosensitive provenienti dalle aree associative unimodali vengono convogliate verso aree associative multimodali della corteccia, che sono implicate nell'analisi congiunta di informazioni di diverse modalità. Come vedremo nei prossimi due capitoli e, di nuovo, nel Capitolo 62, queste aree associative multimodali, che possiedono ricche interconnessioni con l'ippocampo, sono particolarmente importanti per due funzioni: (1) la genesi di percezioni unificate e (2) la rappresentazione delle percezioni nella memoria.

In conclusione, dalla semplice pressione meccanica su un recettore della cute alla percezione che un amico ci ha toccato le dita stringendoci la mano, le informazioni somatosensitive vengono elaborate in una serie di fasi, mano a mano che vengono ritrasmesse in direzione ascendente lungo molteplici vie disposte in serie ed in parallelo che vanno dai gangli delle radici dorsali alla corteccia somatosensitiva, alle aree associative unimodali e, infine, alle aree associative multimodali. Uno degli scopi primari delle informazioni somatosensitive è quello di guidare i movimenti finalizzati. Come si può ben immaginare, esiste uno stretto legame fra le funzioni somatosensitive e quelle motorie della corteccia cerebrale.

Il movimento volontario è mediato da connessioni dirette fra la corteccia cerebrale ed il midollo spinale

Una delle principali funzioni dei sistemi percettivi è quella di fornire le informazioni sensoriali necessarie per le attività mediate dai sistemi motori del cervello e del midollo spinale. La corteccia motrice primaria è, al pari della corteccia somatosensitiva primaria, organizzata in maniera somatotopica (v. Figura 18.6B). Regioni specifiche della corteccia motrice influenzano l'attività di specifici gruppi muscolari. I neuroni del V strato della corteccia motrice primaria proiettano direttamente ai motoneuroni ed agli interneuroni del corno ventrale del midollo spinale attraverso il tratto corticospinale.

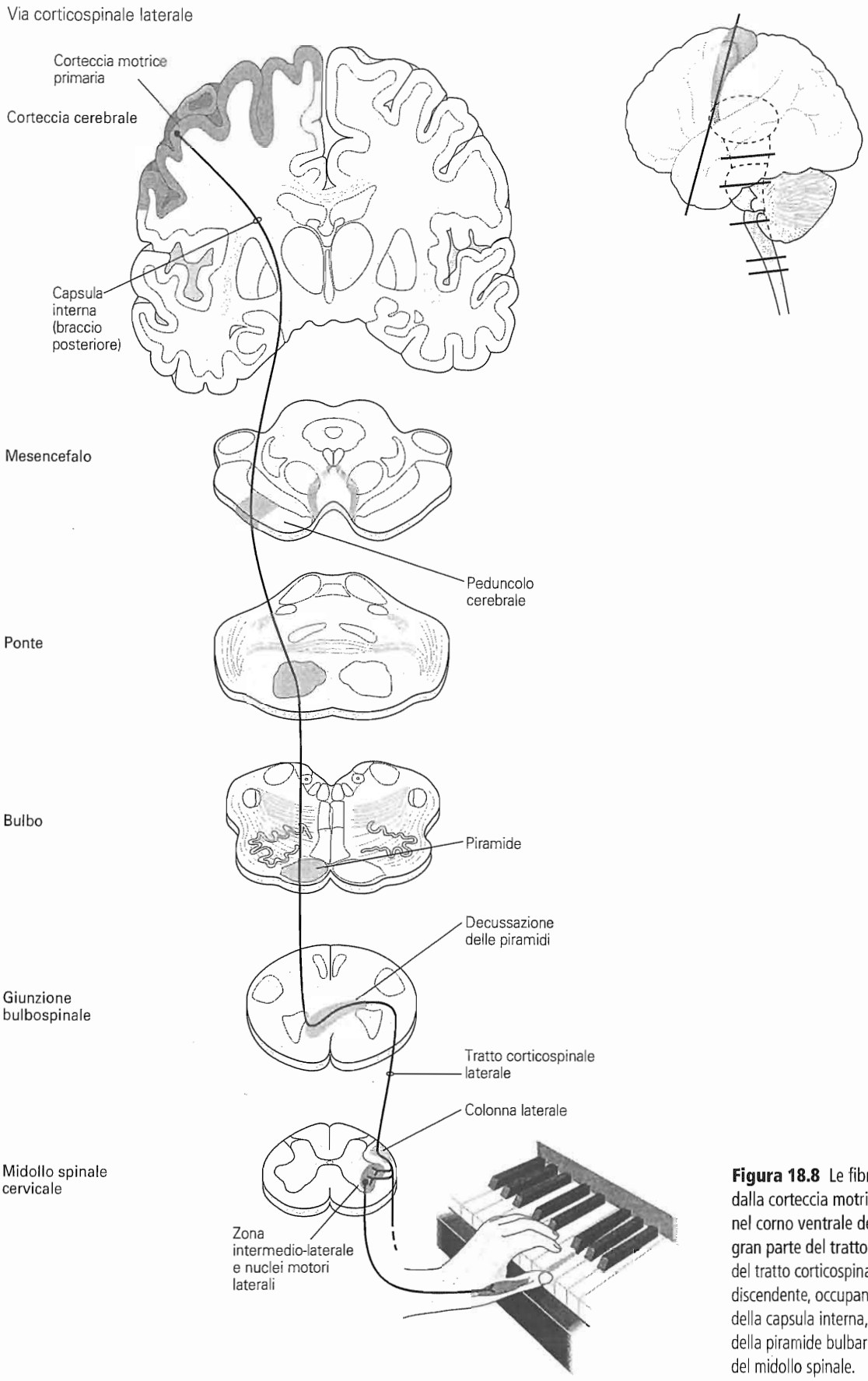


Figura 18.8 Le fibre che prendono origine dalla corteccia motrice primaria e terminano nel corno ventrale del midollo spinale formano gran parte del tratto corticospinale. Gli assoni del tratto corticospinale, nel loro decorso discendente, occupano posizioni diverse a livello della capsula interna, del peduncolo cerebrale, della piramide bulbare e della colonna laterale del midollo spinale.

Nell'Uomo il tratto corticospinale è composto da circa un milione di assoni, dei quali circa il 40% prende origine dalla corteccia motrice. Questi assoni discendono attraversando la sostanza bianca subcorticale, la capsula interna ed i peduncoli cerebrali (Figura 18.8). Proseguendo nella loro discesa, queste fibre formano le piramidi bulbari, che sono due cospicue protuberanze disposte in corrispondenza della superficie ventrale del bulbo; per tali ragioni a tutta questa via di proiezione è stato dato il nome di tratto piramidale.

 ISBN 88-408-1256-3

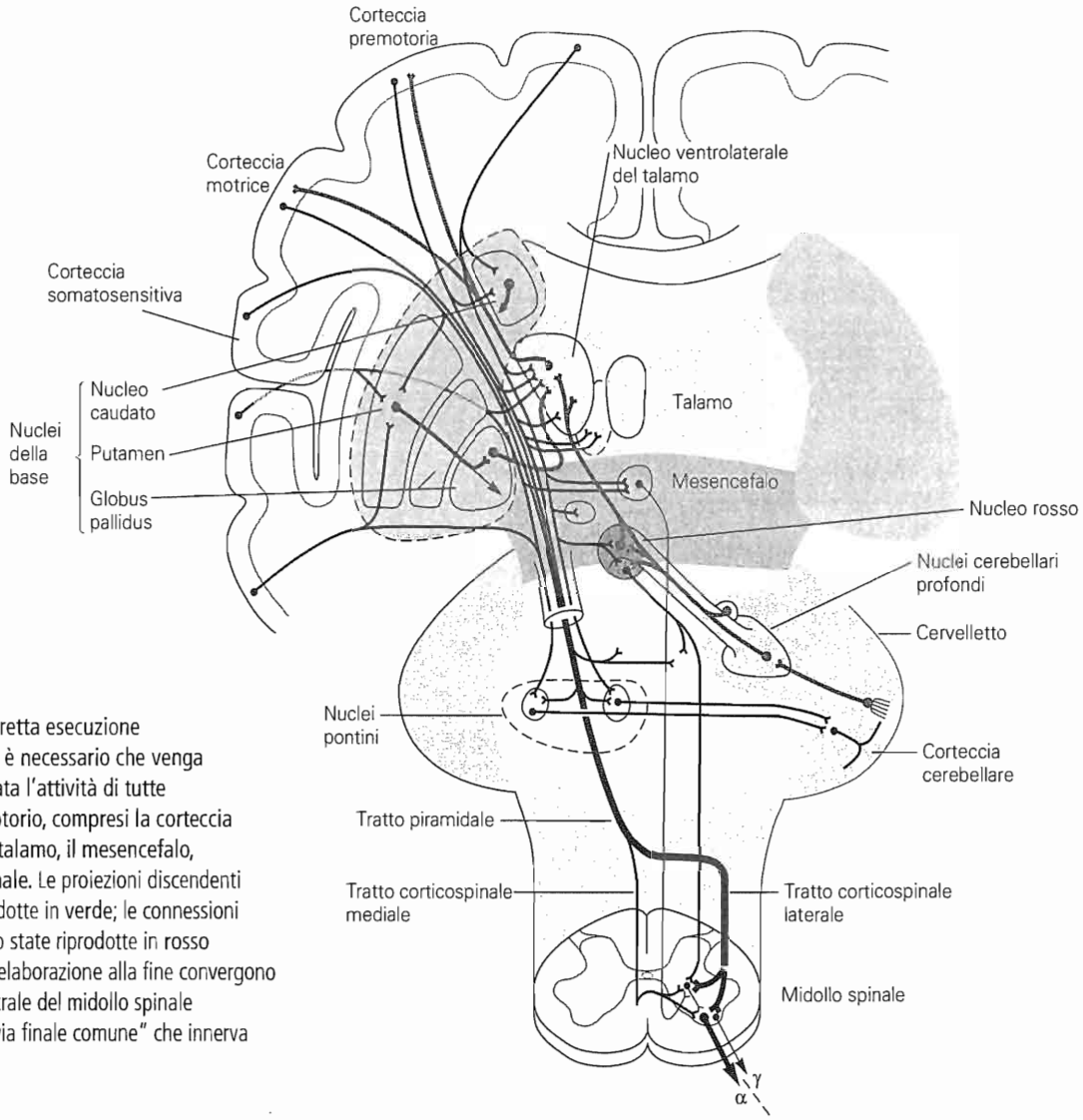


Figura 18.9 Per la corretta esecuzione dei movimenti volontari è necessario che venga coordinata in maniera adeguata l'attività di tutte le componenti del sistema motorio, compresi la corteccia motrice, i nuclei della base, il talamo, il mesencefalo, il cervelletto ed il midollo spinale. Le proiezioni discendenti più importanti sono state riprodotte in verde; le connessioni a feed-back e quelle locali sono state riprodotte in rosso porpora. Tutti questi circuiti di elaborazione alla fine convergono sui motoneuroni del corno ventrale del midollo spinale e costituiscono la cosiddetta "via finale comune" che innerva i muscoli e genera i movimenti.

Al pari dei sistemi ascendenti somatosensitivi, il tratto corticospinale si porta dal lato opposto del midollo spinale. La maggior parte delle fibre corticospinali attraversa la linea mediana nel bulbo, a livello della cosiddetta decussazione delle piramidi. Tuttavia, circa il 10% delle fibre di questo tratto non si decussa finché non raggiunge il segmento midollare dove andrà a terminare.

Il tratto corticospinale stabilisce connessioni monosinaptiche con i motoneuroni; tali connessioni sono particolarmente importanti per i movimenti delle dita. Esso stabilisce sinapsi anche con interneuroni del midollo spinale. Queste connessioni indirette sono importanti per la coordinazione degli ampi gruppi muscolari che vengono utilizzati per l'esecuzione di comportamenti complessi come l'afferramento di un oggetto ed il cammino.

Le informazioni motorie ritrasmesse dal tratto corticospinale vengono modulate sia da informazioni sensoriali che da informazioni provenienti da altre regioni motorie. Nel loro complesso i segnali provenienti da queste regioni forniscono un flusso continuo di informazioni tattili, visive e propriocettive, che sono necessarie per rendere precisi i movimenti volontari e per far sì che essi vengano eseguiti nella sequenza più idonea. Inoltre, l'uscita della corteccia motrice viene influenzata in modo sostanziale da altre regioni motorie cerebrali, come il cervelletto ed i nuclei della base, formazioni che sono essenziali perché i movimenti possano essere eseguiti in modo scorrevole.

I nuclei della base ricevono proiezioni dirette dalla maggior parte del neocortex, che fornisce loro sia informazioni sensoriali che informazioni relative ai movimenti, mentre il cervelletto riceve informazioni somatosensitive direttamente da afferenze spinali e attraverso collaterali di fibre corticospinali che discendono dal neocortex (Figura 18.9). Il cervelletto può influenzare la postura ed il movimento attraverso le sue connessioni con il nucleo rosso, che è in grado di modulare direttamente le proiezioni discendenti destinate al tronco dell'encefalo e al midollo spinale. Tuttavia, l'influenza più rilevante del cervelletto viene esercitata attraverso le sue connessioni con il gruppo nucleare ventrale del talamo, che è connesso direttamente con la corteccia motrice. In questo contesto è interessante far rilevare che le fibre del lemnisco mediale, dei nuclei della base e del cervelletto terminano a livello di regioni diverse del complesso nucleare ventrale e perciò influenzano aree diverse delle regioni somatosensitiva e motoria della corteccia cerebrale.

Una visione d'insieme

Le informazioni sensoriali e motorie vengono elaborate in un gran numero di vie distinte del sistema nervoso centrale che sono simultaneamente attive. Ogni via è formata da connessioni organizzate in modo seriale fra gruppi distinti di neuroni, all'interno dei quali ogni gruppo di neuroni elabora informazioni progressivamente più complesse o più specifiche. Ad esempio, le sensazioni tattili e dolorifiche sono mediate da vie distinte che decorrono attraverso il midollo spinale, il tronco dell'encefalo e la corteccia cerebrale. Tutti i sistemi sensoriali e motori elaborano le informazioni sia in modo seriale che in parallelo.

Come vedremo nei capitoli successivi, contrariamente all'analisi intuitiva della nostra esperienza personale, le percezioni non sono affatto semplici copie del mondo che ci circonda. Le sensazioni sono astrazioni, non repliche, del mondo in cui viviamo. Il sistema nervoso centrale dopo aver preliminarmente analizzato diverse caratteristiche degli eventi fisici che hanno luogo nell'ambiente esterno se ne costruisce una sua rappresentazione interna. Quando teniamo un oggetto in mano, la forma, il movimento e le caratteristiche della superficie dell'oggetto vengono analizzate simultaneamente ma separatamente sulla base di regole intrinseche al nostro cervello ed i risultati di queste analisi vengono poi integrate in un'esperienza cosciente.

Come vedremo nei prossimi due capitoli, il modo in cui avviene questa integrazione, cioè il cosiddetto *problema del collegamento*, ed il modo in cui l'esperienza cosciente emerge dall'*attenzione selettiva* che il sistema nervoso centrale presta alle informazioni sensoriali che riceve sono due dei più importanti problemi delle neuroscienze e delle scienze cognitive e probabilmente potranno ricevere una risposta solamente attraverso lo sforzo coordinato di entrambe le discipline.

David G. Amaral

LETTURE SCELTE

Brodal A. 1981. *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, 3rd ed. New York: Oxford Univ. Press.

Carpenter MB. 1991. *Core Text of Neuroanatomy*, 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins.

England MA, Wakely J. 1991. *Color Atlas of the Brain and Spinal Cord: An Introduction to Normal Neuroanatomy.* St. Louis: Mosby Year Book.

Felleman DJ, Van Essen DC. 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. Cereb Cortex 1:1–47.

Martin JH. 1996. *Neuroanatomy: Text and Atlas*, 2nd ed. Stamford, CT: Appleton & Lange.

Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen Chr. 1988. *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas*, 3rd rev. ed. Berlin: Springer-Verlag.

Peters A, Jones EG (eds). 1984. *Cerebral Cortex*. Vol. 1, *Cellular Components of the Cerebral Cortex*. New York/London: Plenum.

Peters A, Palay S, Webster H deF. 1991. *The Fine Structure of the Nervous System*, 3rd ed. New York: Oxford Univ. Press.

BIBLIOGRAFIA

Brodmann K. 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues.* Leipzig: Barth.

Penfield W, Boldrey E. 1937. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. Brain 60:389–443.

Penfield W, Rasmussen T. 1950. *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function.* New York: Macmillan.

Ramón y Cajal S. 1995. *Histology of the Nervous System of Man and Vertebrates.* 2 vols. N Swanson, LW Swanson (transl). New York/Oxford: Oxford Univ. Press.

Integrazione delle funzioni sensitive e motorie: cortecce associative e capacità cognitive cerebrali

- **Tre aree associative multimodali presiedono all'integrazione delle diverse modalità sensoriali ed alle loro connessioni con l'uscita motoria**
- **Le funzioni delle aree associative obbediscono a tre principi fondamentali**

  Le informazioni sensoriali vengono analizzate sia in serie che in parallelo

  Le informazioni sensoriali che provengono dalle aree unimodali della corteccia convergono in aree multimodali

  Nel sistema motorio, l'analisi delle informazioni procede con una disposizione gerarchica inversa
- **Le aree associative della corteccia prefrontale costituiscono un esempio paradigmatico del funzionamento delle aree associative**

  Nella Scimmia le lesioni delle aree associative prefrontali interferiscono con la pianificazione delle attività motorie

  La corteccia che circonda il solco principale è in rapporto con compiti che richiedono l'impiego della memoria operativa

  Nell'Uomo le lesioni delle aree associative prefrontali alterano la pianificazione del comportamento
- **La comprensione, la cognizione e la coscienza dipendono dalle interazioni fra le diverse aree associative**
- **La coscienza e il flusso delle analisi sensoriali non sono distribuite in modo omogeneo nei due emisferi cerebrali**
- **Una visione d'insieme**
- **Appendice. I metodi di visualizzazione funzionale consentono l'osservazione diretta dell'attività cerebrale connessa con le funzioni cognitive**

  La RMI funzionale è una modificazione della RMI in grado di registrare, in immagini successive, le modificazioni che intervengono nei tessuti a seconda del loro stato funzionale

  L'impiego di traccianti radioattivi consente di fissare in immagini i processi biochimici che hanno luogo *in vivo* nel sistema nervoso

A partire dagli anni intorno al 1950 era divenuto ormai chiaro che le diverse modalità sensoriali sono mediate da sistemi distinti e che i diversi tipi di attività motoria richiedono l'impiego di sezioni diverse del sistema motorio. Non era ancora ben chiaro, tuttavia, se tale specificità di intervento da parte del sistema nervoso fosse applicabile anche alle funzioni cognitive superiori. Infatti, molti ricercatori pensavano allora che le funzioni cognitive, data la loro alta complessità, richiedessero l'intervento del cervello *in toto*. Solo in questi ultimi quarant'anni, perciò, si sono ottenute prove cogenti dell'ipotesi che tutte le funzioni mentali siano localizzate in aree specifiche della massa cerebrale (v. Capitolo 1). È tuttavia diventato anche chiaro, nel frattempo, che le funzioni cerebrali complesse richiedono l'integrazione di informazioni che provengono da numerose aree cerebrali diverse. Questa affermazione solleva, tuttavia, un nuovo interrogativo: con che tipo di analisi condotte in serie e in parallelo vengono collegate insieme tutte queste informazioni cognitive? In quali aree avvengono queste integrazioni? E con che meccanismo si realizza tale integrazione?

Hughlings Jackson, che fu, in Inghilterra, il fondatore della neurologia moderna, aveva già dato una profetica risposta a questo interrogativo, intorno al 1870. Jackson aveva allora proposto che la corteccia cerebrale avesse un'organizzazione gerarchica e che alcune aree corticali svolgessero funzioni integrative di ordine superiore che di per sé non erano né puramente sensitive né puramente motorie ma piuttosto di carattere associativo. Tali aree corticali di ordine superiore sono oggi note come *aree associative* e servono, come dice il nome, ad associare l'ingresso sensoriale con l'uscita motoria svolgendo tutti i processi mentali che hanno luogo, appunto, fra l'arrivo delle informazioni sensoriali e la comparsa delle conseguenti risposte motorie. I processi mentali che Jackson attribuiva a queste aree corticali comprendono l'interpretazione delle informazioni sensoriali, l'associazione delle percezioni con esperienze pregresse, la concentrazione dell'attenzione e l'esplorazione dell'ambiente circostante.

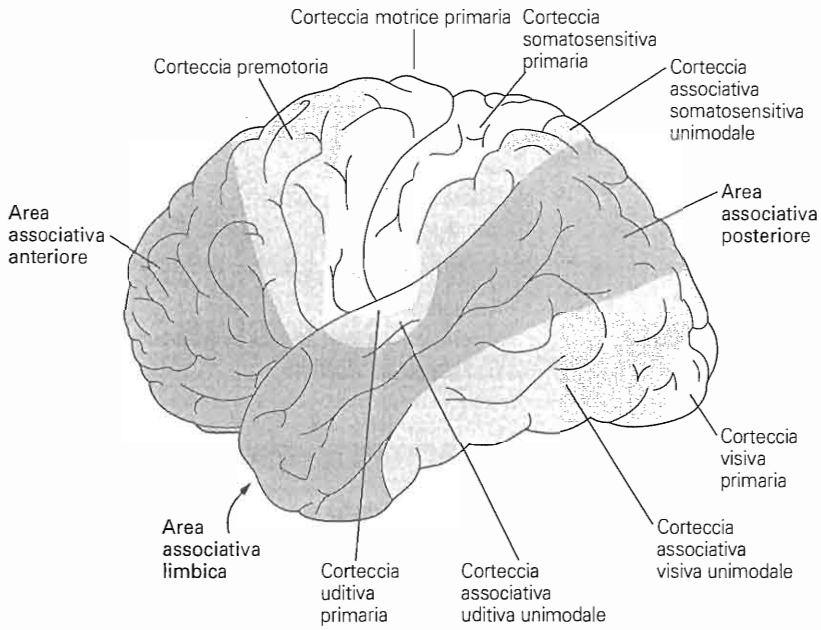


Figura 19.1 Le cortecce associative occupano gran parte della superficie esterna dell'encefalo. Disegno schematico della superficie laterale del cervello umano che mette in evidenza le regioni occupate dalle cortecce sensoriale e motrice primarie, dalle cortecce motrici e sensoriali di ordine superiore e dalle tre cortecce associative.

A riprova di questa teoria, Jackson citava l'esperienza clinica che ci mostra come certe lesioni corticali, per quanto di limitata estensione, possono metter capo ad alterazioni del comportamento inaspettatamente complesse.

In che modo le aree associative arrivano a svolgere queste funzioni integrative? Come apprenderemo in questo capitolo, le aree associative sono in grado di elaborare processi cognitivi altamente complessi in quanto ricevono informazioni da diverse aree sensoriali di ordine superiore e le trasmettono ad aree motrici di ordine superiore in grado, dopo appropriate analisi e trasformazioni, di organizzare la pianificazione di risposte motorie complesse.

Tre aree associative multimodali presiedono all'integrazione delle diverse modalità sensoriali ed alle loro connessioni con l'uscita motoria

L'ipotesi di Jackson relativa alle aree associative riposa oggi su solide basi sperimentali. Sappiamo ora che tutte le aree corticali sensoriali primarie proiettano ad aree corticali sensoriali di ordine superiore circostanti, dette anche *aree associative unimodali*, che integrano le diverse informazioni sensoriali che riguardano le singole modalità. Per esempio, la corteccia associativa visiva integra le informazioni relative alla forma, al colore e al movimento degli oggetti che arrivano al cervello attraverso vie separate. Le aree associative unimodali proiettano, a loro volta, ad *aree associative motrici multimodali* localizzate nel lobo frontale rostralmente alla corteccia motrice primaria. Le aree motrici d'ordine superiore trasformano le informazioni sensoriali in un piano d'azione e stabiliscono i programmi necessari all'esecuzione dei movimenti, che vengono infine trasmessi alle aree premotorie e all'area motrice primaria per la messa in opera definitiva. Il termine di *corteccia primaria* può perciò rivestire due diversi significati: le aree sensoriali primarie sono le stazioni *iniziali* di analisi delle informazioni sensoriali mentre l'area motrice primaria è la sede *finale* dell'analisi corticale dei comandi motori.

Se le aree associative multimodali integrano le diverse modalità sensoriali e collegano le informazioni sensoriali con la programmazione del movimento, è ovvio che esse debbano anche venir considerate come i substrati anatomici delle funzioni cerebrali superiori come il pensiero cosciente, la percezione e l'attività motoria finalizzata. Coerentemente a questo modo di vedere, si osserva che le lesioni delle aree associative determinano la comparsa di gravi deficit cognitivi.

Le principali aree sensoriali e motrici, primarie e di ordine superiore, e le aree associative multimodali della corteccia cerebrale sono elencate nella Tabella 19.1. Tre aree associative multimodali rivestono la massima importanza (Figura 19.1):

1. L'*area associativa posteriore*, localizzata al confine dei lobi parietale, temporale e occipitale, collega le informazioni provenienti da modalità sensoriali diverse ai fini della percezione e del linguaggio.
2. L'*area associativa limbica*, localizzata lungo il margine mediale degli emisferi cerebrali, presiede al comportamento emotivo e alla conservazione delle tracce mnemoniche.
3. L'*area associativa anteriore* (corteccia prefrontale), situata anteriormente al giro precentrale, governa la pianificazione del movimento.

La maggior parte delle nostre nozioni sulla funzione delle aree associative deriva da studi effettuati su pazienti portatori di alterazioni corticali dovute a traumi, a ictus cerebrali, a tumori, o, in alcuni casi, a danni insorti in seguito ad operazioni chirurgiche cerebrali eseguite per ovviare a disturbi di tipo neurologico o comportamenta-

 ISBN 88-408-1256-3

Tabella 19.1 Principali aree funzionali della corteccia cerebrale

Denominazione funzionale	Lobo	Localizzazione specifica
Cortecce sensoriali primarie		
Somatosensitiva	Parietale	Giro postcentrale
Visiva	Occipitale	Labbra della scissura calcarina
Uditiva	Temporale	Giro di Heschl
Aree sensoriali associative unimodali		
Somatosensitiva	Parietale	Parietale posteriore
Visiva	Occipitotemporale	Superficie inferolaterale dei lobi occipitale e temporale
Uditiva	Temporale	Giro temporale superiore
Aree sensoriali associative multimodali		
Posteriore, di integrazione sensoriale multimodale (localizzazione visuospaziale, linguaggio, attenzione)	Parietotemporale	Area di giunzione fra i lobi parietale e temporale
Anteriore, di integrazione motoria multimodale (pianificazione motoria, emissione del linguaggio, criteri di valutazione)	Frontale	Superfici dorsale e laterale della corteccia prefrontale, anteriormente alle aree premotorie
Limbica (emozioni, memoria)	Temporale, parietale, frontale	Giro del cingolo, formazione dell'ippocampo, giro paraippocampico, amigdala
Aree associative motorie		
Premotoria (preparazione e programma del movimento)	Frontale	Anteriormente alla corteccia motrice primaria
Corteccia motrice primaria		
Corteccia motrice (movimento di una articolazione secondo un vettore)	Frontale	Giro precentrale

le. I dati forniti dagli interventi chirurgici sono risultati di particolare interesse in quanto, in questi casi, le lesioni sono relativamente limitate e circoscritte. Anche gli esperimenti effettuati sulle scimmie sono stati fonte di preziose e dettagliate informazioni neuroanatomiche e di fisiologia cellulare su regioni specifiche della corteccia cerebrale. Del tutto recentemente, le sofisticate tecniche radiologiche di visualizzazione del cervello *in vivo* hanno cominciato a fornire informazioni sulla localizzazione delle funzioni corticali in soggetti analizzati nel corso dell'esecuzione di compiti cognitivi.

In nessuna regione del sistema nervoso la connessione fra singole funzioni mentali e struttura cerebrale appare più evidente che nella *corteccia parietale posteriore*. Le lesioni che interessano questa regione interferiscono con la consapevolezza della struttura e delle dimensioni del nostro corpo e dello spazio che lo circonda. Gordon Holmes, in Inghilterra, e Alexander Luria, in Russia, hanno sottoposto ad esame soldati che avevano subito lesioni nel corso della prima e della seconda guerra mondiale (Figura 19.2A). Questi AA. osservarono che l'area associativa parietale posteriore è in rapporto con la nozione dello spazio extrapersonale (con la definizione delle dimensioni e dei rapporti dello spazio che ci circonda) e con il collegamento in un insieme coerente dei diversi elementi che compongono uno scenario visivo. Per esempio, Holmes e Luria osservarono che i soggetti portatori di lesioni bilaterali del lobo parietale posterolaterale, pur possedendo una acuità visiva normale, non erano in grado di localizzare con la vista o di afferrare oggetti che risvegliavano il loro interesse. Se si chiedeva a questi pazienti di descrivere ciò che vedevano essi non si dimostravano in grado di collegare i diversi elementi dello scenario visivo. Queste ricerche dimostrarono che la corteccia parietale posteriore ha un'importanza critica per l'integrazione di diverse modalità sensoriali e per l'impiego delle relative informazioni integrate per guidare il comportamento che ne consegue. Esperimenti successivi (che verranno presi in esame nel prossimo capitolo) eseguiti su scimmie normali e sveglie dimostrarono che i neuroni della corteccia parietale posteriore dorsolaterale ricevono sia informazioni visive che somatiche ed hanno la funzione di indirizzare lo sguardo e il comportamento esplorativo verso stimoli presenti nel campo visivo contralaterale.

La duplice funzione dell'*area associativa limbica*, che riguarda sia l'espressione emotiva che la formazione delle tracce mnemoniche, può sembrare a prima vista disparata a meno di non riflettere che le conseguenze emotive che un evento è in grado di risvegliare in noi costituiscono un fattore decisivo agli effetti del suo ricordo o meno. L'osservazione dell'ormai famoso paziente H.M., cui erano stati asportati entrambi i lobi temporali mediali (Figura 19.2B), dimostrò per la prima volta l'importanza selettiva di questa regione cerebrale per la conversione delle tracce di memoria a breve termine in memoria a lungo termine (Capitolo 62). Gli studi neuroanatomici e di fisiologia cellulare, eseguiti sulle scimmie, hanno contribuito a stabilire con certezza che le aree associative del lobo temporale mediale, che comprendono la formazione dell'ippocampo, ricevono informazioni praticamente da tut-

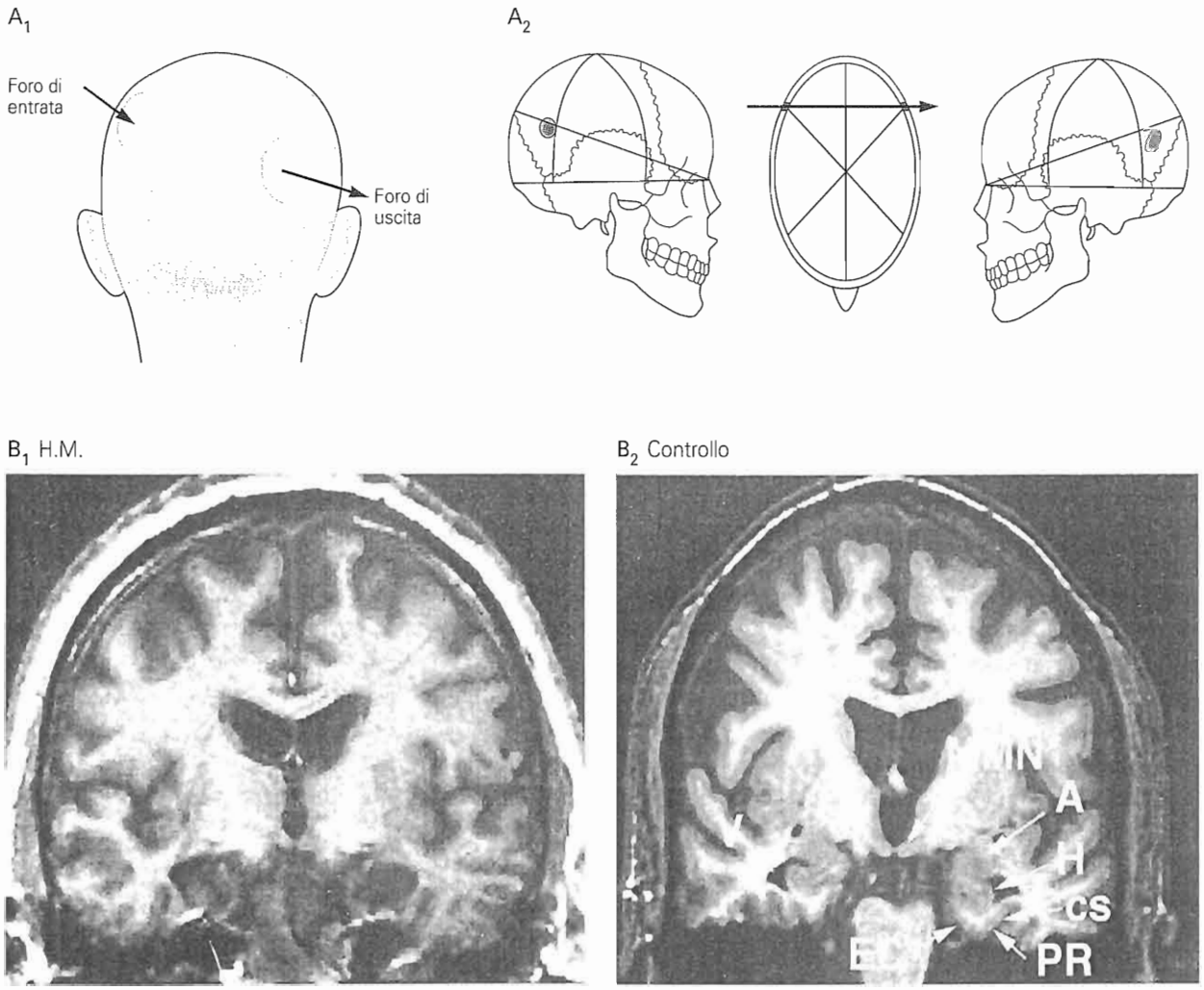


Figura 19.2 Le osservazioni fatte su pazienti portatori di lesioni specifiche della corteccia cerebrale hanno permesso di acquisire importanti conoscenze sulla funzione delle aree associative.
A. 1. Il disegno mostra il tragitto di una pallottola attraverso il cranio di un soldato ferito durante la prima guerra mondiale. La pallottola era penetrata nel cranio a livello del lobo parietale dorsolaterale di sinistra ed era uscita dal lobo parietale ventrolaterale di destra. Questo paziente fu studiato dal neurologo inglese Gordon Holmes e le osservazioni da lui tratte gli permisero di mettere in luce l'importanza del lobo parietale per l'integrazione visuospaziale. 2. Disegno tratto da un lavoro di Aleksander Luria che mostra il tragitto di una pallottola attraverso i lobi parietali di un soldato russo ferito nella II guerra mondiale. I deficit visuospaziali osservati in questo soggetto erano praticamente identici a quelli del paziente di Holmes.
B. Questa immagine di risonanza magnetica (RM) mette in evidenza l'asportazione bilaterale del lobo temporale medio, compresa la formazione dell'ippocampo, eseguita nel paziente H.M. 1. Scansione del cervello di H.M. 2. Scansione di un cervello di controllo. A = amigdala; H = ippocampo; EC = corteccia entorinale; CS = solco collaterale; PR = solco peririnale; MMN = nucleo mammillare medio.
C. Disegno tratto da una ricostruzione computerizzata del tragitto della sbarra di ferro penetrata nel cervello di Phineas Gage in un incidente accaduto più di un secolo fa. Questa ferita determinò una grave alterazione della personalità del paziente e permise di approfondire la nostre conoscenze sulla funzione dei lobi frontali.

te le altre aree associative. Tali connessioni consentono all'ippocampo di aver contezza dell'intero flusso delle attività cognitive e di poter quindi mettere in relazione i diversi aspetti di ciascun evento in modo da poterlo ricordare come esperienza coerente.

Infine, le funzioni esecutive del comportamento, il giudizio sulle cose, la pianificazione del futuro, il mantenimento e l'organizzazione delle tracce mnemoniche per la loro migliore utilizzazione nelle attività che si intendono compiere sono compito e responsabilità dell'*area associativa anteriore* (corteccia prefrontale). L'interesse su questa area cerebrale fu richiamata, già nel corso del diciannovesimo secolo, da un curioso incidente accaduto ad un capo operaio delle ferrovie, un certo Phineas Gage. In se-

 ISBN 88-408-1256-3

guito ad un'esplosione, una sbarra di ferro andò a conficcarsi nei lobi frontali di Phineas Gage e, inaspettatamente, il malcapitato sopravvisse (Figura 19.2C). Dopo aver superato l'incidente, la sua personalità apparve, tuttavia, singolarmente cambiata. Prima dell'incidente Phineas Gage era considerato persona affidabile e laboriosa, ma in seguito i suoi colleghi dicevano: "Gage, non è più lui". Gage divenne una persona inaffidabile, beveva spesso e generosamente. Non fu più in grado di regolarsi nel lavoro e nella vita e divenne infine un povero vagabondo. Anche le più recenti ricerche condotte su pazienti portatori di lesioni dei lobi frontali confermano che queste aree hanno un ruolo fondamentale per la pianificazione e la valutazione a lungo termine. Anche ricerche condotte in parallelo sulle scimmie, e che prenderemo in esame successivamente, indicano che i neuroni della corteccia prefrontale dorsolaterale assicurano continuità agli intenti comportamentali. Per esempio, certi neuroni che iniziano a scaricare quando è stata decisa una certa risposta comportamentale, continuano a rispondere, talvolta anche per minuti interi, finché la risposta non è stata completamente eseguita. Se il neurone smette di scaricare la scimmia non riesce più a portare a termine il compito.

Quali sono le relazioni delle cortecce sensoriali e motrici primarie con le aree associative? Secondo il *modello gerarchico* dell'analisi delle informazioni da parte della corteccia cerebrale, l'informazione sensoriale viene dapprima ricevuta e interpretata nelle cortecce sensoriali primarie, essa viene quindi inviata alle aree associative unimodali e infine alle aree sensoriali multimodali. Ad ogni passaggio successivo di questo flusso delle informazioni viene condotta un'analisi sempre più approfondita che culmina infine, per esempio nel caso della visione, con il riconoscimento di un oggetto o di una struttura a livello della corteccia inferotemporale (Capitoli 27 e 28).

Le funzioni delle aree associative obbediscono a tre princìpi fondamentali

Le ricerche relative alle funzioni delle vie afferenti sensoriali ed alle aree associative della corteccia hanno messo in luce tre importanti princìpi informatori che presiedono alle analisi delle informazioni sensoriali:

1. Le informazioni sensoriali vengono analizzate lungo vie diverse poste in parallelo, che partono dai recettori periferici, passano attraverso una serie di stazioni intermedie che comprendono in successione le cortecce sensitive primarie e le cortecce associative unimodali per raggiungere infine le cortecce associative multimodali localizzate nella parte posteriore degli emisferi cerebrali, in corrispondenza della corteccia parietale posteriore e temporale.
2. Le informazioni sensoriali relative a modalità diverse dello stesso evento convergono in aree corticali che le integrano in un evento polisensoriale.
3. Le aree associative posteriori che analizzano le diverse informazioni sensoriali sono strettamente interconnesse con le aree associative frontali responsabili della pianificazione motoria. Queste aree associative anteriori trasformano le intenzioni relative a futuri comportamenti in risposte motorie concrete, come, per esempio, in atti che possono portare alla soddisfazione di necessità elementari come la fame e la sete.

Le informazioni sensoriali vengono analizzate sia in serie che in parallelo

L'analisi corticale delle informazioni sensoriali è stata studiata in modo particolarmente approfondito nei sistemi visivo e somatosensitivo, ma i princìpi fondamentali desunti da queste ricerche sono validi anche per ciò che riguarda le altre modalità sensoriali. Nei capitoli dedicati al sistema visivo (Capitoli 25-29) prenderemo in esame i meccanismi corticali di analisi mediante i quali i segnali sensoriali in ingresso vengono trasformati in informazioni coerenti, strutturate in percezioni visive concrete. Vedremo allora in che modo gli assoni dei neuroni della corteccia visiva primaria che trasportano informazioni elementari convergono sulle cellule delle aree visive secondarie adiacenti (Figura 19.3).

Le aree visive secondarie sono aree associative unimodali. Anche se i neuroni di queste aree rispondono in modo selettivo a una serie di sollecitazioni sensoriali e sono in grado di mettere in evidenza aspetti anche complessi delle immagini visive, tutte le informazioni che vi vengono analizzate sono di natura esclusivamente visiva. Nella Scimmia, singoli neuroni delle aree associative di carattere visivo del lobo temporale rispondono in modo preferenziale a particolari forme complesse, come una mano, mentre altri rispondono selettivamente ad altre forme complesse, come un viso. Le lesioni a carico delle aree sensoriali secondarie o delle cortecce associative unimodali impediscono la corretta analisi di particolari tipi di informazioni sensoriali determinando la comparsa di una condizione nota come *agnosia* (dal greco: mancanza di conoscenza). Nell'Uomo, le lesioni che interessano le aree ventrali delle cortecce extrastriate provocano la perdita della capacità di riconoscere con la vista particolari oggetti, senza alterare la loro identificazione con il tatto (*agnosia percettiva*). Altri pazienti sono in grado di percepire un oggetto e di disegnarlo correttamente, ma non di indicarlo con il proprio nome (*agnosia associativa*).

Le informazioni sensoriali che provengono dalle aree unimodali della corteccia convergono in aree multimodali

Le vie sensoriali esclusivamente dedicate all'informazione visiva, uditiva o somatica convergono poi in aree associative multimodali localizzate nelle cortecce prefron-

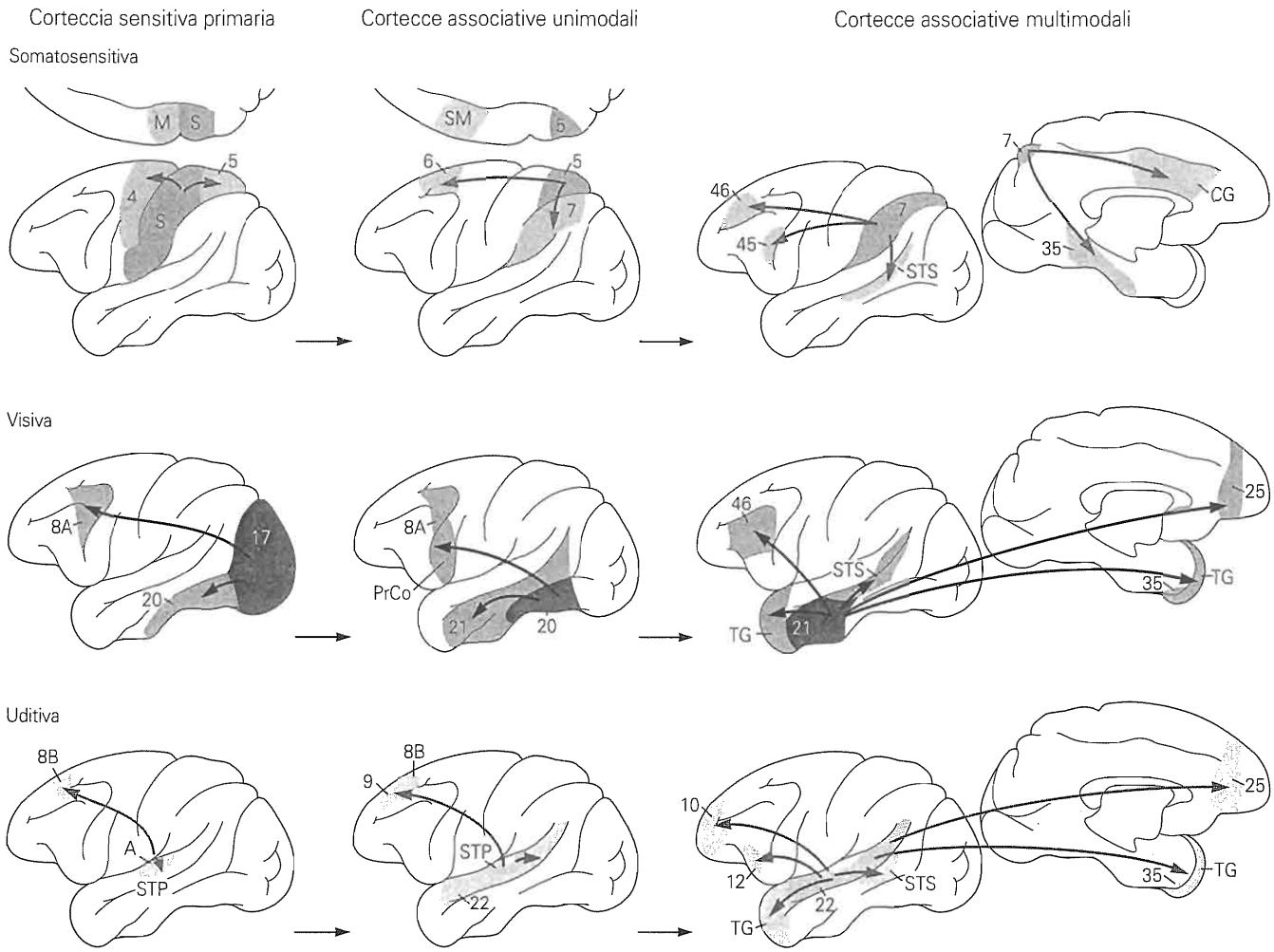


Figura 19.3 Vie nervose che raggiungono le aree associative somatosensitiva, visiva e uditiva. Ogni connessione fra un'area corticale e l'altra rappresenta uno stadio del processo di analisi. Ad ogni stadio, dallo stimolo sensoriale vengono tratte informazioni sempre più astratte. Le informazioni sensoriali vanno dalle aree sensoriali primarie alle cortecce associative unimodali adiacenti. (Grigio medio = corteccia sensitiva primaria, grigio scuro = corteccia visiva primaria; grigio chiaro = corteccia uditiva primaria).

tale, parietotemporale e limbica (Figura 19.4). I neuroni di queste aree rispondono a combinazioni di segnali costituiti dalle diverse modalità sensoriali, costruendo una rappresentazione interna dello stimolo sensitivo che è in rapporto a particolari aspetti del comportamento.

Per esempio, la corteccia associativa multimodale del lobulo parietale inferiore è deputata a focalizzare l'attenzione visiva su oggetti presenti nel campo visivo contralaterale. I neuroni di quest'area ricevono informazioni relative sia alla posizione di uno stimolo nel mondo esterno che alla sua relazione spaziale rispetto allo spazio personale dell'individuo. Nella Scimmia, i neuroni di quest'area rispondono alla vista di una potenziale ricompensa se questa è presente in un ambito raggiungibile con l'estensione del braccio (spazio personale), mentre non rispondono se essa è localizzata in una zona della stanza troppo lontana perché la ricompensa possa venir afferrata con la mano (spazio extrapersonale). Questi stessi neuroni ricevono anche informazioni altamente specifiche sullo stimolo dalla corteccia del cingolo (area associativa limbica), a dimostrazione del fatto che lo stato di interessamento dell'animale per lo stimolo presentato costituisce un fattore importante della frequenza di scarica dei neuroni. Per esempio, se ad una scimmia viene presentato un contenitore pieno di un succo gradevole, i neuroni del lobulo parietale inferiore rispondono più vigorosamente se l'animale ha sete che se l'animale ha appena bevuto.

Come vedremo nel Capitolo 20, le lesioni unilaterali del lobulo parietale inferiore determinano la comparsa di negligenza sensoriale per tutto ciò che è localizzato nel campo visivo contralaterale. Le lesioni bilaterali alterano la capacità del soggetto di esplorare il mondo esterno su entrambi i lati (sindrome di Balint). I pazienti affetti da sindrome di Balint vivono come se vedessero soltanto ciò che sta loro di fronte. Essi non riescono a localizzare gli oggetti presenti nello scenario visivo o a costruirsi una rappresentazione interna del mondo che li circonda (*amorfosintesi*).

Nel Capitolo 59 impareremo a conoscere una regione del giro angolare che è in rapporto con in linguaggio e che riceve sia afferenze visive (per la lettura) che afferenze somatiche (alfabeto Braille per i ciechi). Le lesioni di quest'area producono *alessia* (incapacità di leggere). Le lesioni del lobo temporale superiore (area di Wernicke),

 ISBN 88-408-1256-3

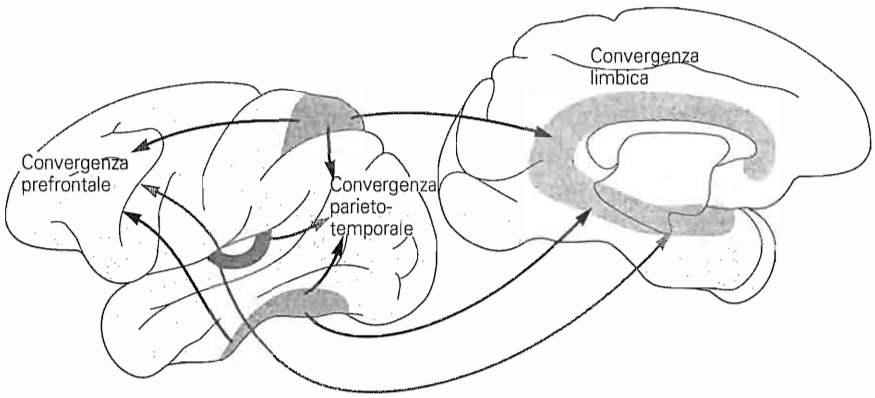


Figura 19.4 Le afferenze sensoriali unimodali convergono su aree associative multimodali localizzate nelle cortecce prefrontale, parietotemporale e limbica. (La corteccia limbica circonda il corpo calloso e il diencefalo, formando una striscia continua disposta lungo la superficie mediale dell'emisfero cerebrale).
Color arancio = corteccia associativa somatosensitiva; color porpora = corteccia associativa visiva; giallo = corteccia associativa uditiva.

dove viene analizzato il significato delle parole espresse verbalmente, determinano invece afasia sensoriale. Queste difficoltà di isolare le informazioni relative al linguaggio dal flusso delle informazioni afferenti vanno ricomprese nelle forme di agnosia anche se si tratta di agnosie di natura complessa.

Nel sistema motorio, l'analisi delle informazioni procede con una disposizione gerarchica inversa

Le aree associative posteriori sono strettamente connesse con la corteccia associativa del lobo frontale. Per comprendere a fondo queste relazioni dobbiamo anzitutto ricordare che nel sistema motorio l'analisi delle informazioni avviene con una sequenza che è essenzialmente opposta a quella impiegata dai sistemi sensoriali (Figura 19.5). La pianificazione del movimento prende inizio con un abbozzo generico di quale potrà essere il comportamento più opportuno da tenere e viene poi tradotta in atti motori concreti mediante successive analisi che hanno luogo nelle vie motrici. Nella corteccia frontale i singoli neuroni non sembrano strettamente legati a risposte motorie specifiche. Le singole cellule, infatti, scaricano in concomitanza con una serie di comportamenti diversi, ma correlati fra loro. I singoli movimenti e anche le attività motorie più complesse dipendono piuttosto dalle caratteristiche della scarica di grandi reti neuronali del lobo frontale.

La via motrice finale che discende dalla corteccia cerebrale prende origine soprattutto dalla corteccia motrice primaria, che occupa tutto il giro precentrale. Come apprenderemo nel Capitolo 38, i neuroni della corteccia motrice primaria di una scimmia normale in attività iniziano a scaricare immediatamente prima che un gruppo di muscoli abbia a contrarsi nell'intento di muovere una particolare articolazione in una certa direzione.

La corteccia premotoria è costituita da un gruppo di aree del lobo frontale localizzate appena rostralmente alla corteccia motrice e strettamente interconnesse fra loro. Essa comprende le aree 6 ed 8 e la corteccia motrice supplementare, situata sulla faccia mediale dell'emisfero. I neuroni di queste aree entrano in attività durante la preparazione del movimento. Per esempio, alcuni neuroni iniziano a scaricare mentre l'animale sta programmando un movimento, vale a dire molto prima che abbia luogo la risposta meccanica vera e propria. Mentre nell'Uomo le lesioni della corteccia motrice primaria provocano una emiplegia contralaterale (assenza completa del movimento volontario, seppur in presenza di qualche movimento posturale e di qualche movimento involontario stereotipato), le lesioni della corteccia premotoria hanno come conseguenza l'incapacità di usare gli arti contralaterali (anche se la forza con la quale vengono eseguiti movimenti elementari, come prendere e tirare, è in gran parte conservata). Il paziente si comporta come se i programmi motori che riguardano il movimento degli arti contralaterali siano andati perduti (*aprassia cinetica degli arti*). Se la lesione è localizzata nell'emisfero dominante, anche i movimenti dell'arto ipsilaterale, che dipendono da programmi motori appresi sotto il governo dell'emisfero dominante, sono alterati (*aprassia simpatica*).

La corteccia premotoria riceve afferenze principalmente da tre fonti: (1) dai nuclei motori del talamo ventroanteriore e ventrolaterale (che, a loro volta, ricevono afferenze dai nuclei della base e dal cervelletto), (2) dalla corteccia somatosensitiva primaria e dalla corteccia parietale associativa (che assicurano le informazioni relative alle risposte motorie in corso) e (3) dalla corteccia associativa prefrontale.

Nei prossimi capoversi prenderemo dettagliatamente in esame la corteccia associativa prefrontale per illustrare il funzionamento di un'area associativa multimodale. Le aree associative parietali posteriori verranno trattate nel Capitolo 20 e le aree temporale ed occipitale posteriori nel Capitolo 28 nel contesto della trattazione della percezione visiva. Delle aree associative limbiche parleremo, infine, nel Capitolo 50 a proposito delle emozioni e di nuovo nel Capitolo 62 in connessione con i problemi dell'apprendimento e della memoria.

Le aree associative della corteccia prefrontale costituiscono un esempio paradigmatico del funzionamento delle aree associative

La corteccia prefrontale può essere suddivisa in tre regioni principali: l'area associativa prefrontale dorsale, la cor-

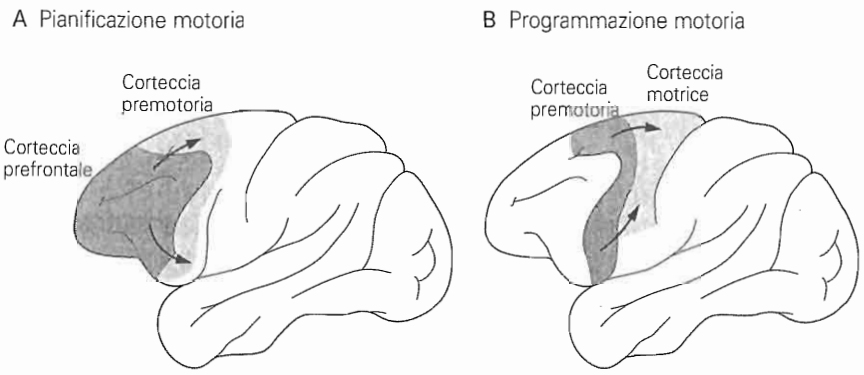


Figura 19.5 Il flusso delle informazioni, nel sistema di controllo motorio del lobo frontale, segue un percorso che è praticamente l'inverso di quello che troviamo nei sistemi sensoriali. L'informazione viene analizzata innanzitutto nelle aree polimodali prefrontali (A), che sono adibite alla pianificazione motoria, e viene quindi proiettata alla corteccia premotoria. La corteccia premotoria genera programmi motori (B) che vengono poi attuati tramite le sue proiezioni alla corteccia motrice. I neuroni della corteccia motrice si attivano promuovendo essenzialmente movimenti di una sola articolazione in singole direzioni.

teccia prefrontale mediale e la corteccia orbitofrontale ventrale (Figura 19.6). Tutte queste regioni sono particolarmente sviluppate nei primati e ricevono robuste afferenze dal nucleo talamico dorsomediale che vanno a terminare nello strato dei granuli. Le cortecce di queste tre regioni vengono perciò talvolta indicate come *corteccia frontale granulare* per distinguerle dalla corteccia agranulare delle aree motrice e premotorie. Tutte queste tre aree associative svolgono funzioni esecutive.

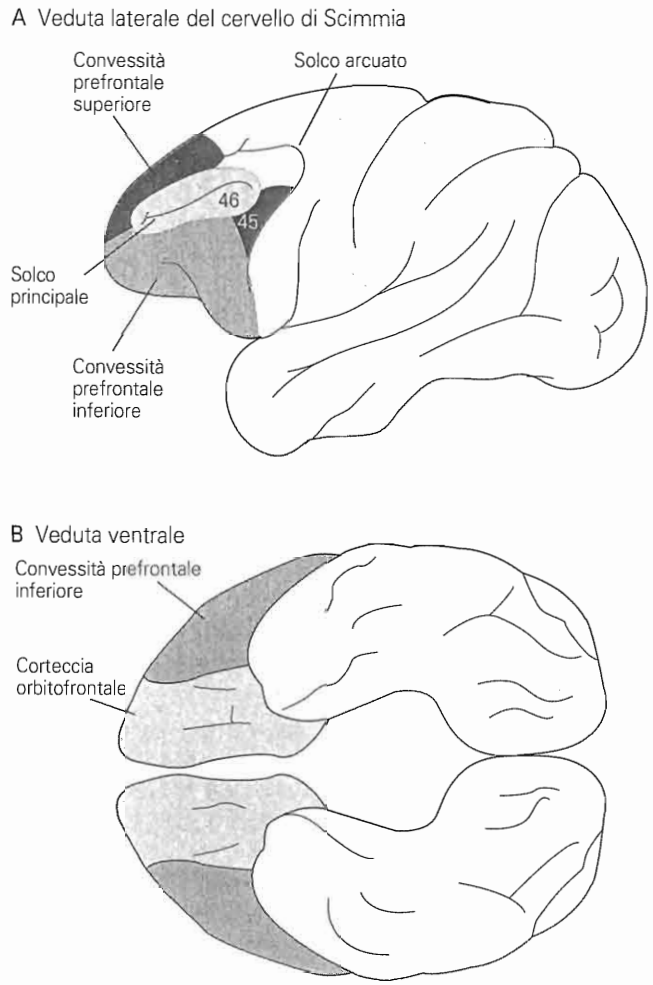


Figura 19.6 Principali suddivisioni della corteccia prefrontale della Scimmia. (Da Rosenkilde, 1979.)
A. Questa veduta laterale mette in evidenza la superficie dorsolaterale del lobo prefrontale, che costituisce la corteccia associativa prefrontale dorsale.
B. Questa veduta ventrale mette in evidenza la corteccia orbitofrontale, che costituisce parte della suddivisione orbitofrontale ventrale della corteccia associativa prefrontale. La corteccia prefrontale mediale è situata medialmente rispetto alla corteccia orbitofrontale.

La corteccia orbitofrontale e la corteccia prefrontale mediale sono in rapporto con la corteccia associativa limbica e intrattengono connessioni dirette con strutture limbiche, come l'amigdala e la corteccia del cingolo (Capitolo 50). Le funzioni più importanti dell'area associativa prefrontale sono quelle di valutare le conseguenze delle azioni future e di programmare e organizzare le attività motorie conseguenti più opportune. Per essere in grado di selezionare le risposte motorie più adatte, le aree associative frontali devono poter integrare informazioni sensoriali provenienti sia dal mondo esterno che dall'interno dell'organismo stesso. Le registrazioni effettuate da singole cellule dell'area associativa prefrontale indicano che l'attività dei neuroni è in rapporto con funzioni esecutive, come quelle di pianificare e regolare il comportamento e di trovare la soluzione più opportuna per far fronte ad eventi imprevisti. L'area associativa prefrontale è interessata, in particolare, con la appropriata successione dei comportamenti nel tempo. Due delle sue funzioni sono connesse alla così detta "memoria operativa" a breve termine (detta anche, talvolta, "memoria di lavoro") e alla pianificazione. Pertanto l'area associativa prefrontale è impegnata in compiti che richiedono un certo ritardo fra lo stimolo e la risposta comportamentale o il cui completamento dipende in misura notevole dalle esperienze più recenti (Scheda 19.1).

Nella Scimmia, le lesioni delle aree associative prefrontali interferiscono con la pianificazione delle attività motorie

Negli anni intorno al 1930 Carlyle Jacobsen dimostrò che l'area associativa prefrontale era in rapporto con la memoria e la pianificazione di attività motorie. Jacobsen, dopo aver asportato la corteccia associativa prefrontale di due scimmie, ne osservò il comportamento nel corso dell'esecuzione di diversi compiti che comportavano attività motorie ritardate. Nel *compito di alternanza ritardata* l'animale doveva scegliere fra due contenitori, posti uno a sinistra e uno a destra, dopo un ritardo prefissato fra

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 19.1

Test di funzionalità dei lobi frontali

I pazienti portatori di lesioni del lobo frontale hanno difficoltà ad eseguire compiti che comportino una pianificazione del comportamento. Questa capacità di pianificazione viene spesso valutata con i così detti compiti delle "Torri". Nel compito detto della "Torre di Londra" (Figura 19.7A), si presentano al soggetto tre palle colorate disposte su perni, ma spostabili. Le palle sono disposte in una posizione iniziale e si chiede al soggetto di spostarle per far loro assumere una certa posizione richiesta, con il minor numero di mosse possibili. Le palle devono essere riposte sui perni e il soggetto deve fare delle previsioni per stabilire la successione delle mosse necessarie per disporre le palle nell'ordine richiesto. La difficoltà del test è graduata in funzione del numero minimo di mosse necessarie per completare il compito.

Lo stesso principio informatore si applica al test della Torre di Hanoi (Figura 19.7A) nel quale viene presentata una serie di anelli di dimensioni diverse. Il compito richiesto è quello di trasferire tutti gli anelli dal primo perno al terzo con l'avvertenza che non si può mettere un anello grosso sopra un anello più piccolo e che, alla fine, gli anelli devono esser disposti nell'ordine iniziale.

Fare una pianificazione comporta spesso la capacità di essere duttili e di saper cambiare la propria strategia in funzione delle diverse circostanze. Il *Wisconsin Card Sorting Test* sottopone a prova quest'aspetto del comportamento cognitivo (Figura 19.7B). Ai soggetti viene dato un mazzo di 60 carte sulle quali sono rappresentati quattro diversi simboli (triangoli, stelle, croci o cerchi) di quattro colori diversi (rosso, verde, giallo o blu). Tutte le carte sono diverse fra loro. Ai soggetti viene chiesto di collocare ciascuna carta sotto una delle quattro carte campione presenti sul tavolo. Il soggetto deve dedurre la regola con cui deve disporre le carte dal fatto che l'esaminatore approvi o disapprovi, di volta in volta, le sue scelte. Il criterio che deve guidare le scelte del soggetto è rappresentato, in prima istanza, dal colore dei simboli rappresentati sulle carte, poi dalla forma e quindi dal numero. Quando il soggetto ha capito il criterio e sono state fatte 10 scelte giuste, il criterio di scelta viene cambiato e il soggetto deve capire qual è il nuovo criterio che gli si richiede. La capacità del soggetto di eseguire il compito viene valutata dal numero delle scelte giuste che il soggetto avrà fatto con l'intero mazzo di carte.

I pazienti portatori di lesioni dei lobi frontali non riescono ad eseguire correttamente nessuno di questi compiti cognitivi e gli studi di visualizzazione cerebrale confermano che, nel corso dell'esecuzione di questi compiti, nei soggetti normali di controllo si ha un'attivazione della superficie dorsale della corteccia frontale.

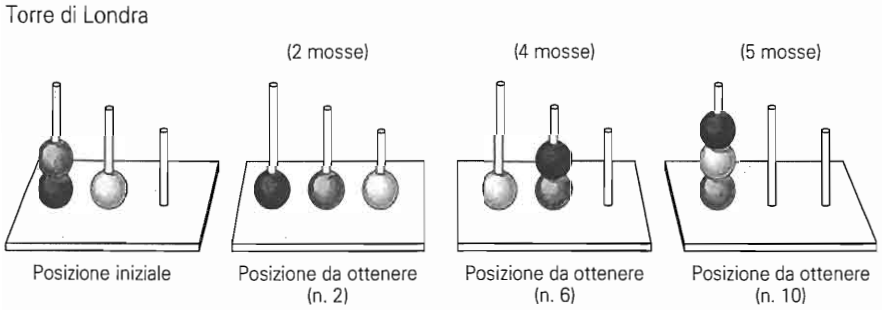


Figura 19.7A I test delle Torri. Nel test detto della Torre di Londra, al soggetto viene fatta vedere la posizione iniziale e gli si dice qual è il risultato che si vuol ottenere, mentre nel compito della Torre di Hanoi al soggetto vien detto soltanto qual è il risultato finale. (Per concessione di Shallice, 1992.)

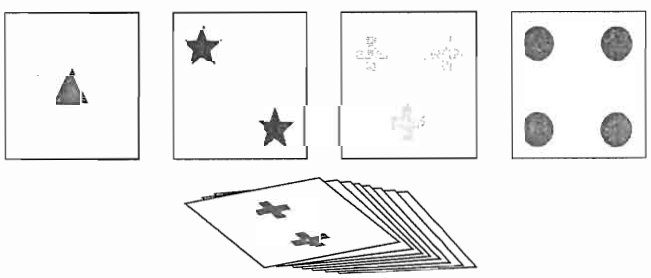


Figura 19.7B Carte usate nel Wisconsin Test. Il compito viene spesso proiettato sullo schermo di un computer sensibile al tatto del paziente.

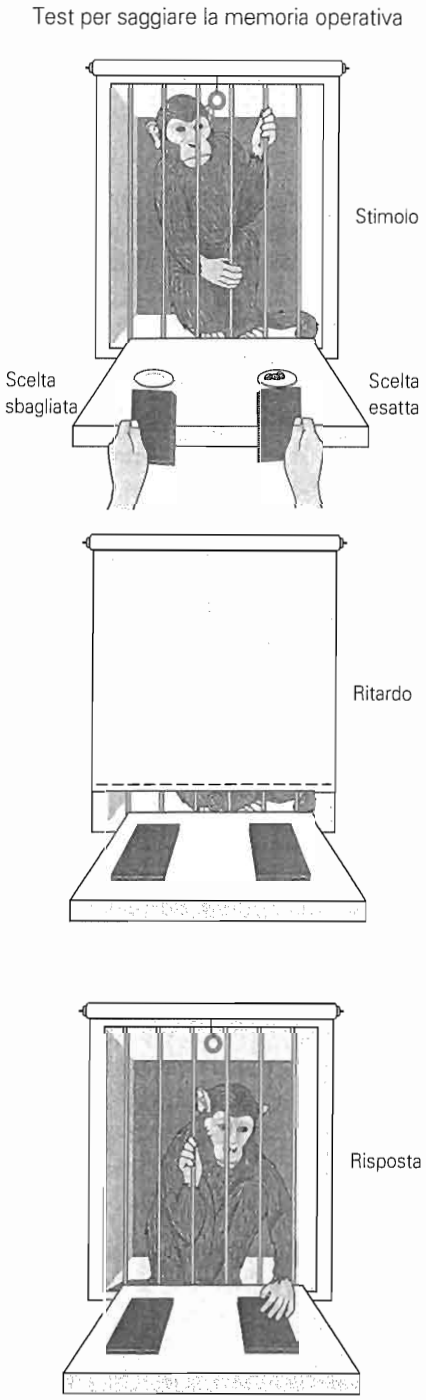


Figura 19.8 I test di risposta ritardata servono a controllare la funzionalità della corteccia prefrontale. A una scimmia si fa brevemente vedere uno stimolo bersaglio, nel caso specifico un boccone di cibo che serve da ricompensa. Dopo un certo ritardo, si permette all'animale di ricercare il cibo. Lo sperimentatore varia, a caso, fra una prova e l'altra, la collocazione del cibo in modo che ogni risposta cimenti soltanto la capacità dell'animale di trattenere mentalmente, a breve termine, l'informazione visiva e spaziale. L'informazione utile a risolvere il test non è più presente nel momento in cui ha luogo la risposta. Il comportamento dell'animale è guidato, quindi, soltanto dalla rappresentazione interna della localizzazione della ricompensa. (Da Goldman-Rakic, 1992.)

una scelta e l'altra. Nel *compito di risposta ritardata*, all'animale affamato veniva mostrato un pezzetto di cibo e, sotto osservazione dell'animale, il boccone era collocato, a caso, sotto l'uno o l'altro di due contenitori opachi, identici, posti uno a sinistra e l'altro a destra dell'animale. Dopo un ritardo di 5 s o più, all'animale era consentito di scegliere uno dei due contenitori (Figura 19.8). Gli animali normali imparavano rapidamente ad eseguire correttamente entrambi i compiti mentre gli animali portatori di lesioni della corteccia frontale non riuscivano a svolgere correttamente nessuno dei due esercizi. Per di più, gli animali portatori di lesioni prefrontali eseguivano correttamente i compiti solo se non veniva interposto alcun ritardo all'azione.

Gli esperimenti di Jacobsen suggerivano che l'area associativa frontale fosse indispensabile per l'esecuzione di compiti motori complessi nei quali uno degli elementi essenziali del compito non è presente nell'ambiente circostante nel momento in cui deve essere eseguita la risposta e deve quindi venir richiamato dalla memoria a breve termine. La corteccia prefrontale è pertanto in rapporto con la memoria a breve termine. Ricerche successive hanno tuttavia dimostrato che la lesione non determina un deficit generalizzato che interessa tutti gli aspetti della memoria a breve termine. Il deficit appare invece specifico per la *memoria operativa*, consiste cioè nell'incapacità di conservare la traccia mnemonica delle informazioni che sono indispensabili per progettare l'attività motoria. La memoria operativa, infatti, è una forma di pianificazione motoria che comporta il mantenimento attivo delle informazioni che sono importanti per il comportamento in atto.

Il concetto di memoria operativa è stato introdotto nel 1974 dallo psicologo cognitivo Alan Baddeley. L'ipotesi di Baddeley si basava sull'osservazione che anche gli aspetti più elementari della vita di tutti i giorni, come conversare, addizionare dei numeri o guidare la macchina, dipendono da meccanismi della memoria a breve termine che integrano, istante per istante, le percezioni che si susseguono nel tempo, le passano in rassegna e le confrontano simultaneamente con esperienze, azioni o conoscenze pregresse, consultando informazioni già archiviate. Secondo Baddeley la memoria operativa possiede tre registri diversi: uno per le memorie verbali, un secondo, parallelo al precedente, per le memorie visive e un terzo, infine, che funziona da centrale esecutiva spostando in modo coordinato il flusso dell'attenzione da un componente della memoria operativa all'altro. I neuropsicologi hanno sviluppato numerosi test per la memoria operativa, che sono stati impiegati con successo per attivare i lobi frontali in ricerche di visualizzazione del cervello *in vivo* e per mettere in evidenza i diversi aspetti della memoria operativa che vengono alterati dalle lesioni dei lobi frontali (Scheda 19.2).

La corteccia che circonda il solco principale è in rapporto con compiti che richiedono l'impiego della memoria operativa

Assumendo il solco principale come punto di repere, le aree associative della corteccia prefrontale dorsale possono venir suddivise in tre regioni distinte: (1) la corteccia

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 19.2

Memoria operativa verbale

Ciascuno di noi è in grado di tenere a mente un piccolo numero di informazioni verbali per un certo periodo di tempo. Per esempio, noi usiamo la memoria operativa per ricordare per breve tempo dei numeri di telefono finché non abbiamo il tempo di trascriverli o di immetterli nel magazzino della memoria a lungo termine. Alan Baddeley ha proposto un modello di memoria operativa che si basa sull'osservazione di soggetti normali nel corso dell'esecuzione di compiti specifici che utilizzano le componenti di questa sezione della memoria. Il modello ipotizza l'esistenza di un "circuito delle parole articolate" che comprende due componenti: (1) un sistema di linguaggio interiore, o ripasso subvocale, dei termini fonetici, cui bisogna far ricorso leggendo parole o numeri e (2) un magazzino di memoria a breve termine attivato direttamente dai discorsi in atto (magazzino fonologico).

Questo modello teorico ha oggi una base neuroanatomica avvalorata dalle ricerche di visualizzazione del cervello *in vivo*. Infatti, con queste tecniche le diverse aree cerebrali attivate vengono messe in evidenza dalle variazioni del flusso circolatorio cerebrale che si osservano quando i soggetti eseguono compiti che fanno appello a ciascuna di queste due componenti della memoria operativa verbale. In uno di questi compiti i soggetti devono ripassare mentalmente una lista di consonanti che vengono presentate loro su uno schermo e devono poi indicare se una certa lettera campione è stata loro già presentata in precedenza. Questo compito fa ricorso ad entrambe le componenti del circuito delle parole articolate. In un secondo compito ai soggetti viene richiesto di giudicare l'esistenza di assonanze in rima. Anche in questo caso sullo schermo appaiono delle lettere e i soggetti devono indicare quando compare una sillaba che fa rima con un'assonanza prefissata. Si ritiene che questo compito sia in relazione con il sistema del ripasso interiore e non con quello del magazzino fonologico. I risultati indicano che il ricorso al magazzino fonologico richiede l'attività del giro sopramarginale sinistro, mentre il ripasso interiore richiede l'intervento dell'area di Broca (Figura 19.9A, B).

Anche la memoria operativa non verbale possiede una dicotomia simile fra una raccolta di schizzi visuospaziali, detta anche "taccuino d'appunti" visuospaziale, e un sistema di memoria visuospaziale a breve termine (Figura 19.9C). Baddeley ha anche suggerito che i diversi componenti della memoria verbale e non verbale vengano controllati da una funzione esecutiva centrale. In quest'ultimo processo svolgono un ruolo cruciale i lobi frontali, rendendo possibile la pianificazione di comportamenti complessi pur mantenendone duttile l'espressione a seconda della variabilità delle circostanze che si devono affrontare. Una caratteristica importante di questa funzione è quella di mantenere il ricordo di ciò che uno ha fatto di recente.

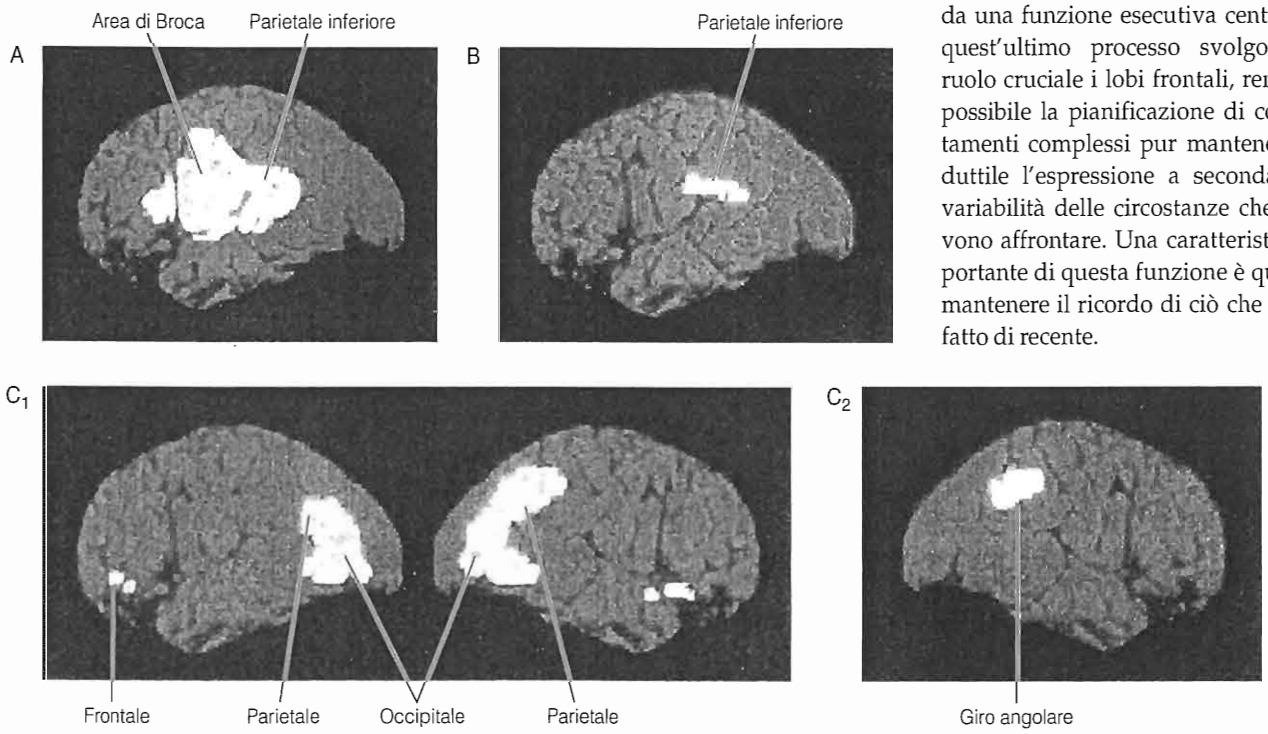


Figura 19.9 Visualizzazione della memoria operativa. Le mappe statistiche parametriche (MSP) della superficie laterale dell'encefalo (in verde) mettono in evidenza l'anatomia funzionale dei sistemi di memoria operativa a breve termine, verbale e visuospaziale. Le aree dove la distribuzione del flusso cerebrale varia significativamente in condizioni sperimentali, rispetto ai controlli, sono colorate in giallo, in rosso o in bianco. Le linee blu rappresentano i solchi. (Per concessione di E. Paulesu.)
A. Scansioni registrate nel corso dell'esecuzione di compiti verbali di memoria a breve termine paragonate a scansioni registrate durante lo svolgimento di analoghi compiti non verbali. Il "circuito fonologico" è localizzato nell'area di Broca e nella corteccia parietale inferiore sinistra.
B. Il confronto delle scansioni ottenute durante un compito di memoria a breve termine con un compito di assonanze in rima che non comportava il ricorso a tracce mnemoniche consente di identificare il lobulo parietale inferiore come la sede anatomica del "magazzino fonologico".
C. Il confronto di scansioni ottenute durante l'esecuzione di un compito nel quale il soggetto doveva ricordare il disegno formato da una serie di linee con quello rappresentato in un compito di controllo mette in evidenza che il "taccuino di appunti" visuospaziale è localizzato nelle cortecce occipitale, parietale e prefrontale destre (1). In questo esperimento il "magazzino" visuospaziale era localizzato nel lobo parietale inferiore, nella regione del giro angolare destro (2).

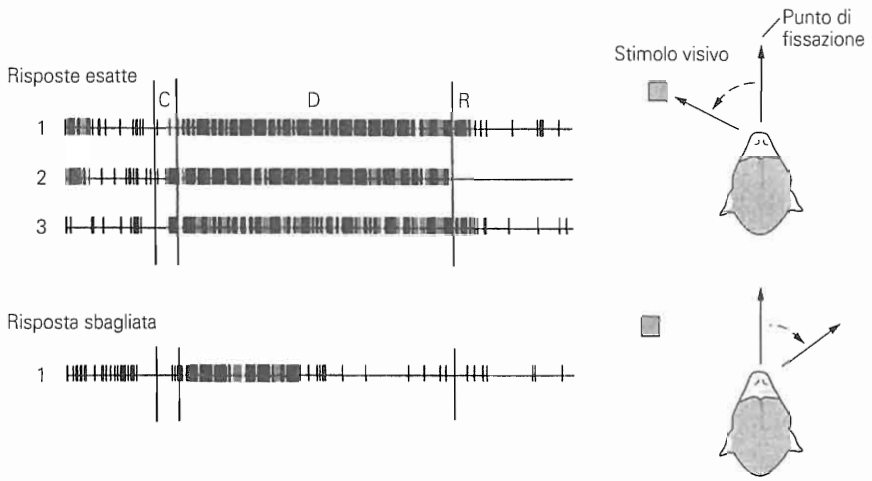


Figura 19.10 I neuroni che circondano il solco principale segnalano i circuiti della memoria operativa. I tracciati rappresentano la scarica di un neurone del solco principale destro di una scimmia nel corso dell'esecuzione di un compito di risposta oculomotoria ritardata. Mentre l'animale ha lo sguardo rivolto verso il centro del campo visivo, nell'emicampo visivo di sinistra viene proiettato per 0,5 s uno stimolo visivo (in figura, il tempo indicato con la lettera C). Durante il periodo di ritardo (D) che seguiva la presentazione dello stimolo, l'animale doveva continuare a fissare il centro del campo visivo. Al termine del periodo di ritardo, all'animale veniva dato un segnale che rappresentava l'ordine di dirigere gli occhi dal lato dove era stato proiettato lo stimolo (periodo di risposta, R). Nelle prove nelle quali l'animale rispondeva in modo corretto, rivolgendo lo sguardo verso sinistra (tracciati superiori), il neurone continuava a scaricare durante tutto il periodo di ritardo. Nelle prove nelle quali l'animale falliva il test rivolgendo lo sguardo a destra (tracciato inferiore), il neurone cominciava a scaricare ma la scarica si arrestava quasi del tutto entro 3 s. Alcuni neuroni non scaricavano affatto quando la risposta dell'animale era errata. (Modificata, da Funahashi e collaboratori, 1989.)

che circonda il solco, (2) la regione situata ventralmente al solco, e (3) la regione dorsale rispetto al solco (Figura 19.6). Tutte queste aree sono in rapporto con la memoria operativa e con la pianificazione motoria.

La corteccia che circonda il solco principale è stata particolarmente studiata. Nella Scimmia, lesioni anche modeste di quest'area comportano un deficit della memoria operativa che si manifesta con l'incapacità di eseguire compiti di risposta ritardata. Nel 1971 Joaquin Fuster e Garret Alexander furono i primi a registrare l'attività dei neuroni della corteccia che circonda il solco principale ed osservarono che questi neuroni rispondono soltanto a stimoli presenti in siti particolari del campo visivo, di solito di quello contralaterale, ed esclusivamente nel corso dell'esecuzione di compiti di risposta ritardata nei quali l'indirizzo dello sguardo o il movimento degli arti deve esser diretto verso quella particolare posizione. I neuroni della corteccia prefrontale iniziano a scaricare quando viene presentato lo stimolo e continuano a scaricare durante tutto il periodo di ritardo del compito (vale a dire, anche quando lo stimolo non è più presente) mentre, con ogni probabilità, la scimmia sta mantenendo viva nella sua memoria operativa la nozione di una certa localizzazione dello stimolo nel campo visivo, in attesa di dover eseguire un movimento di prensione indirizzato verso quell'indirizzo spaziale. Se nel corso di qualche prova i neuroni dell'area prefrontale smettono di scaricare prima che l'animale abbia iniziato a rivolgersi verso un sito prefissato del campo visivo (con un movimento di prensione o indirizzandovi lo sguardo), ciò è il segno che l'animale ha dimenticato la localizzazione spaziale e non riuscirà a portare a termine il compito con successo. Sembra perciò che l'attività di questi neuroni costituisca il substrato nervoso necessario per assicurare continuità operativa al comportamento richiesto per la corretta esecuzione del compito.

Patricia Goldman-Rakic, Charles Bruce e collaboratori hanno esteso queste osservazioni dimostrando che i neuroni prefrontali, non solo conservano la memoria di particolari indirizzi del campo visivo, ma lo fanno allo scopo di guidare il movimento oculare verso quegli indirizzi stessi. Pertanto, è possibile utilizzare con successo i movimenti oculari come spia della memoria operativa dell'animale. In un esperimento, le scimmie furono allenate a fissare con lo sguardo una macchia circolare proiettata su uno schermo mentre, con la coda dell'occhio, cercavano di identificare uno stimolo di forma quadrata che veniva fatto brevemente lampeggiare in una particolare posizione (di otto prefissate) del campo visivo. Dopo un ritardo di parecchi secondi l'animale doveva rivolgere gli occhi verso la posizione nella quale era stato proiettato lo stimolo. L'animale doveva pertanto conservare per diversi secondi, nella memoria operativa, la nozione della posizione dello stimolo.

Molti neuroni di questa regione della corteccia prefrontale aumentavano la propria frequenza di scarica quando veniva presentato uno stimolo e continuavano a scaricare durante l'intero periodo del ritardo, quando lo stimolo visivo non era più presente (Figura 19.10). I neuroni del solco principale posseggono quindi *campi di memoria* e possono usare le nozioni conservate in memoria per far da guida, in seguito, a particolari risposte motorie.

I diversi punti dello spazio, inoltre, attivano neuroni diversi. Per esempio, supponiamo che un neurone entri

 ISBN 88-408-1256-3

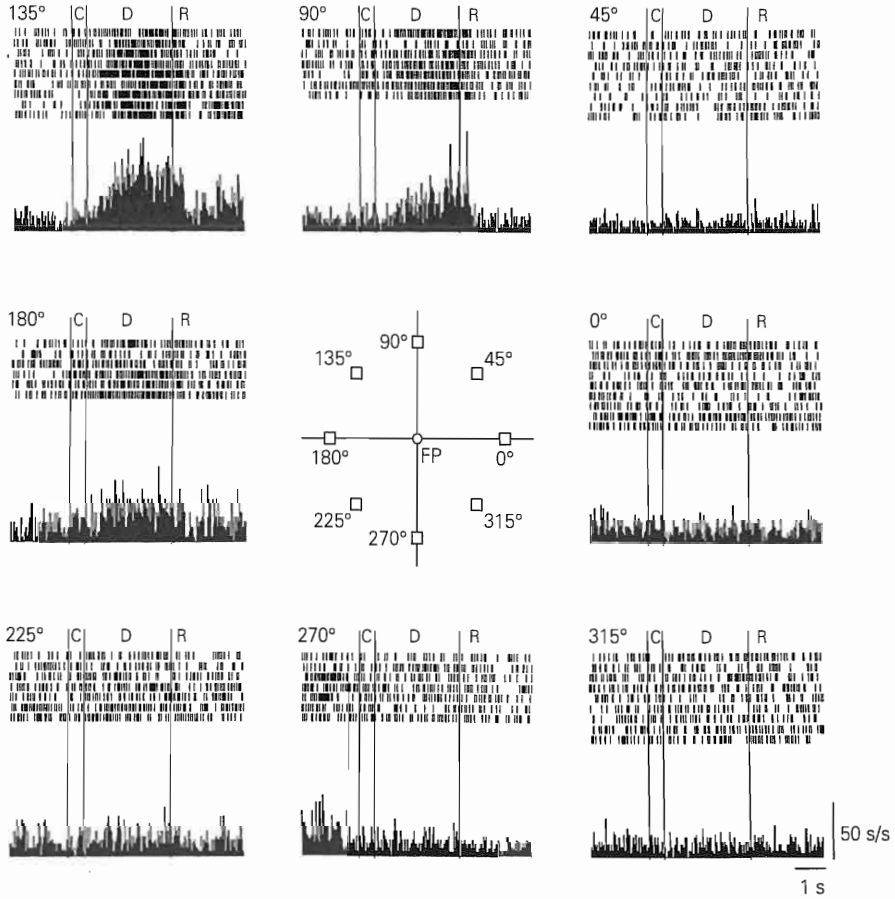


Figura 19.11 Registrazioni ottenute da un neurone di Scimmia nel corso di successive prove nelle quali l'animale eseguiva un compito oculomotore di risposta ritardata. In ogni sessione di esperimenti veniva saggiata, circa 10-12 volte per ogni localizzazione spaziale, la capacità dell'animale di fornire risposte corrette, guidate esclusivamente dalla memoria. L'attività del neurone, ottenuta nell'intera serie di prove relative ad un certo indirizzo spaziale (135°, 45° ecc.), è rappresentata con un istogramma che ne rappresenta la risposta media per unità di tempo. L'attività del neurone è posta in relazione alla successione degli eventi previsti nel compito per ciascun indirizzo spaziale (C = stimolo; D = ritardo; R = risposta). Quando il bersaglio è situato a 135°, la frequenza di scarica del neurone aumenta in maniera massimale durante il periodo di ritardo anche se il bersaglio non è più visibile e la scimmia mantiene semplicemente fisso centralmente lo sguardo; l'attivazione neuronale si mantiene elevata durante tutto il periodo di ritardo, finché viene fornita una risposta. La sensibilità dei neuroni per una direzione elettiva dello sguardo appare relativamente grossolana. Infatti, si osserva anche una certa attività neuronale quando i bersagli sono situati a 90° e 180°, ma l'attività è decisamente minore di quella che si osserva per la "direzione elettiva" del neurone. Ogni neurone, tuttavia, codifica sempre in maniera ottimale, prova dopo prova, per lo stesso indirizzo spaziale. I diversi neuroni codificano per diversi indirizzi spaziali, formando una specie di mappa spaziale della memoria operativa. (Da Goldman-Rakic, 1989.)

in attività dopo una breve presentazione di uno stimolo localizzato a 135° con un ritardo di 5 s. L'attività di quel neurone aumenta bruscamente durante il ritardo e resta elevata finché non ha inizio la risposta, anche in assenza dello stimolo. Quel neurone, tuttavia, entra in attività solo quando l'animale deve ricordare la posizione di 135°, ma non quando deve ricordare stimoli presentati in posizioni diverse (Figura 19.11). La scarica di questi neuroni si manifesta in un ambito di ritardo temporale abbastanza ristretto, in generale meno di 30 s. Se l'informazione deve essere ritenuta per periodi più lunghi, per esempio per diverse decine di secondi, entrano in gioco i magazzini della memoria intermedia, o a breve termine, che si ritiene dipendano da meccanismi diversi da quelli della memoria operativa.

Questo profilo di attività cellulare suggerisce che la regione prefrontale contenga una mappa completa del campo visivo contralaterale che può venir impiegata come memoria operativa visiva. Coerentemente con questa ipotesi, si osserva che piccole lesioni della corteccia circostante il solco principale interferiscono con la capacità dell'animale di ricordare la posizione di un oggetto in regioni particolari del campo visivo contralaterale al lato della lesione. Questi deficit focali vengono indicati anche come macchie cieche (o *scotomi*) della memoria visiva.

In accordo con l'ipotesi di Baddeley, basata su ricerche di psicologia cognitiva eseguite nell'Uomo, alcune recenti ricerche condotte sia sulla Scimmia che nell'Uomo indicano che la memoria operativa è strutturata su base modulare e che le diverse regioni della corteccia associativa prefrontale sono in rapporto con aspetti diversi della memoria visiva. Come vedremo nel Capitolo 25, l'analisi cerebrale di una scena visiva viene eseguita in almeno due principali vie disposte in parallelo: una via ventrale, che interessa tutto il lobo temporale inferiore e che analizza le informazioni relative al colore ed alla forma degli oggetti (ci dice, cioè, che *cosa* siano le immagini visive) e una via dorsale, che passa attraverso la corteccia

parietale posteriore e che analizza le informazioni che riguardano la localizzazione degli oggetti (che ci dice cioè, *dove* siano localizzate, nello spazio, le immagini visive).

La regione situata ventralmente al solco principale conserva, nella memoria operativa, l'informazione che riguarda la natura dell'oggetto, vale a dire qual è la sua forma e il suo colore. La regione situata dorsalmente al solco, invece, conserva l'informazione su *dove* è l'oggetto, vale a dire, qual è la sua localizzazione spaziale. Inoltre, alcuni neuroni della corteccia prefrontale rispondono sia alla forma dell'oggetto che alla sua localizzazione, suggerendo l'ipotesi che essi siano deputati ad integrare le informazioni relative sia alla natura dell'oggetto che alle sue coordinate spaziali che sono indispensabili per guidare ogni comportamento rivolto all'oggetto stesso. Questi neuroni, con ogni probabilità, ricevono informazioni provenienti sia dalla regione dorsolaterale che da quella ventrolaterale della corteccia prefrontale. Inoltre, la tomografia ad emissione di positroni (TEP) ha potuto dimostrare che il cervello dell'Uomo possiede anche un sito distinto che presiede alla memoria verbale, come era già stato ipotizzato in base a precedenti esperimenti cognitivi.

Come apprenderemo nel capitolo prossimo e nel Capitolo 25, la corteccia associativa parietale posteriore, che è in rapporto con la percezione spaziale, proietta alla corteccia prefrontale e stabilisce connessioni sia con le regioni che presiedono alla memoria operativa che con quelle da cui dipende la programmazione del movimento e l'esecuzione dei movimenti degli occhi e della mano. A loro volta, nelle comuni evenienze giornaliere, le aree associative frontali per programmare ed eseguire comportamenti complessi, devono chiamare in causa le aree associative parietale posteriore e limbica. Infatti, le ricerche anatomiche suggeriscono che le aree associative prefrontali debbano lavorare di conserva con le aree associative della corteccia parietale posteriore.

Nell'Uomo le lesioni delle aree associative prefrontali alterano la pianificazione del comportamento

Come è ovvio aspettarsi da quanto detto in precedenza, i pazienti di lesioni dei lobi frontali non sono in grado di fornire risposte normali agli stimoli che provengono dall'ambiente esterno. I soggetti portatori di lesioni delle aree associative prefrontali non sono destinati ad avere successo nella vita. Non ostante la loro intelligenza globale, le loro capacità percettive e la loro memoria a lungo termine siano sorprendentemente ben conservate, il loro comportamento fa pensare che questi soggetti abbiano ridotte capacità di pianificare e di organizzare perfino le più semplici attività quotidiane.

Nell'Uomo, come in altri animali, le aree prefrontali posseggono un'innervazione dopaminergica particolarmente ben sviluppata e la deplezione di dopamina di queste aree corticali provoca effetti assimilabili a quelle delle lesioni delle aree stesse. Nelle scimmie, l'esecuzione di compiti che comportano risposte spaziali ritardate risulta fortemente compromessa se si provoca la deplezione di dopamina dalla regione del solco principale mediante iniezioni intracorticali locali di 6-idrossidopamina, che distrugge selettivamente le terminazioni nervose che impiegano catecolamine come neurotrasmettitori. È stato anche ipotizzato che le alterazioni di questo sistema dopaminergico possano contribuire alla comparsa dei sintomi della schizofrenia, sindrome che è caratterizzata da gravi turbe del pensiero. Come vedremo nel Capitolo 60, studi di visualizzazione cerebrale del cervello di pazienti schizofrenici indicano la presenza di una grave ipofunzione prefrontale. Quando soggetti schizofrenici vengono sottoposti ad un compito deputato a saggiare la funzionalità delle funzioni prefrontali, come il *Wisconsin Card Sorting Test* (v. Scheda 19.1), il flusso sanguigno che si osserva nelle aree prefrontali dei soggetti schizofrenici che eseguono il test con cattivi risultati è molto minore di quello dei soggetti normali. Non ostante ciò, se i soggetti schizofrenici ricevono una ricompensa quando la loro prestazione nel test è stata soddisfacente, l'aumento del flusso sanguigno che si osserva nella corteccia prefrontale risulta abnormalmente aumentato. Queste osservazioni tendono a relegare in secondo piano il ruolo delle lesioni della corteccia prefrontale per ciò che riguarda le funzioni esecutive, mentre tendono a suggerire invece che i deficit cognitivi della schizofrenia siano dovuti piuttosto a problemi connessi all'incapacità di attivare normalmente queste aree prefrontali.

La comprensione, la cognizione e la coscienza dipendono dalle interazioni fra le diverse aree associative

Fra tutte le cortecce associative, la corteccia associativa prefrontale e la corteccia associativa parietale sono quelle maggiormente interconnesse ed entrambe proiettano a numerose strutture corticali e sottocorticali comuni (Figura 19.12).

Le interazioni fra le aree associative posteriori ed anteriori hanno un'importanza critica nella guida del comportamento. Spesso, anche i neuroni delle aree associative posteriori continuano a scaricare dopo la fine dello stimolo. Molti di questi neuroni, inoltre, rispondono a un particolare stimolo quando questo è connesso ad un certo comportamento, mentre non rispondono quando quello stimolo è estraneo al comportamento stesso. Per esempio, un neurone può entrare in attività in risposta ad uno stimolo luminoso solo se questo è un elemento utile per esplorare lo spazio circostante (allo scopo di ottenere una ricompensa). I neuroni dell'area associativa posteriore, tuttavia, scaricano indipendentemente dal tipo di risposta comportamentale richiesta, come un movimento degli occhi o della mano, e possono scaricare perfino quan-

 ISBN 88-408-1256-3

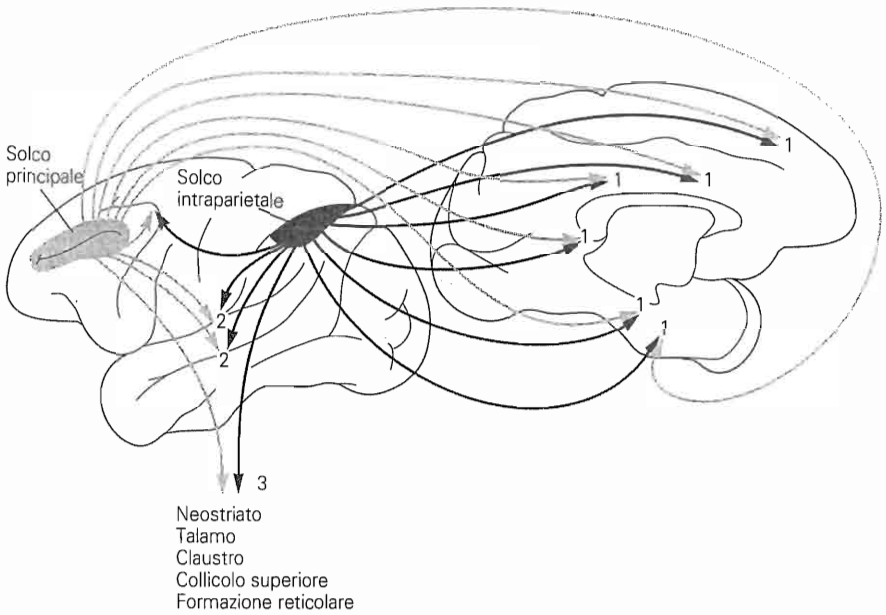


Figura 19.12 Le aree associative parietale e prefrontale posseggono molte proiezioni comuni che si distribuiscono ad altre aree corticali e sottocorticali. Le connessioni del solco parietale posteriore (solco intraparietale) e della parte caudale del solco principale sono state messe in evidenza in base a ricerche di doppia marcatura nelle quali venivano iniettati, nello stesso animale, due traccianti anterogradi: uno nella corteccia prefrontale e l'altro nella corteccia parietale. La sovrapposizione di sezioni istologiche adiacenti mostra che queste aree proiettano verso aree comuni quali: (1) le aree limbiche della superficie mediale, (2) le cortecce opercolare e temporale superiore della superficie laterale e (3) un gruppo di nuclei sottocorticali. (Modificata, da Goldman-Rakic, 1987.)

do all'animale viene impedito di compiere alcun movimento esplorativo ma, per ottenere una ricompensa, gli si richiede soltanto di rivolgere la coda dello sguardo verso una certa posizione dello spazio. Pertanto, i neuroni dell'area associativa posteriore sono assai più strettamente legati agli aspetti sensoriali di un comportamento complesso piuttosto che ai suoi aspetti motori. Al contrario, i neuroni della corteccia premotoria possono anche fornire le stesse risposte selettive agli stimoli sensoriali ma entrano in attività soltanto se è implicata un'attività (una risposta motoria). Sono le connessioni fra le aree associative posteriori ed anteriori che stabiliscono se avrà luogo una risposta motoria e quale saranno le caratteristiche temporali della risposta stessa.

Più di un secolo fa, Hughling Jackson emise l'ipotesi che la coscienza del proprio io non fosse il prodotto di un particolare sistema cerebrale ma fosse piuttosto il prodotto dell'attività delle cortecce associative. I pazienti portatori di lesioni circoscritte delle aree associative vanno incontro alla perdita della percezione di certi tipi di stimoli ma non di altri. Per esempio, i soggetti portatori di lesioni estese del lobo parietale destro (non dominante) diventano ignari di tutto ciò che accade nella parte del mondo esterno contralaterale alla lesione. Ignorando tutto "il mondo sinistro" il paziente mangerà quindi soltanto il cibo presente sul lato destro del vassoio e, se avrà ancora fame, cercherà di ruotare il vassoio a destra in modo che il cibo che resta si ritrovi ancora alla sua destra. Analogamente, un paziente con una alterazione del linguaggio dovuta a una lesione dell'area di Wernicke non si rende conto del contenuto simbolico del linguaggio. Il paziente continua a cianciare a vanvera, in risposta ad una domanda, senza capirne il senso. Poiché l'inflessione del discorso del paziente ha una coloritura normale dei toni, le sue parole tenderanno ad apparire come il mero complemento di una comunicazione gestuale.

Una analoga dissociazione si osserva nei pazienti commessurotomizzati, nei quali gli emisferi cerebrali sono stati separati (sezionando chirurgicamente il corpo calloso e la commessura anteriore) per impedire la diffusione, da un emisfero all'altro, degli accessi di epilessia cronica. Questi pazienti sembrano possedere due diverse entità coscienti. Siccome l'emisfero non dominante (in generale il destro) è "muto", si potrebbe pensare che soltanto l'emisfero dominante (il sinistro) sia cosciente. Invece, come vedremo fra breve, obbligando il soggetto a fare scelte comportamentali la cui soluzione è nota soltanto all'emisfero destro, è possibile identificare un largo spettro di funzioni cognitive che sono mediate soltanto dall'emisfero destro.

La coscienza e il flusso delle analisi sensoriali non sono distribuite in modo omogeneo nei due emisferi cerebrali

Anche se alcune asimmetrie dell'analisi sensoriale, fra un emisfero cerebrale e l'altro, sono presenti nella maggior parte dei mammiferi, tale asimmetria appare particolarmente accentuata nell'Uomo per il fatto che il nostro comportamento fa largamente appello a *simbolismi* altamente complessi. Il linguaggio, la matematica, la capacità di leggere spartiti musicali, sono esempi chiari dell'uso di simboli, ma va detto che praticamente le rappresentazioni simboliche costituiscono una componente importante di ogni comportamento umano. Ciò non ostante, la maggior parte delle nostre attività richiede, in qualche misura, l'attività di entrambi gli emisferi. L'emisfero dominante (generalmente il sinistro) è maggiormente in rapporto con il significato delle parole, mentre l'emisfero non dominante svolge un ruolo più importante per ciò che riguarda l'inflessione del discorso, le sincinesie emotive e l'espressione del viso (v. Capitolo 59).

L'importanza dell'emisfero non dominante nell'analisi spaziale vien messa in luce dal suo ruolo fondamentale nei processi dell'attenzione. In generale, le lesioni del lobo

parietale inferiore sinistro determinano la comparsa di segni lievi di negligenza sensoriale della parte destra dello spazio. Quando la lesione è localizzata nel lobo parietale destro la negligenza sensoriale è molto più accentuata. Come vedremo nel Capitolo 20, i pazienti portatori di tale lesione possono arrivare a negare l'esistenza dello spazio contralaterale e a non riconoscere come propri gli arti di sinistra. Nei casi più gravi, il paziente può non arrivare a comprendere che i propri arti di sinistra sono paralizzati e negherà che essi siano inefficienti anche se non riesce a sollevarli ed a metterli nel letto senza essere aiutato.

Le differenze funzionali dei due emisferi sono anche evidenti per ciò che riguarda la funzione motoria. A differenza degli altri animali, buona parte dei comportamenti dell'Uomo consiste di atti motori la cui finalità non è sempre evidente con immediatezza. Una scimmia che ha sete corre verso una sorgente d'acqua, mette la faccia nell'acqua e se la getta in bocca o la aspira. Un uomo, invece, andrà in una certa camera dell'appartamento, prenderà un bicchiere da uno stipetto, girerà un rubinetto, riempirà il bicchiere e lo solleverà per bervi l'acqua. Nessuno di questi comportamenti, salvo proprio l'ultimo (sollevare il bicchiere), è in immediato rapporto con l'atto del bere. Tutti gli altri comportamenti sono atti motori appresi che potrebbero essere in rapporto con una serie di scopi diversi (p. es., girando un bottone o una maniglia si potrebbe accendere una stufa, o accendere i fari della macchina o aprire una porta).

Pertanto, l'emisfero dominante svolge i compiti più importanti nel coordinare e dirigere una successione di azioni che, prese tutte *insieme*, costituiscono un comportamento finalizzato. Una lesione della parte posteriore dell'area 5 del lobo parietale dell'emisfero dominante altera molto più gravemente l'esecuzione di risposte motorie apprese (aprassia) di quanto non faccia una identica lesione localizzata nell'emisfero non dominante. Analogamente, una lesione della regione frontale dell'emisfero dominante può alterare profondamente l'esecuzione di movimenti fini, finalizzati, di entrambe le mani.

In quasi tutti i soggetti destrimani l'emisfero parlante è il sinistro[1]. Tuttavia, sebbene anche nella maggior parte delle persone mancine l'emisfero parlante sia il sinistro, si osserva, inaspettatamente, che nel 25% di questi soggetti l'emisfero parlante è invece il destro. Roger Sperry, Michael Gazzaniga e Joseph Bogen hanno dimostrato l'indipendenza della funzione visiva da quella del linguaggio presentando mediante un tachistoscopio stimoli visivi localizzati o nel campo visivo destro o in quello sinistro a soggetti commessurotomizzati. Nei soggetti commessurotomizzati gli stimoli visivi presentati mediante il tachistoscopio vengono proiettati esclusivamente all'emisfero opposto in quanto, in assenza delle fibre callosali, la fugace informazione visiva che viene presentata non è in grado di aver accesso all'emisfero ipsilaterale (Figura 19.13).

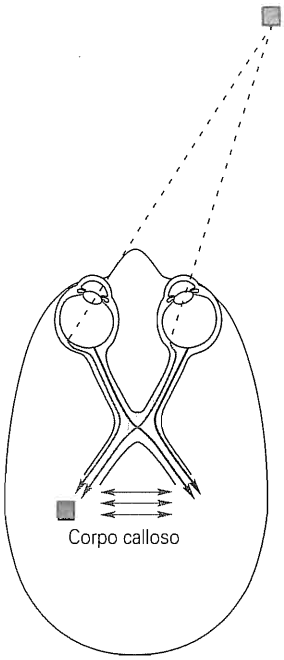


Figura 19.13 Un'immagine posta nel campo visivo destro stimola la retina temporale sinistra e la retina nasale destra. Le proiezioni provenienti dalla retina nasale si incrociano, mentre quelle provenienti dalla retina temporale rimangono ipsilaterali (come illustrato in una veduta del cervello dall'alto). Tutte le informazioni provenienti dal campo visivo destro vengono perciò proiettate all'emisfero sinistro e possono, in seguito, raggiungere l'emisfero destro se il corpo calloso è intatto. (Modificata, da Sperry, 1968.)

Quando ad un soggetto commessurotomizzato veniva presentata, per esempio, una mela nel campo visivo di destra e gli si chiedeva cosa avesse visto, la risposta era, come previsto: una mela. Tuttavia, quando la mela veniva presentata al campo visivo sinistro, il paziente asseriva di non aver visto nulla e, se gli si faceva pressione perché desse una risposta qualunque, tentava di indovinare o entrava in confabulazione. Ciò non accade perché l'emisfero destro sia cieco o non sia in grado di tenere a mente uno stimolo semplice. Il paziente infatti, era immediatamente in grado di identificare l'oggetto che gli era stato presentato se poteva indicarlo con la mano sinistra o, nel caso gli fosse concesso di usare informazioni tattili, se poteva tastarlo con le mani, scegliendolo fra diversi oggetti che gli venivano presentati nascosti sotto un panno (Figura 19.14). In altre parole, quando gli stimoli visivi venivano proiettati al solo emisfero destro, il paziente non era in grado di *dare un nome* a ciò che vedeva, ma era in grado di identificare l'oggetto con meccanismi

1. Questa differenza fra i due emisferi è stata messa in luce dal test di Wada. Il test di Wada viene impiegato per identificare l'emisfero dominante per il linguaggio allo scopo di evitare manovre neurochirurgiche che possano alterare le capacità linguistiche del paziente. Durante il test, il soggetto in esame viene invitato a contare o a parlare ad alta voce. Nel contempo gli viene iniettato, nella carotide destra o sinistra, dell'amital sodico, che è un barbiturico ad azione rapida. Il farmaco va a distribuirsi elettivamente all'emisfero ipsilaterale rispetto all'iniezione e determina una breve alterazione della funzione dell'emisfero stesso. Se viene interessato l'emisfero dominante per il linguaggio, il paziente smette di parlare e non risponde più all'ordine di continuare a parlare.

 ISBN 88-408-1256-3

Figura 19.14 Questo esperimento è in grado di saggiare l'indipendenza delle funzioni degli emisferi cerebrali destro e sinistro. Lo sguardo di un soggetto commessurotomizzato fissa un punto centrale posto fra due schermi. Parole o immagini vengono fatti apparire fugacemente su uno dei due schermi, o nel campo visivo destro o in quello sinistro del soggetto. Si chiede al soggetto di dire ciò che ha visto. Il soggetto può identificare gli oggetti o denominandoli verbalmente o toccando una serie di oggetti che sono nascosti sotto lo schermo e indicando quello che era stato proiettato sullo schermo sotto forma di una parola o di una immagine. (Modificata, da Sperry, 1968.)

non verbali. Questa anomia ci spinge a credere che sebbene l'emisfero destro non sia in grado di parlare, esso è tuttavia in grado di capire, di imparare, di ricordare e di impartire gli ordini relativi a compiti motori.

L'emisfero destro, inoltre, è anche capace di comprendere forme elementari di linguaggio. Per esempio, molte parole proiettate all'emisfero destro possono venir lette e capite. Se si proiettano per un attimo le lettere C, A, N, E all'emisfero destro (nel campo visivo di sinistra) di pazienti commessurotomizzati, i soggetti scelgono con la mano sinistra l'immagine di un cane. Tuttavia, strutture verbali più complesse proiettate all'emisfero destro, come per esempio una serie di comandi, vengono comprese con difficoltà. Perciò, anche se l'emisfero destro sembra quasi totalmente incapace di parlare, è tuttavia in grado di capire alcune forme semplici di linguaggio.

Tuttavia, l'emisfero destro non è una semplice copia dell'emisfero sinistro, priva di capacità verbali. In realtà, per certi compiti di tipo percettivo, l'emisfero destro fornisce prestazioni migliori di quello sinistro. Per esempio, in un compito che comporta la collocazione coerente di blocchi di legno colorati, al fine di ottenerne un'immagine compiuta, i soggetti commessurotomizzati ottengono risultati migliori con la mano sinistra che non con la destra. Perciò, come è già stato sottolineato in precedenza, l'emisfero non verbale è superiore nei compiti percettivi di tipo spaziale.

Nel cervello dei soggetti normali i due emisferi possono interagire largamente tramite le formazioni commessurali e si ritiene oggi che tale interazione sia essenziale per l'espletamento di certe funzioni controllate da uno dei due emisferi. In realtà, vi sono alcune prove in favore dell'ipotesi che la capacità di ciascuno dei due emisferi di svolgere un particolare compito possa *deteriorarsi* in seguito a commessurotomia. Per esempio, Gazzaniga ha descritto il caso di un paziente che prima della commessurotomia era in grado di distinguere dettagliatamente la sagoma di certe figure di filo metallico con entrambe le mani. In base alle attuali conoscenze, tale compito dovrebbe essere mediato soprattutto dall'emisfero destro. Al contrario, dopo l'operazione il paziente non era più in grado di eseguire il compito con nessuna delle due mani; ciò induce a pensare che per questo tipo compito sia necessaria la cooperazione di entrambi gli emisferi cerebrali. Perciò, nonostante le fondamentali differenze fra le facoltà dei due emisferi isolati, quando essi sono connessi sembrano aiutarsi l'un l'altro nella risoluzione di diversi problemi di tipo verbale e non verbale.

Una visione d'insieme

L'analisi neurobiologica dei processi cognitivi suggerisce che anche le funzioni mentali più complesse siano localizzate in gruppi specifici di regioni cerebrali. Questo concetto ha una grande importanza clinica e spiega perché certe sindromi siano caratteristiche di lesioni di singole regioni cerebrali. Tuttavia, il problema se una certa funzione sia localizzata o sia una proprietà collettiva di tutto il sistema nervoso non sembra essere soltanto una questione dialettica.

Non esiste alcuna parte del sistema nervoso che funzioni allo stesso modo da sola e in associazione con le altre parti del cervello. Quando si asporta una parte del cervello per studiare l'effetto di singole lesioni, il comportamento dell'animale è più il riflesso di come si sono modificate le prestazioni della parte restante del sistema nervoso che non delle facoltà della parte asportata. È perciò altamente improbabile che le basi nervose di una qualsiasi funzione cognitiva, come il pensiero, la memoria, la percezione e il linguaggio, possano venir comprese concentrando l'attenzione soltanto su una certa regione cerebrale senza considerare i rapporti di quella regione con le altre.

Appendice. I metodi di visualizzazione funzionale consentono l'osservazione diretta dell'attività cerebrale connessa con le funzioni cognitive

Molte delle novità più interessanti sulle funzioni cognitive sono nate dal grande sviluppo avuto negli ultimi due decenni dai metodi di visualizzazione funzionale dell'attività cerebrale dell'Uomo *in vivo*. Il risultato di questi studi ha messo per la prima volta a nostra disposizione mezzi di grande efficienza con cui affrontare molti problemi che hanno un'importanza critica per la conoscenza

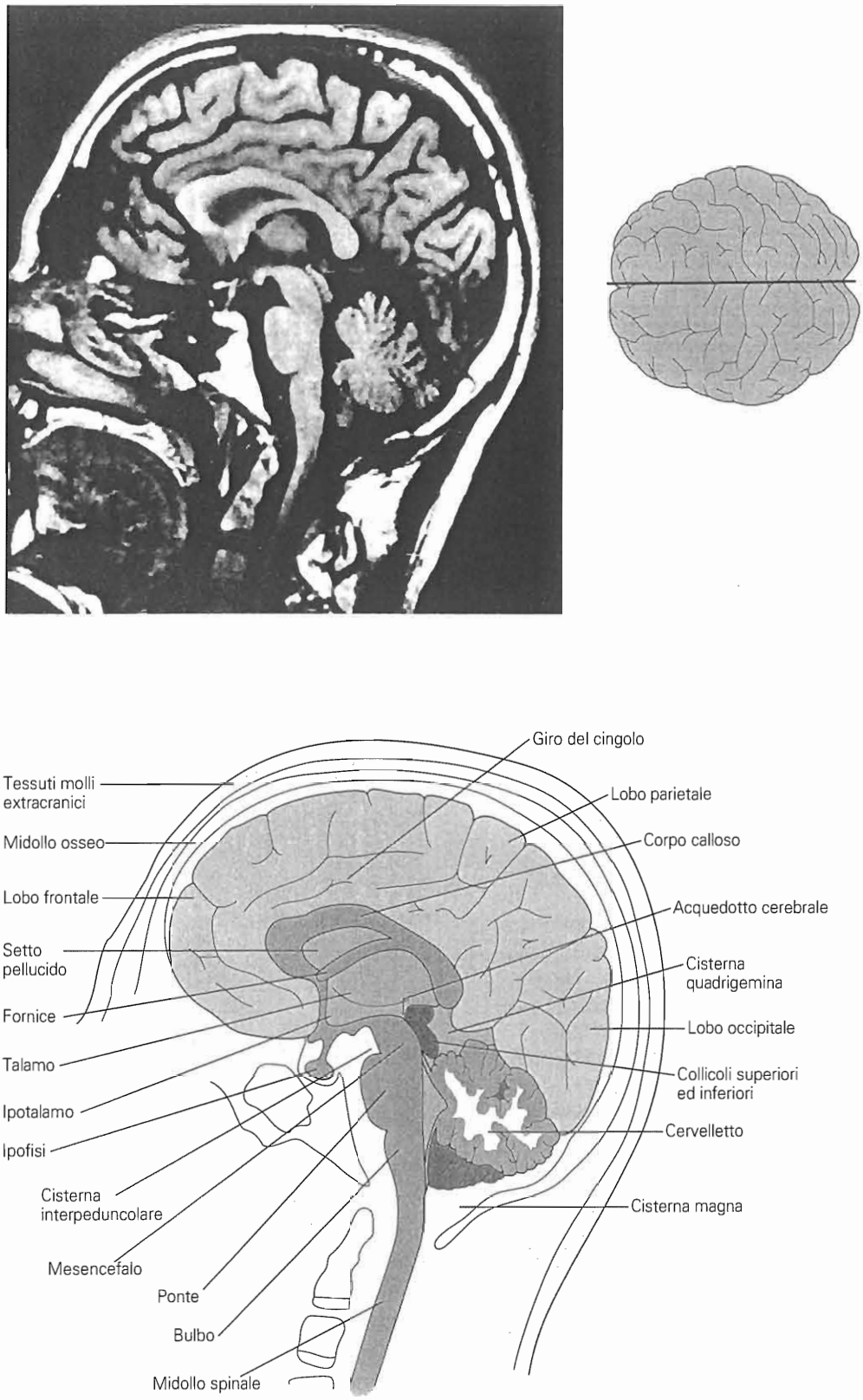
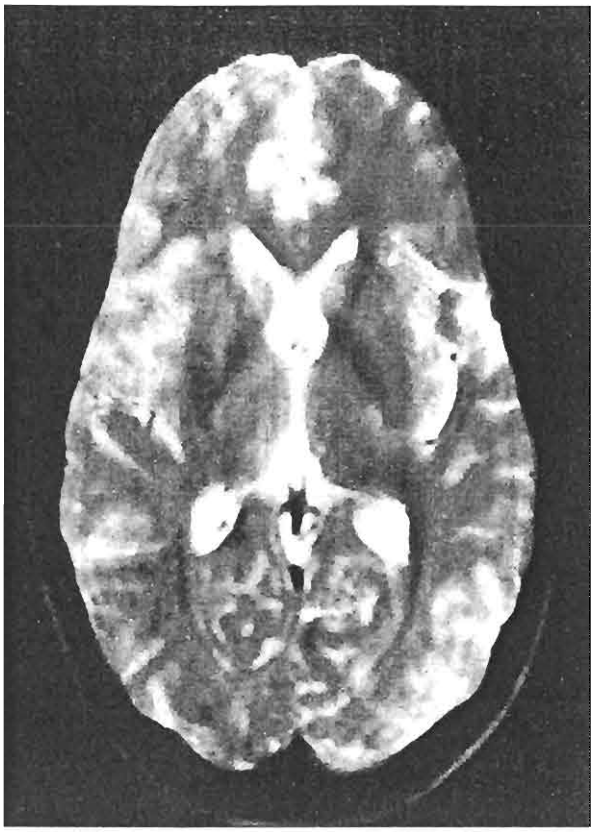
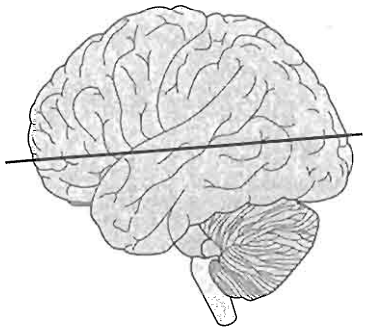


Figura 19.15 Questa scansione mediante RMI di una sezione sagittale mediana passante per gli emisferi cerebrali, il corpo calloso, il tronco dell'encefalo e il midollo spinale visualizza le principali regioni del sistema nervoso centrale e le principali componenti del sistema ventricolare. Mentre l'osso compatto non è visibile con la RMI, il midollo osseo lo è. Il diagramma mostra i particolari che sono visibili in questa scansione RMI. Il giro del cingolo, che è un importante giro della superficie mediale degli emisferi, è situato al di sopra del corpo calloso e del fornice. Queste tre strutture hanno una forma a C. Il giro del cingolo ed il fornice fanno entrambi parte del sistema limbico. Il corpo calloso è costituito dagli assoni dei neuroni che interconnettono le due metà della corteccia cerebrale. Il fornice descrive una curva attorno alla parte dorsale del talamo, che è una delle principali formazioni del diencefalo. L'altra formazione importante del diencefalo, l'ipotalamo, è visibile ventralmente al talamo. Sono ben visibili anche i due lobi dell'ipofisi. Il lobo posteriore si distingue da quello anteriore per la presenza dell'ormone antidiuretico a livello delle terminazioni delle cellule neurosecretorie, in quanto quest'ormone genera un intenso segnale nella scansione mediante RMI. Il piano visualizzato in questa scansione passa attraverso il terzo ventricolo. Come si può apprezzare nella figura, l'acquedotto cerebrale comunica con il terzo e il quarto ventricolo.

 ISBN 88-408-1256-3





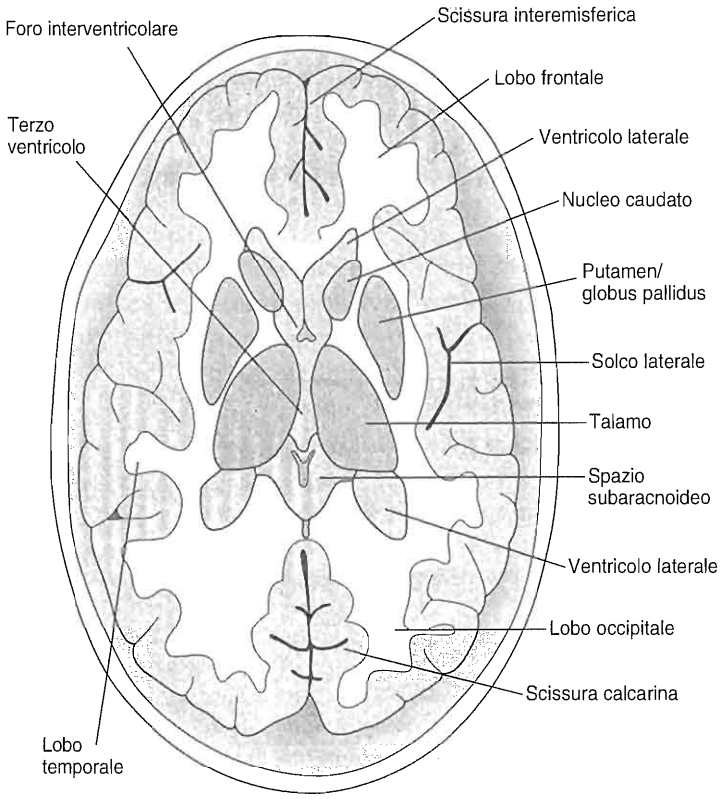


Figura 19.16 Scansione mediante RMI di una sezione orizzontale passante attraverso gli emisferi cerebrali e il diencefalo.
Nella scansione mediante RMI si possono apprezzare alcuni particolari dell'organizzazione nucleare del talamo. Si vedono chiaramente le due strutture principali dei nuclei della base, che sono il nucleo caudato e il putamen, e le diverse componenti del sistema ventricolare. Il nucleo caudato ha la forma di una C e ne è visibile solo la testa; il corpo è situato al di sopra del piano della sezione e la coda è troppo piccola per poter essere visualizzata con la RM. La scissura calcarina, a livello della quale si trova la corteccia visiva primaria, è visibile nel lobo occipitale.

delle funzioni cognitive dell'Uomo. Per esempio, come si distribuisce nel cervello la mappa delle afferenze sensitive e come vi prendono forma le rappresentazioni cognitive complesse? Che tipo di interazione sensitivo-motoria sta alla base delle nostre azioni? E ancora, qual è l'organizzazione cerebrale di funzioni cognitive complesse come la memoria, il linguaggio e i sentimenti emotivi? La visualizzazione cerebrale ci consente ora di indagare su questi problemi esplorando l'attività di grandi aggregati neuronali, di reti neurali e di interi sistemi, nel cervello vivente in attività. I metodi di visualizzazione ci consentono quindi di vedere come i sistemi funzionali siano incorporati nella struttura fisica del cervello.

Come abbiamo visto nel Capitolo 18, le afferenze sensoriali primarie e l'uscita motoria finale decorrono lungo vie nervose organizzate topograficamente che costituiscono quindi vere mappe topografiche sia della superficie recettiva del nostro corpo che dell'apparecchio muscolare deputato al movimento. I moderni metodi di visualizzazione hanno consentito di migliorare sensibilmente la precisione con cui vengono localizzate queste mappe nel cervello dell'Uomo normale. Prima dell'avvento dei metodi di visualizzazione *in vivo* le localizzazioni funzionali venivano fatte in base alle inferenze suggerite dalle osservazioni cliniche di pazienti portatori di lesioni cerebrali (e da parallele ricerche funzionali eseguite sul cervello dei primati). Oggi è possibile esaminare direttamente le funzioni delle diverse regioni cerebrali dell'Uomo normale con una vasta gamma di differenti tecniche di visualizzazione.

La visualizzazione tridimensionale del cervello prese inizio con la *tomografia computerizzta mediante raggi X* (TC) e con la *risonanza magnetica per immagini* (RMI) negli anni intorno al 1970-1980. Questi due metodi sono ancor

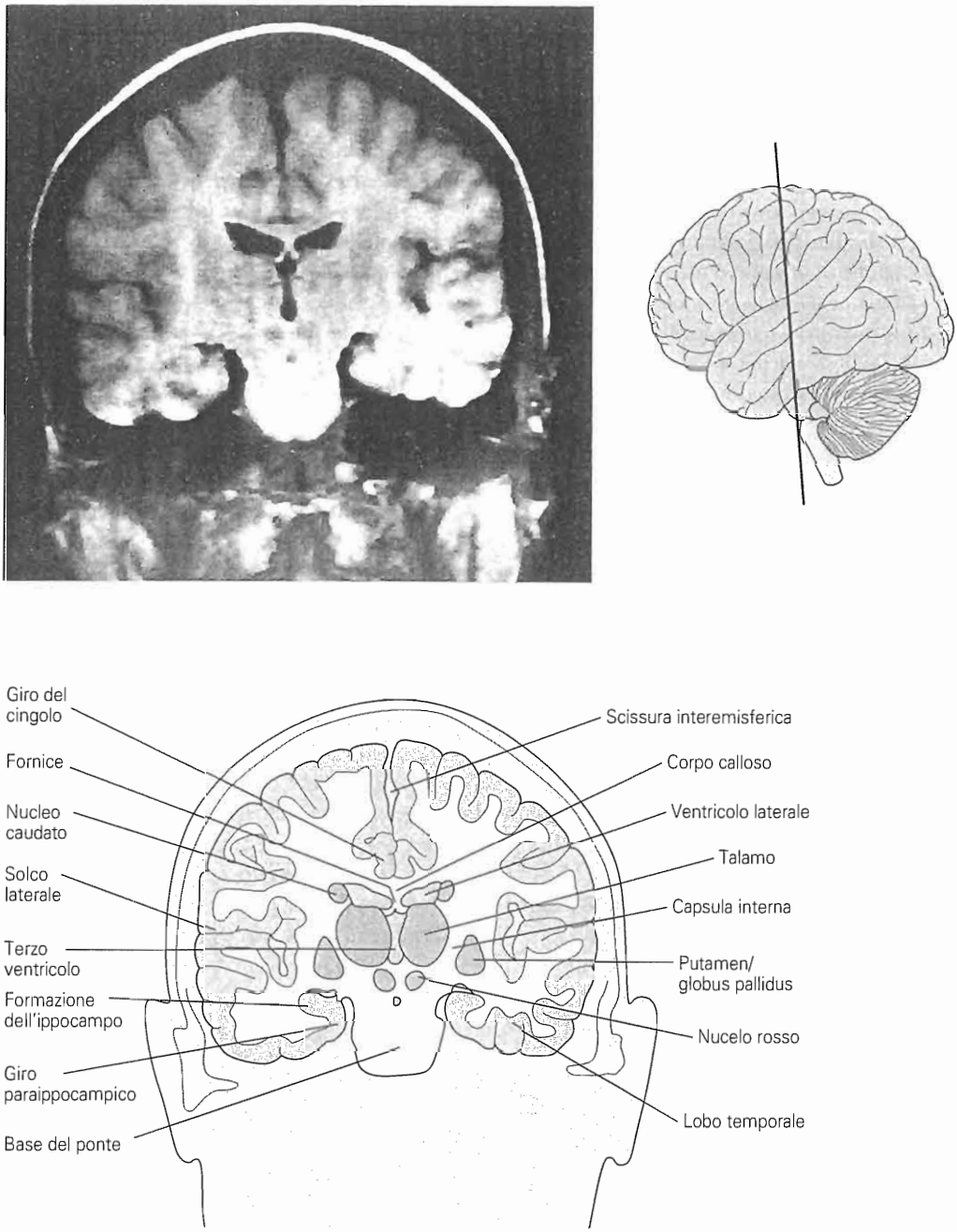


Figura 19.17 Scansione mediante RMI di una sezione coronale passante attraverso gli emisferi cerebrali ed il diencefalo. Questa sezione coronale mostra molte delle strutture visibili nella sezione orizzontale della Figura 19.16. È inoltre visibile anche la formazione dell'ippocampo, una struttura che sovente dà origine ad attacchi epilettici. Due altre importanti strutture cerebrali sono visibili in questa sezione e nella Figura 19.16: il *terzo ventricolo*, che separa le due metà del talamo, e la *capsula interna*, che separa il talamo dalle formazioni dei nuclei della base. In sezione orizzontale la capsula interna assomiglia ad una freccia, con la punta costituita dal ginocchio, fiancheggiata dal braccio anteriore e da quello posteriore. La capsula interna è particolarmente importante dal punto di vista clinico. La lesione di questa regione ha spesso gravi conseguenze cliniche, in quanto le fibre discendenti dalle regioni motorie della corteccia cerebrale formano, a questo livello, un fascio relativamente compatto. L'arresto dell'apporto ematico alla capsula interna rappresenta una particolare forma di ictus cerebrale che si osserva di frequente e può provocare paralisi dell'emisoma contralaterale. Le fibre ascendenti, sensitive, e quelle discendenti, motorie, decorrono nel braccio posteriore della capsula interna.

oggi largamente in uso come mezzi diagnostici. TC ed RMI forniscono immagini anatomiche tridimensionali assai dettagliate del cervello dei pazienti, ma si tratta di immagini statiche. Nell'esplorazione mediante TC viene impiegato un tubo che emette un fascio ben collimato di raggi X e che ruota intorno al capo del soggetto. Dall'altro lato del capo del soggetto ruotano dei sensori che rivelano l'arrivo del fascio di raggi X. L'esplorazione mediante TC mette in evidenza strutture cerebrali di differente densità e che attenuano perciò, in misura diversa, l'intensità della sorgente di raggi X che le attraversa. Poiché i rivelatori di raggi X sono numerosi e il fascio di raggi ruota attorno al capo del soggetto, l'esplorazione mediante TC fornisce informazioni relative a parecchie posizioni assiali della testa del soggetto e ne ricostruisce in tal modo un'immagine tridimensionale mediante op-

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 19.3

La risonanza magnetica per immagini

È possibile utilizzare le proprietà magnetiche di un tessuto per ottenere informazioni circa la struttura e la funzione del cervello *in vivo*. Nella RMI i segnali sono prodotti dai protoni presenti nel tessuto nervoso. Il nucleo dell'idrogeno è un protone e risponde all'applicazione di un campo magnetico emettendo radio frequenze caratteristiche. Ogni protone ruota intorno al proprio asse come un piccolo magnete fornito di un proprio dipolo. Normalmente la direzione di ciascun protone è casuale in modo che praticamente il tessuto non ha alcun dipolo netto, ma se i protoni vengono immessi in un campo magnetico tendono ad allinearsi (Figura 19.18).

Se si applica al tessuto un secondo campo magnetico creato da impulsi di radio frequenza, i protoni cominciano ad oscillare intorno al proprio asse, un po' come oscilla un giroscopio attorno al proprio asse quando la forza di gravità che si esercita su un corpo entra in competizione con il suo asse di rotazione. Tale oscillazione vien detta *precessione*. La precessione crea un campo magnetico rotante variabile nel tempo che, seguendo la legge di Faraday, genera una corrente elettrica. È proprio questa corrente che viene misurata nella RMI. Quando l'impulso di radio frequenza viene interrotto, i protoni tessutali si rilassano. Vale a dire, i protoni che ruotavano all'unisono cominciano a desincronizzarsi fra loro; la loro precessione diviene meno pronunciata e i loro assi tendono ad allinearsi secondo il campo magnetico originario.

La RMI misura appunto la velocità di questi due processi di rilassamento caratterizzati da due costanti di tempo T_1 e T_2. Queste variazioni hanno luogo nei tessuti quando i protoni eccitati si rilassano verso il loro stato iniziale a un livello più basso di energia dopo l'interruzione dell'impulso di radio frequenza.

La componente del processo di rilassamento messa in evidenza nelle immagini ponderate di T_1 è il "raddrizzamento" dei protoni inclinati mentre si riallineano al campo magnetico originario. La velocità di questo rilassamento è influenzata dalle molecole non eccitate del tessuto circostante.

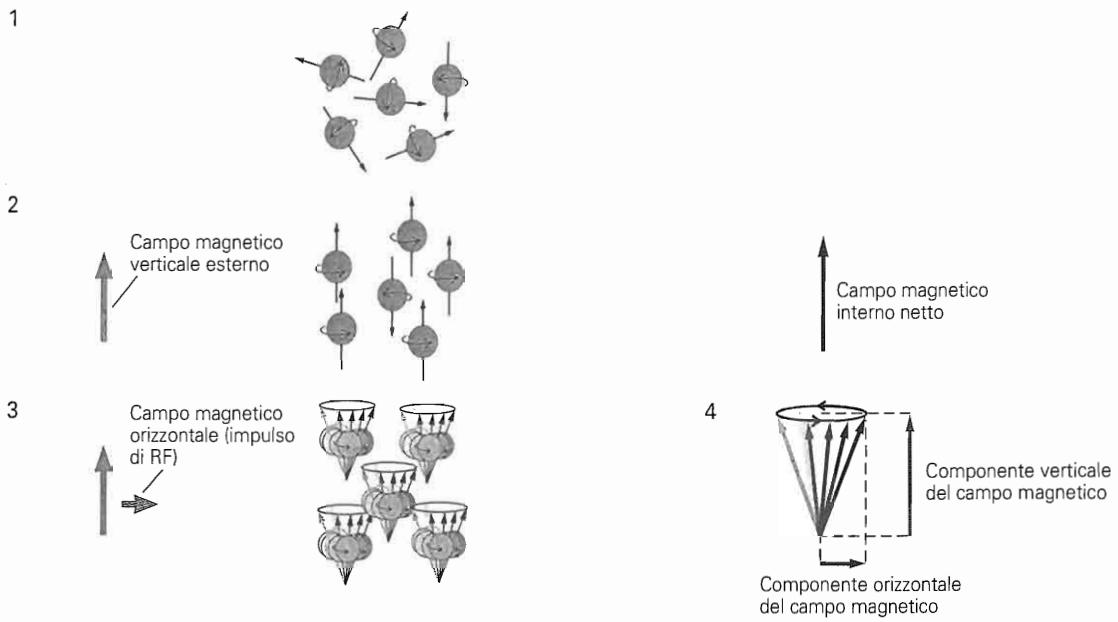
Nelle immagini ponderate di T_2 viene messa in evidenza la perdita di sincronia o "sfasatura" della rotazione dei protoni. Questa sfasatura è piuttosto rapida ed è dovuta, in gran parte, alla perdita di energia rispetto ai nuclei circostanti in rotazione (essa viene anche influenzata da altri fattori, come la qualità dei magneti usati). I protoni posseggono diverse velocità di rilassamento e, di conseguenza, anche diverse costanti di tempo T_1 e T_2, a seconda che siano circondati da grassi, da liquido cerebrospinale, da sostanza bianca, ecc. (Tabella 19.2). I segnali previsti per i protoni immersi in ambienti tissutali diversi possono venir confrontati con immagini calibrate di RMI (Figura 19.19).

Uno degli sviluppi più importanti della risonanza magnetica per immagini è costituito dalla possibilità di localizzare in tre dimensioni i segnali presenti nelle immagini cerebrali. Questo obiettivo viene raggiunto usando gradienti magnetici, vale a dire campi magnetici la cui forza varia gradualmente lungo uno degli assi. Applicando gradienti di intensità lungo tre assi è possibile circoscrivere il tessuto in esame: uno dei gradienti viene impiegato per porre in eccitazione una singola "fetta" del cervello del paziente e gli altri due per ripartire ulteriormente la fetta stessa in righe e colonne (Figura 19.20).

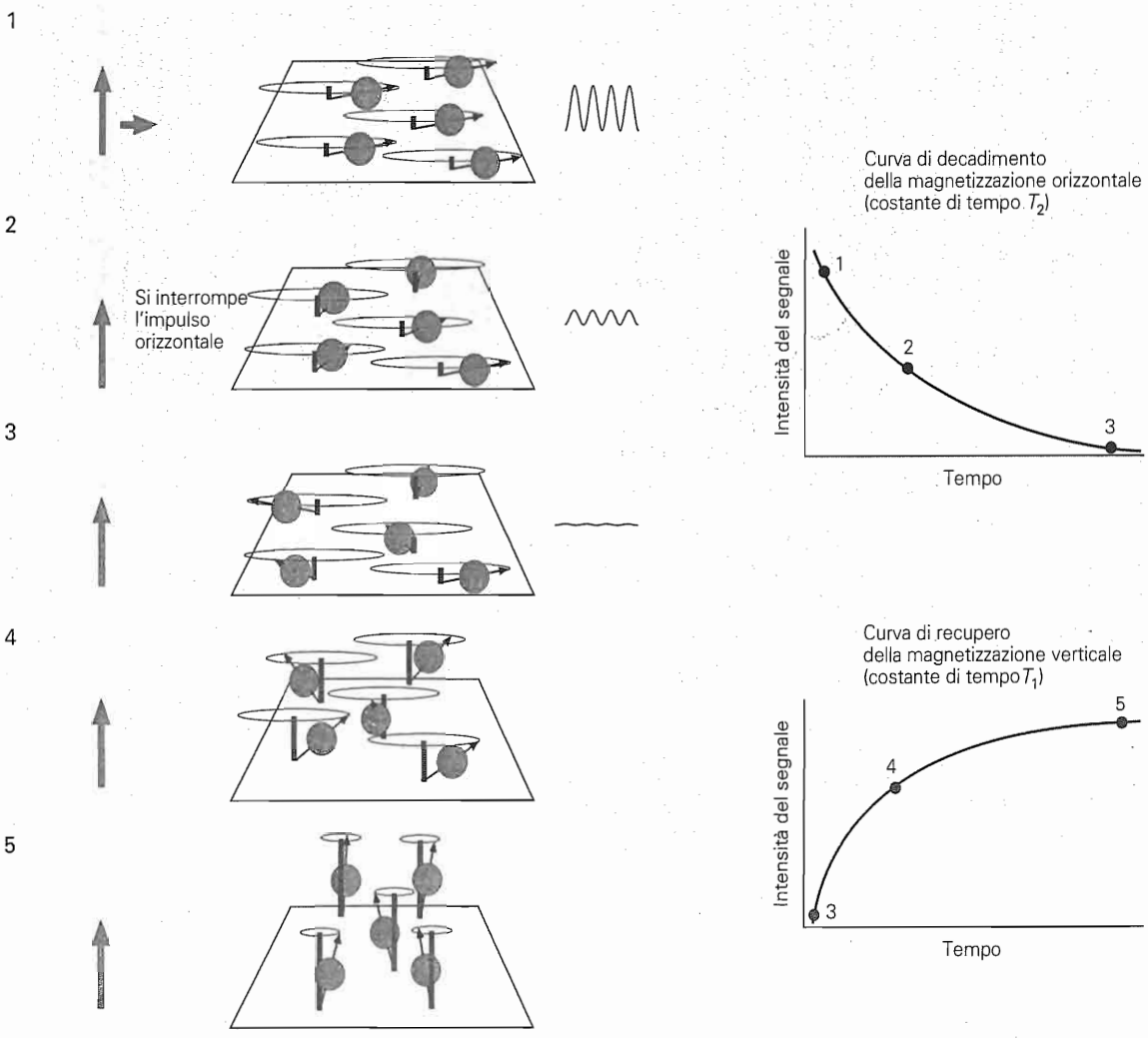
La RMI funzionale (RMIf), analogamente alla scansione mediante TEP, è sensibile all'aumento del flusso sanguigno che si accompagna all'attività nervosa. Tuttavia, quest'ultima tecnica presenta parecchi vantaggi rispetto alle scansioni me-

Figura 19.18 (Pagina di fronte) Il segnale della risonanza magnetica. A. In un tessuto a riposo, i protoni ruotano intorno al proprio asse, creando campi magnetici individuali con direzione casuale (1). Se si applica al tessuto un campo magnetico verticale, i protoni si allineano con quest'ultimo dando origine a un campo magnetico netto, anch'esso verticale, ma piuttosto piccolo e difficile da mettere in evidenza (2). L'applicazione di una radio frequenza in una seconda direzione (orizzontale) fa oscillare i protoni attorno al loro asse verticale (precessione) (3). Ciò crea un campo magnetico variabile nel tempo e dà origine a una corrente elettrica che, in pratica, è quella che viene misurata con la RMI. Il campo magnetico netto può venir suddiviso in una componente verticale e una orizzontale (4). La RMI misura le variazioni di queste due componenti dovute alla risposta dei protoni al campo magnetico e agli impulsi di radio frequenza applicati.
B. In generale, l'esame RMI di un soggetto prende inizio collocando il paziente in un campo magnetico verticale. Quando i protoni si sono allineati verticalmente, si applica un impulso orizzontale di radio frequenza per fare inclinare i protoni in modo che essi abbiano a ruotare nel piano orizzontale in maniera sincrona, o "in fase", gli uni con gli altri (1). A questo punto l'impulso orizzontale viene interrotto (2) e i protoni in rotazione cominciano a muoversi fuori fase, o, come si dice, sfasati l'uno rispetto all'altro (grafico in alto a destra). La sfasatura avviene piuttosto rapidamente e determina una perdita di magnetizzazione orizzontale e un affievolimento del segnale di sfasatura nel piano orizzontale. La costante di tempo di questo decadimento è T_2. Dopo l'interruzione dell'impulso orizzontale i protoni si riallineano con il campo magnetico verticale, ripristinando la magnetizzazione verticale (3-5). Questa specie di "raddrizzamento" dei protoni ha luogo assai più lentamente della loro sfasatura (grafico in basso a destra) e viene misurato in maniera indiretta. La costante di tempo del ricupero della magnetizzazione longitudinale è rappresentata da T_1.

A Risonanza magnetica



B Processi di rilassamento messi in evidenza dalla RMI



 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 19.3

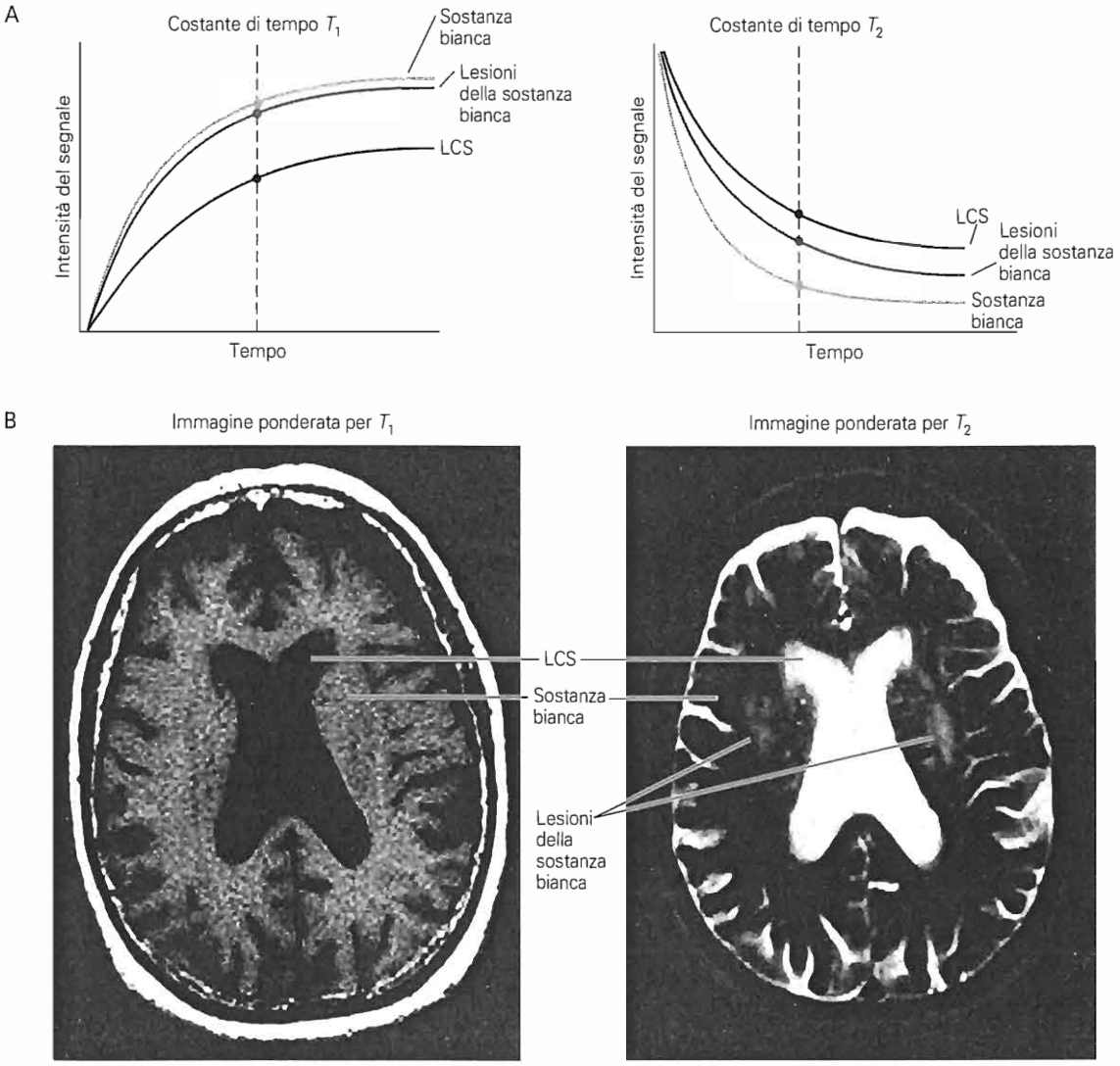


Figura 19.19 Le diverse costanti di tempo T_1 e T_2 danno un contrasto che permette di distinguere i diversi tessuti nelle immagini di RM. L'insieme delle immagini ponderate di T_1 e T_2 fornisce una notevole messe di informazioni sulle strutture cerebrali.
A. La velocità di rilassamento del liquido cerebrospinale (LCS) è assai più lenta di quella della sostanza bianca per entrambe le costanti di tempo T_1 e T_2. Ad ogni tempo, il segnale relativo a LCS è più debole di quello della sostanza bianca per T_1 mentre è più intenso per T_2.
B. Le immagini ottenute mostrano un segnale debole (in nero) in T_1 e un segnale forte (in bianco) in T_2 per il LCS. Nell'esempio rappresentato in figura le immagini di T_2 mettono in evidenza una lesione della sostanza bianca che non è evidente nelle immagini ponderate di T_1. Sia il tessuto lesionato che la sostanza bianca circostante hanno velocità di rilassamento di T_1 analoghe ed i segnali relativi sono indistinguibili. D'altra parte, le velocità di rilassamento di T_2 si distinguono più agevolmente e danno un segnale di contrasto sufficiente per mettere in evidenza le lesioni.

Tabella 19.2 Costanti di tempo di tessuti diversi rilevate con campi magnetici della forza di 1 tesla

Tessuto	T_1	T_2
Grasso	241	85
Cervello, sostanza bianca	683	90
Cervello, sostanza grigia	813	100
LCS	2500	1400

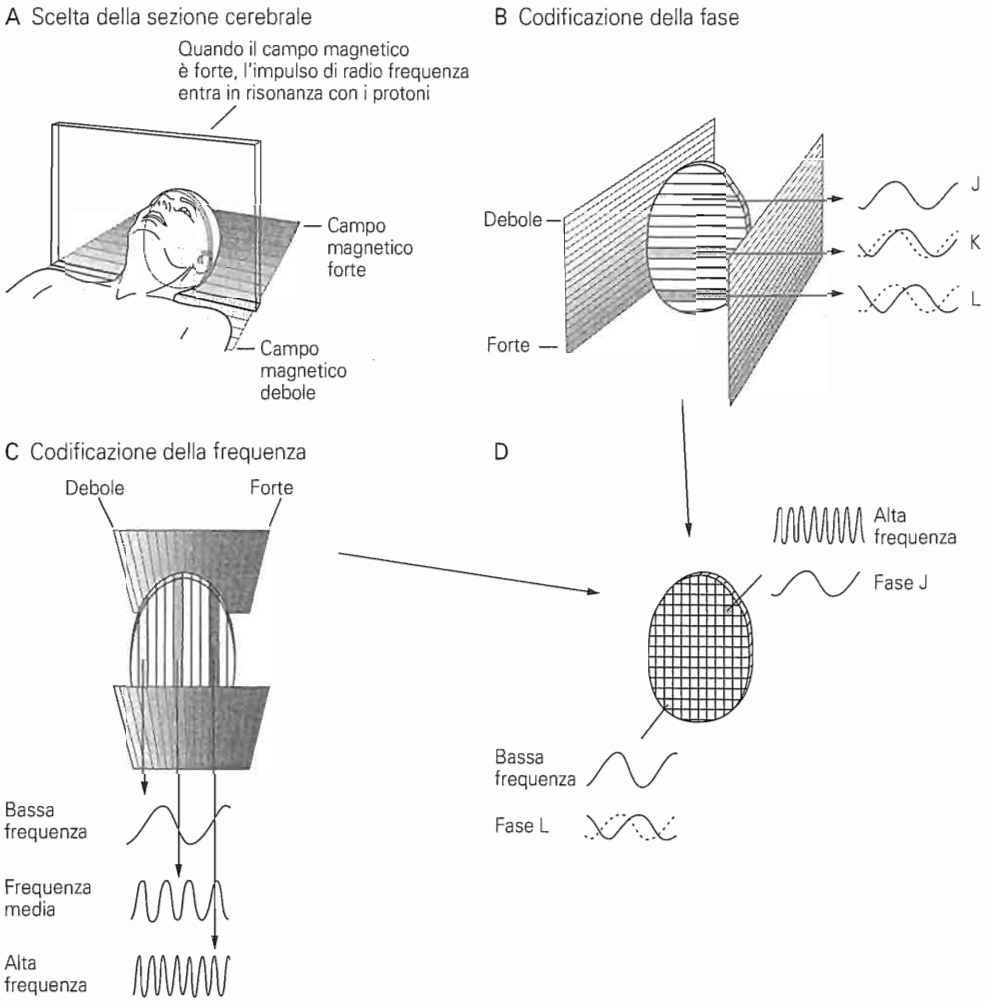


Figura 19.20 Codificazione tridimensionale del segnale di RM.
I segnali emessi da un volume tridimensionale vengono codificati eccitando anzitutto una sola "fetta" di tessuto e quindi applicandovi due gradienti diversi in grado di suddividere il tessuto stesso in righe e colonne di pixel. Un paziente viene collocato in un campo magnetico la cui forza viene graduata lungo un asse. (Per un esame di RMI i pazienti vengono messi in una struttura tubulare circondata da avvolgimenti magnetici, ma nella figura, per semplicità, i magneti sono rappresentati come planari). Il gradiente suddivide efficacemente il tessuto in "fette". Si seleziona una fetta di tessuto da visualizzare mediante l'impiego di impulsi specifici di radio frequenze in modo tale da eccitare o "inclinare" i protoni nel campo magnetico desiderato (A). La fetta di tessuto scelta viene quindi suddivisa in righe graduando la forza del campo magnetico lungo un secondo asse. I protoni di ciascuna riga, mentre ruotano, si troveranno ad un diverso stadio, o fase, di precessione. Quando si interrompe il secondo gradiente magnetico, ogni riga mantiene la sua fase caratteristica (B). La fetta di tessuto viene ulteriormente suddivisa in colonne graduando i campi magnetici verticali in modo che i protoni di ogni colonna entrino in precessione a frequenze diverse (C). Con questo tipo di codificazione, ogni pixel di una fetta di tessuto possiede un segnale individuale unico (D); un'operazione matematica, detta trasformata di Fourier, provvede ad identificare il segnale che proviene da ciascun pixel.

diante TEP. Infatti, il suo potere risolutivo, sia temporale che spaziale, è molto maggiore e la RMI non richiede l'iniezione di alcun materiale estraneo di contrasto nel torrente circolatorio (la RMIf, infatti, impiega l'emoglobina endogena come tracciante).

Quando i neuroni si attivano, l'apporto sanguigno alle regioni attive aumenta. Per ragioni non ancora completamente chiarite, l'apporto di ossiemoglobina a queste regioni è maggiore del consumo locale di ossigeno, il che comporta l'aumento del rapporto dell'ossiemoglobina rispetto all'emoglobina ridotta. L'emoglobina ossigenata e deossigenata hanno proprietà magnetiche diverse. La desossiemoglobina determina uno sfasamento maggiore dell'ossiemoglobina e, pertanto, una diminuzione della sua concentrazione determina uno sfasamento minore e un segnale RMI più forte (Figura 19.21). Con la RMI funzionale è già stata dimostrata l'attivazione della corteccia sensitiva primaria nel corso di attivazioni sensoriali semplici e questa tecnica può venir oggi impiegata per esplorare l'attivazione delle cortecce associative durante l'esecuzione di compiti cognitivi.

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 19.3

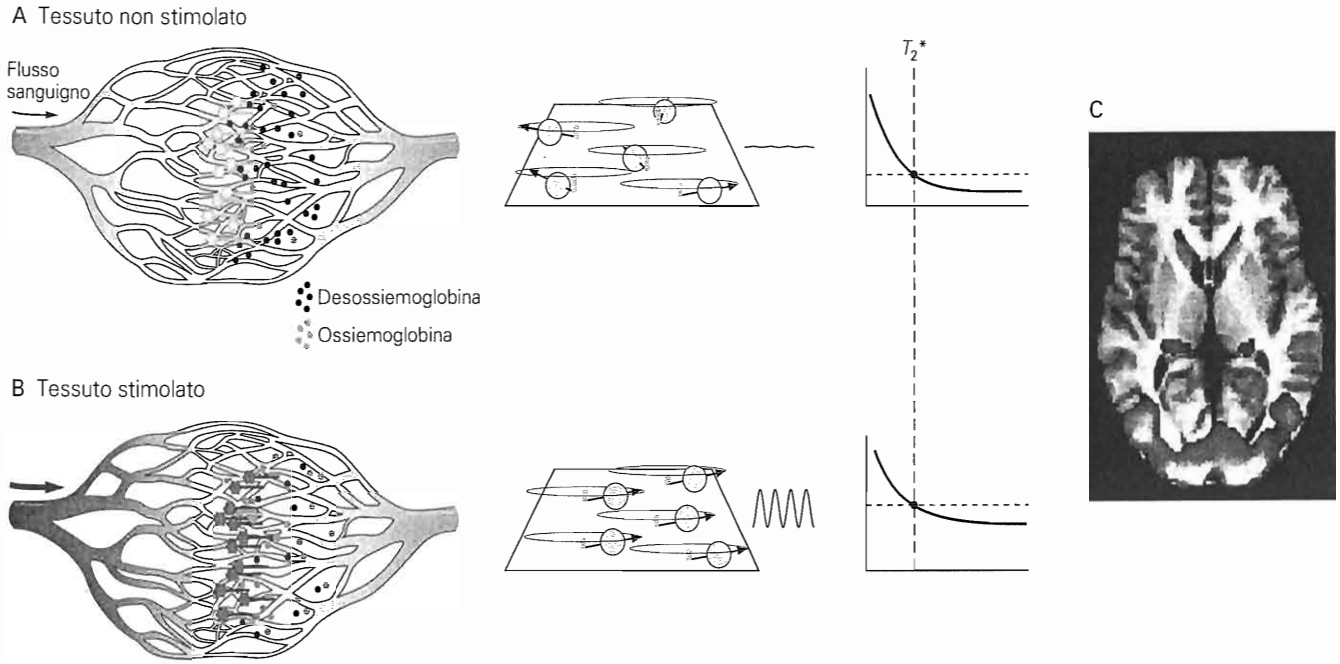


Figura 19.21 Studi di RMI funzionale della corteccia visiva. La RMI funzionale (RMIf) localizza l'attività nervosa cerebrale attraverso l'esame del flusso sanguigno cerebrale regionale. Dove l'attività nervosa è più intensa, l'apporto del sangue ossigenato è maggiore del suo consumo e ciò determina lo stabilirsi di un rapporto del sangue ossigenato a quello deossigenato maggiore della norma. Poiché ciascuna delle due forme di emoglobina esercita effetti diversi sulla sfasatura dei protoni, esse producono anche segnali di risonanza magnetica diversi.
A. In assenza di stimoli specifici, l'informazione visiva è ridotta al minimo. L'attività dei neuroni è modesta; il flusso sanguigno è lento e gran parte della emoglobina è in forma deossigenata. Poiché la desossiemoglobina determina uno sfasamento pronunciato dei protoni in rotazione, la curva T_2^* che caratterizza la RMIf è relativamente ripida e il segnale di risonanza è debole.
B. Sotto stimolazione, al paziente viene proiettato, ad intermittenza, uno stimolo luminoso a forma di scacchiera. I neuroni entrano in attività, il flusso sanguigno aumenta e la proporzione della desossiemoglobina diminuisce. Di conseguenza, la sfasatura dei protoni diviene più lenta e la curva T_2^* diviene meno ripida e il corrispondente segnale di risonanza magnetica, più forte.
C. Dal confronto delle immagini ottenute dalla corteccia non stimolata e di quella stimolata si ottengono immagini che dimostrano l'aumento del segnale nella corteccia visiva.

portuni algoritmi matematici che si avvalgono del fatto che il fascio collimato di raggi X attraversa il capo secondo molti angoli diversi.

La RMI fornisce immagini ancora più dettagliate dell'anatomia cerebrale (Figure 19.15, 19.16 e 19.17). Le immagini della RMI si ottengono facendo variare rapidamente forti campi magnetici applicati al tessuto nervoso. Infatti, i nuclei di taluni atomi, per esempio i nuclei di idrogeno (protoni), sottoposti all'influenza di forti campi magnetici, entrano in risonanza se si applicano loro impulsi di particolari radio frequenze (Scheda 19.3).

Possono in tal modo venir visualizzate strutture cerebrali diverse, in quanto diverse sono le proprietà dei loro protoni; per esempio, i protoni del tessuto adiposo hanno proprietà diverse da quelli dei protoni dell'acqua. I protoni delle differenti strutture, inoltre, possono venir distinti in base a due parametri di rilassamento, T_1 e T_2, che sono in relazione al diverso comportamento dei protoni in seguito ad un impulso di radio frequenza. Infatti, come si è detto, la risonanza dei protoni è diversa nel tessuto adiposo e nell'acqua e dipende altresì dal fatto che l'acqua sia intracellulare o extracellulare, se si tratti di sangue o di liquido cerebro-spinale. Di conseguenza, è possibile distinguere assai bene la sostanza bianca dalla sostanza grigia e il liquido cerebrospinale. Possono anche venir visualizzate alcune proprietà fisiche dei tessuti. Per esempio, con una tecnica di visualizzazione mirata a mettere in evidenza i processi di diffusione, è possibile evidenziare le alterazioni dei meccanismi di diffusione degli idrogeno ioni liberi nell'acqua, e visualizzare gli ioni che penetrano nei neuroni lesi in seguito ad ischemia o ipossia. Questa tecnica è attualmente in corso di sviluppo come mezzo per monitorare in modo approfondito l'andamento delle alterazioni conseguenti a ischemia cerebrale.

Mediante l'uso di rivelatori sensibili alle radio frequenze emesse dai nuclei di idrogeno che entrano in risonanza e l'applicazione delle tecniche analitiche già in uso per la TC, si ottengono immagini del cervello umano *in vivo* di notevole potere risolutivo. Al contrario di quanto accade nell'esplorazione mediante TC, è possibile

ottenere immagini di RMI prese con *qualsiasi* angolazione desiderata. È possibile, per esempio, ottenere immagini di sezioni del cervello *in vivo* orientate in qualsiasi piano; nel piano coronale, sagittale o orizzontale, ed a qualsiasi livello. Di conseguenza, scegliendo i parametri più opportuni per la sua visualizzazione, è possibile studiare qualsiasi struttura cerebrale profonda.

La risoluzione abituale dell'RMI è di circa 1 mm. La risoluzione è determinata principalmente dalla forza dei campi magnetici e in parte dalla tecnica impiegata per l'applicazione degli impulsi di RMI. Fino ad oggi i magneti più comunemente usati avevano una forza di campo di 1,5 tesla. Cominciano ora ad entrare in uso magneti con campi di forza che arrivano fino a 4 tesla e la risoluzione che è possibile ottenere è scesa al disotto di 1 mm.

La RMI funzionale è una modificazione della RMI in grado di registrare, in immagini successive, le modificazioni che intervengono nei tessuti a seconda del loro stato funzionale

Esistono diversi metodi di esplorazione mediante RMI funzionale (RMIf) ma quello che è maggiormente in uso si basa sul rilevamento dei livelli di ossigeno del sangue (*blood oxygen level detection* o BOLD), che è un indice dell'attività cerebrale dipendente da parecchie variabili, alcune delle quali sono ancora oggi note solo in parte. Il segnale BOLD riflette le variazioni del rapporto dell'ossiemoglobina rispetto alla desossiemoglobina, e tale rapporto è a sua volta funzione di altri parametri, come il volume e il flusso sanguigno, il metabolismo e la velocità di perfusione dei tessuti.

La desossiemoglobina è una molecola paramagnetica mentre l'ossiemoglobina non lo è. Un aumento del flusso sanguigno in regioni cerebrali attivate apporta più sangue ossigenato di quanto non sia necessario immediatamente per andare incontro alle necessità metaboliche locali, e ciò determina una riduzione della concentrazione della desossiemoglobina. La variazione delle proprietà magnetiche locali dei tessuti circostanti altera l'intensità delle immagini della scansione RMI. BOLD è un metodo molto sensibile per misurare l'attività della corteccia cerebrale e presenta una risoluzione spaziale molto maggiore della scansione TEP (Figura 19.22). Poiché essa dipende sia dal volume di sangue che dalla sua ossigenazione che cambia con relativa lentezza, la risoluzione temporale di BOLD è dell'ordine dei secondi.

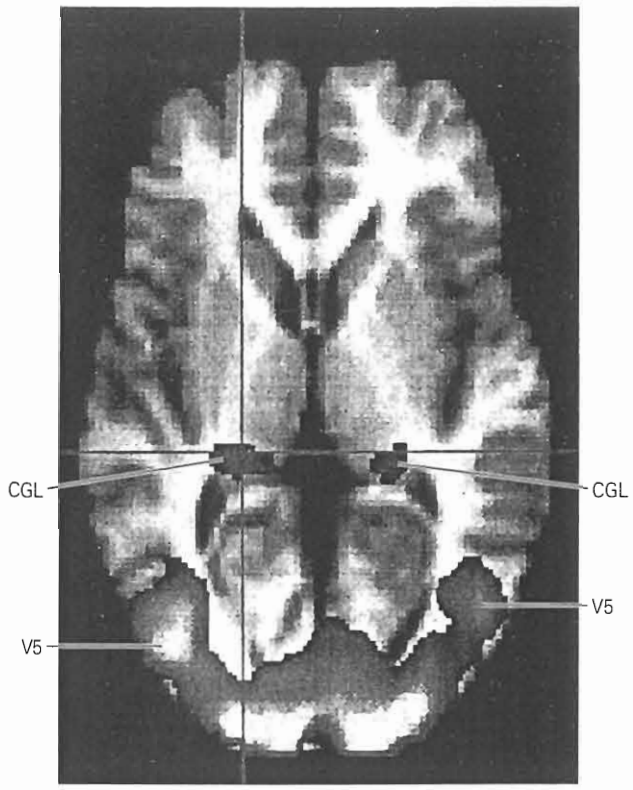


Figura 19.22 La concentrazione ematica di ossigeno rappresenta un indice dell'attività cerebrale. Sull'immagine anatomica RMI di una scansione trasversa dell'encefalo, passante attraverso i nuclei della base e il talamo, è sovrapposto il segnale che mette in evidenza il livello ematico di ossigeno (BOLD). Le aree colorate rappresentano le zone che sono state attivate da uno stimolo visivo, paragonate con immagini ottenute quando il soggetto aveva gli occhi chiusi. Risultano attivate, bilateralmente, le aree visive, compresa l'area deputata a mettere in evidenza il movimento (V5), che è situata nella zona occipitotemporale della convessità laterale dell'encefalo. È anche attivato, bilateralmente, il corpo genicolato laterale (CGL), situato a livello della parte posteriore del talamo. Le variazioni del segnale che si ottengono con stimoli sensoriali intensi sono assai pronunciate particolarmente nelle aree del sistema visivo dove prende inizio l'analisi delle informazioni visive.

L'impiego di traccianti radioattivi consente di fissare in immagini i processi biochimici che hanno luogo in vivo *nel sistema nervoso*

La tomografia ad emissione di positroni (TEP) è un metodo sensibile di visualizzazione che si basa sulla rivelazione di isotopi radioattivi in tracce. Questi isotopi segnalano la presenza di molecole di interesse biologico emettendo positroni. I traccianti rivelatori raggiungono il cervello dopo esser stati iniettati nel torrente circolatorio e permettono di visualizzare le variazioni regionali del flusso sanguigno e le variazioni nel metabolismo del glucoso che hanno luogo nelle diverse regioni cerebrali. Entrambi questi tipi di variazioni sono un indice delle variazioni dell'attività nervosa. Inoltre, se si impiegano traccianti opportuni, come neurotrasmettitori marcati mediante radioisotopi, si ottiene la visualizzazione del loro legame o della loro assunzione da parte delle cellule nervose (Scheda 19.4).

Per visualizzare il metabolismo del glucoso si impiega l'isotopo ^{18}F-desossiglucoso (Figura 19.24). Sebbene i neuroni siano in grado di assumere questa sostanza, analogamente al glucoso, non sono però in grado di metabolizzarla. Essa viene infatti fosforilata dalla esochinasi ma non metabolizzata ulteriormente. Il desossiglucoso si ac-

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 19.4

Tomografia ad emissione di positroni

La visualizzazione mediante TEP richiede l'introduzione nel cervello di sostanze marcate con radionuclidi che emettono positroni (elettroni caricati positivamente). Più comunemente usati sono ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O, e ^{13}N. I composti sintetizzati con questi radioisotopi non perdono la loro attività biologica; pertanto l'$H_2{}^{15}O$ si comporta come l'$H_2{}^{16}O$ e il ^{18}F-desossiglucoso come il desossiglucoso non marcato. Questi isotopi vengono prodotti con un ciclotrone accelerando protoni contro nuclei di azoto, ossigeno, carbonio e fluoro. Normalmente questi nuclei contengono un ugual numero di protoni e di neutroni. L'incorporazione di un protone in soprannumero nel nucleo dà origine ad un isotopo instabile; la semivita di questi isotopi varia da qualche minuto a qualche ora.

Questi isotopi instabili vengono poi usati per la sintesi di una sostanza tracciante che viene messa in evidenza quando un protone si disintegra dando origine a due particelle: (1) un neutrone, che può rimanere nel nucleo in quanto un elemento stabile può contenere un neutrone in soprannumero, e (2) un positrone, che è una particella instabile che esce dal nucleo alla velocità della luce, dissipando energia. Alla fine, il positrone va a collidere con un elettrone e la collisione porta alla loro mutua annichilazione ed all'emissione di due raggi gamma (detti anche fotoni) a 180° l'uno dall'altro. Il rivelatore mette in evidenza il sito dove è avvenuta la annichilazione del positrone. La distanza fra il sito di annichilazione e il nucleo emittente può essere anche di parecchi millimetri e la bassa risoluzione spaziale costituisce una delle limitazioni più serie di questa metodica (Figura 19.23A).

I sistemi di esplorazione TEP usati per la visualizzazione dei tessuti nervosi sono muniti di una serie di rivelatori di raggi gamma (cristalli di scintillazione accoppiati a tubi fotomoltiplicatori) disposti intorno al capo del paziente (Figura 19.23B). I due raggi gamma emessi dall'annichilazione di un positrone e di un elettrone finiranno con il raggiungere una coppia di rivelatori di coincidenza che registreranno un evento quando, e solo quando, verranno fatte due rilevazioni simultanee. L'emissione viene rilevata lungo una linea o sezione di un piano. Si ottengono molteplici registrazioni condotte in sezioni diverse e se ne deriva una ricostruzione tridimensionale del cervello nella quale è possibile localizzare la sorgente dell'emissione. Il metodo della rivelazione in coincidenza permette localizzazioni precise del sito dove sono stati emessi i raggi gamma.

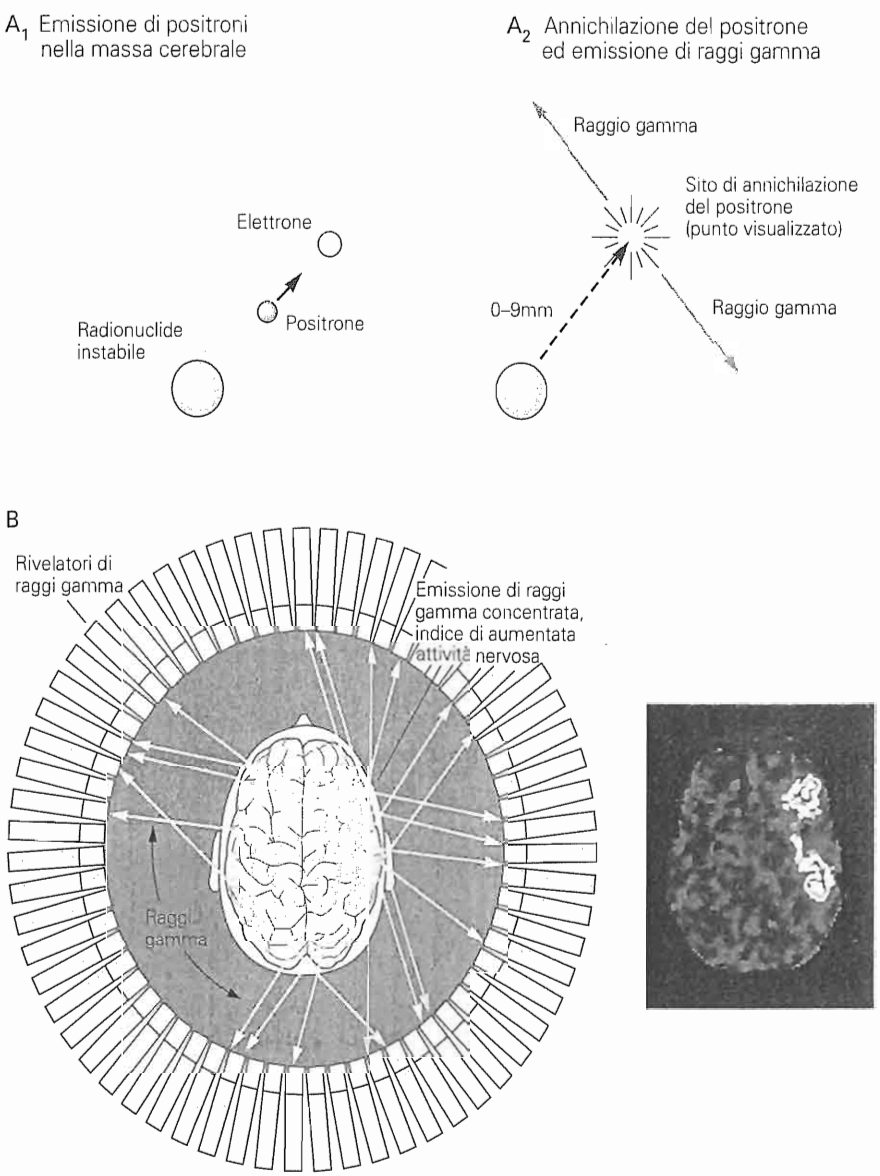
La risoluzione spaziale della TEP si aggira fra i 3 e gli 8 mm ed è migliore di quella dell'elettroencefalogramma e dei potenziali evento-correlati, che sono le altre principali metodiche oggi disponibili per saggiare la dinamica dell'attività cerebrale nell'Uomo (v. Capitolo 45). Integrando i segnali registrati ogni dieci secondi si possono ottenere immagini che teoricamente possono avere una risoluzione spaziale ottimale di circa $3 \times 3 \times 3$ mm e una risoluzione media di 6-8 mm.

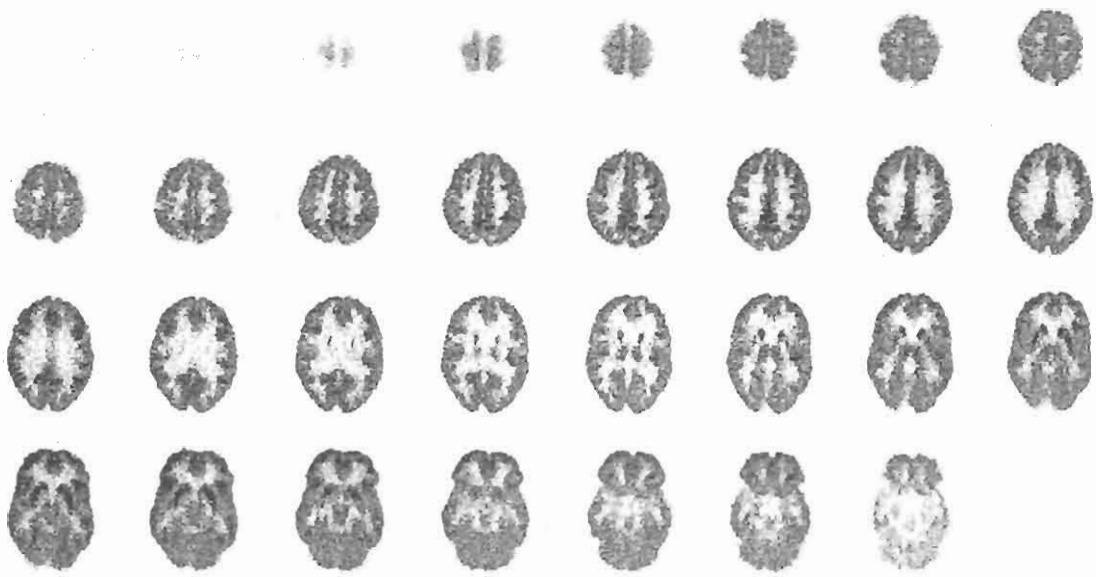
Figura 19.23 (Pagina di fronte) Rivelazione dei raggi gamma. A. Il nucleo di un radionuclide instabile emette un positrone, che percorre una certa distanza prima di collidere con un elettrone e disintegrarsi emettendo due raggi gamma che viaggiano in due direzioni esattamente opposte. Il sito di annichilazione di un positrone che viene visualizzato (1) può trovarsi a qualche millimetro dal suo luogo d'origine (2). Per esempio, la distanza del sito di origine da quello di annichilazione è di 2 mm per il ^{18}F e di 3 mm per il ^{15}O. La distanza fra il nucleo di emissione e il sito dove viene annichilito il positrone è un limite assoluto della risoluzione spaziale delle scansioni per immagini mediante TEP.
B. I raggi gamma vengono rivelati da una serie di cristalli e di fotomoltiplicatori disposti intorno al capo del paziente. Vengono registrati soltanto i segnali simultanei messi in evidenza da due fotomoltiplicatori disposti diagonalmente. (Modificata, da Oldendorf, 1980.)

cumula perciò nelle cellule e il suo accumulo è un indice dell'attività metabolica del glucoso stesso. Louis Sokolov e collaboratori dimostrarono per primi che il consumo locale di glucoso, valutato dall'accumulo di desossiglucoso radioattivo, costituisce un indice affidabile dell'attività nervosa locale. Infatti, la maggior parte dell'energia che deriva dal glucoso viene impiegata per ristabilire (tramite la Na^+-K^+ ATP-asi) il gradiente ionico presente ai capi delle membrane dei neuroni entrati in attività. L'assunzione del glucoso che consegue all'attività nervosa sarà quindi localizzata a livello delle sinapsi attive piuttosto che nei corpi cellulari.

Le variazioni locali del flusso sanguigno sono correlate linearmente con il consumo del glucoso e sono perciò anche un buon indice dell'attività locale dei neuroni (Figura 19.25). Per mettere in evidenza l'entità del flusso sanguigno sono stati impiegati numerosi isotopi, in particolare $H_2{}^{15}O$. L'aumento del flusso sanguigno necessario

Figura 19.24 (Pagina di fronte) Nell'Uomo a riposo, il livello normale del consumo cerebrale di glucoso viene misurato mediante la TEP dopo somministrazione di un analogo del glucoso come il fluorodesossiglucoso, marcato con ^{18}F. Le immagini della figura sono state ottenute mediante un sistema di ripresa TEP tridimensionale, di alta sensibilità e con un potere risolutivo di circa 3 mm. Il desossiglucoso non viene metabolizzato, si accumula nei neuroni e l'entità di questo accumulo costituisce un indice del consumo metabolico del glucoso. Le variazioni locali del metabolismo del glucoso riflettono le variazioni dell'attività sinaptica locale, sia che questa dipenda da modificazioni funzionali o da alterazioni patologiche. Questa serie di scansioni TEP mostra il tipo di metabolismo del glucoso che si osserva nelle diverse zone del cervello di un soggetto normale a riposo. Il metabolismo del glucoso è assai maggiore nella sostanza grigia, che contiene i corpi cellulari e i dendriti dei neuroni nonché i loro contatti sinaptici. Nella sostanza bianca, che contiene gli assoni mielinici, il metabolismo è assai meno attivo. Le sezioni cerebrali sono state fatte nel piano orizzontale e vanno dalla superficie più dorsale (immagine in alto a sinistra) a quella più ventrale (in basso a destra). Si possono distinguere agevolmente il cervelletto, i nuclei della base, la corteccia e la sostanza bianca. (Per concessione del Dott. David Townsend.)


A1 Emissione di positroni nella massa cerebrale
Elettrone
Positrone
Radionuclide instabile
A2 Annichilazione del positrone ed emissione di raggi gamma
Raggio gamma
Sito di annichilazione del positrone (punto visualizzato)
0–9mm
Raggio gamma
B
Rivelatori di raggi gamma
Emissione di raggi gamma concentrata, indice di aumentata attività nervosa
Raggi gamma



 ISBN 88-408-1256-3

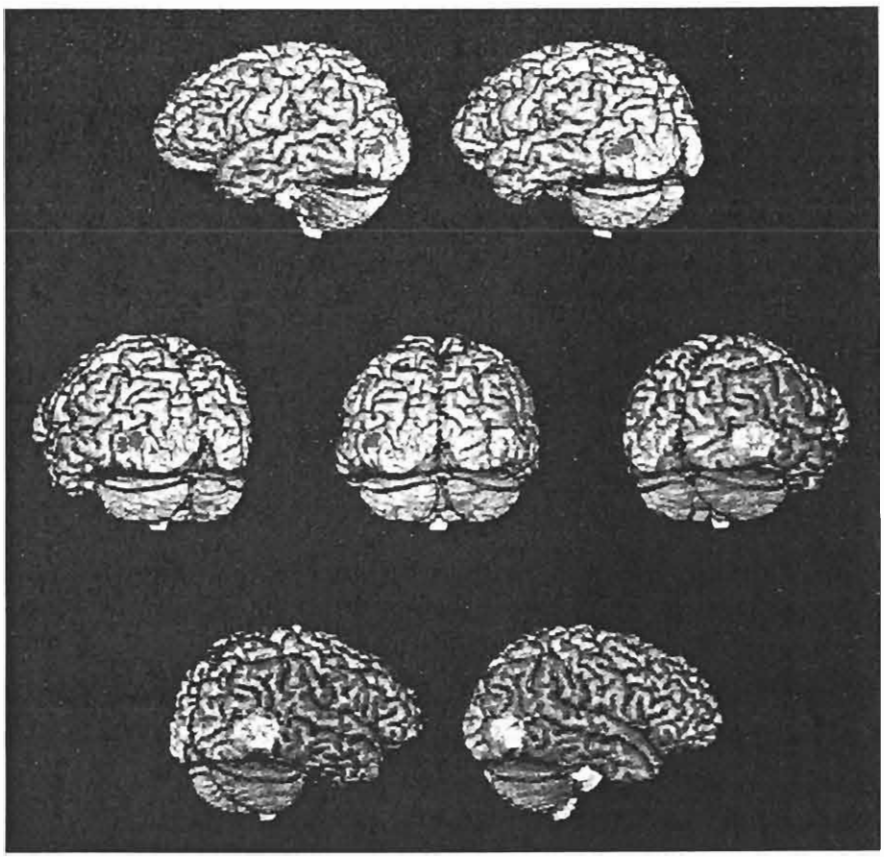


Figura 19.25 Le variazioni locali del flusso sanguigno cerebrale misurate con la TEP mettono in evidenza le aree cerebrali interessate nell'analisi delle informazioni visive. Queste immagini rappresentano le aree del lobo occipitale che divenivano attive mentre un soggetto osservava stimoli visivi statici o in movimento. Lo stimolo era rappresentato da circa 600 quadratini neri su uno sfondo bianco, che potevano rimanere fermi o muoversi ogni 5 s in una certa direzione (le direzioni possibili erano 8). La zona attivata (in rosso) viene proiettata su scansioni RMI della superficie cerebrale con orientamento diverso e interessa l'area V5, che è una regione che analizza gli stimoli visivi in movimento.

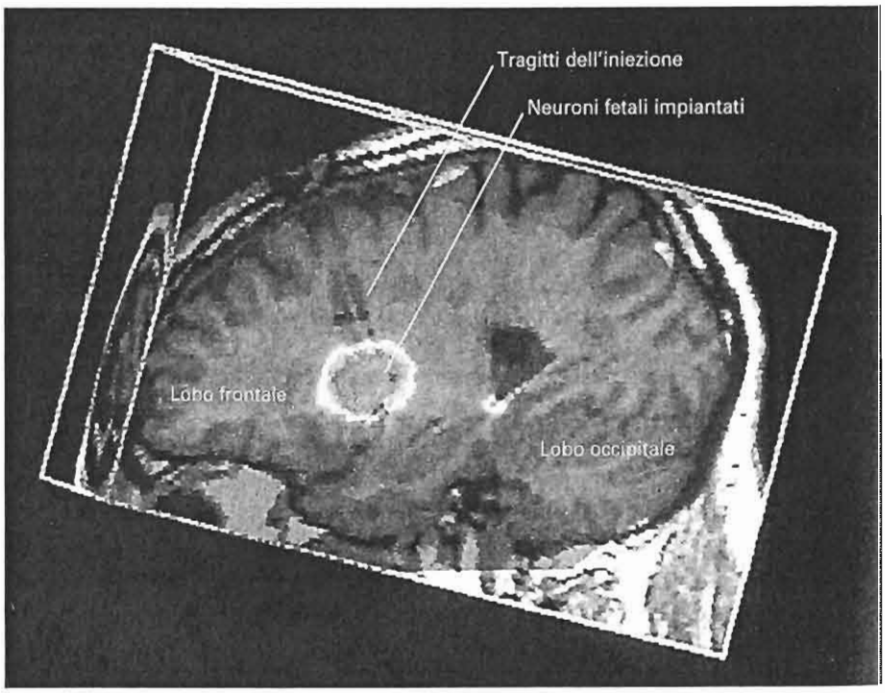


Figura 19.26 Visualizzazione di cellule dopaminergiche fetali impiantate nel cervello di un paziente affetto da morbo di Parkinson. In questa scansione TEP, per identificare un gruppo di cellule mesencefaliche dopaminergiche fetali che erano state impiantate nel putamen di un paziente affetto dal morbo di Parkinson è stato impiegato un precursore della dopamina come la diidrossi-fenilalanina (DOPA) marcata con ^{18}F (F-DOPA). Si ipotizza che queste cellule estranee possano esercitare una azione sostitutiva fornendo dopamina che nel cervello del paziente è fortemente diminuita. Le immagini TEP sono sovrapposte ad un'immagine anatomica di RMI. Si possono osservare altresì il sito della craniotomia e il tragitto lasciato dai tre aghi usati per impiantare le cellule.

per aumentare l'assunzione del glucoso e l'apporto di O_2 non sembra dovuto a ioni o a metaboliti prodotti dai neuroni in attività. Si ritiene, piuttosto, che sia qualche mediatore, alcuni pensano all'NO liberato dalle cellule nervose nel corso della loro attività, che determina la vasodilatazione dei vasi cerebrali. È importante ricordare che sia le sinapsi eccitatorie che quelle inibitorie sono fonte di dispendio energetico e che pertanto eccitamento e inibizione nervosa non devono venir confuse con attivazione o disattivazione del consumo energetico cerebrale. Tuttavia, in alcune condizioni patologiche, come l'ischemia, la stretta correlazione che normalmente sussiste fra flusso sanguigno e metabolismo viene meno.

Per visualizzare taluni analoghi di ligandi specifici per certi recettori vengono impiegate altre sostanze radiotraccianti (Figure 19.23 e 19.26). Gli isotopi che emettono positroni sono innocui e possono perciò venir usati senza pericoli per i pazienti. Per esempio, il ^{15}O ha un

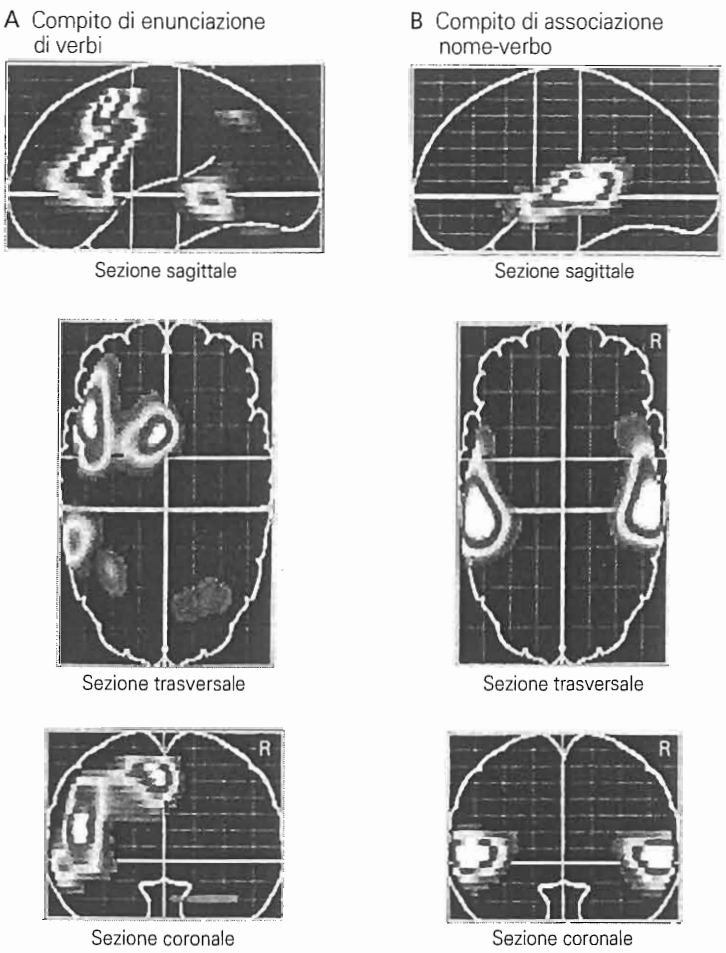


Figura 19.27 Nell'Uomo, la visualizzazione mediante TEP può venir impiegata per studiare il linguaggio. Le differenze di colore indicano i diversi livelli di flusso sanguigno cerebrale che si stabiliscono regionalmente nel soggetto in condizioni sperimentali e in condizioni di controllo. Nel corso dell'esperimento illustrato, ai soggetti veniva chiesto di pensare, senza parlare ad alta voce, al maggior numero di verbi che fossero in relazione con una parola che veniva loro presentata. Per esempio la parola "mela" avrebbe potuto far pensare a verbi come mangiare, prendere, affettare, sbucciare, ecc. I soggetti di controllo dovevano invece pronunciare i verbi che pensavano. Nelle due condizioni, il tipo di attivazione osservato era del tutto diverso.
A. Nel compito in cui i verbi dovevano essere solo pensati (pensiero silente) si attivavano l'area di Broca, le aree motorie supplementari e una parte della corteccia temporale postero-superiore dell'emisfero dominante (il sinistro).
B. Nel gruppo dei soggetti di controllo, che associavano verbalmente parole e verbi corrispondenti (pensiero verbalizzato) si attivavano elettivamente le due cortecce uditive e periuditive.

brevissimo tempo di semivita, di appena due minuti. Pertanto, con le nuove apparecchiature è possibile visualizzate il flusso regionale dell'intero cervello mediante 12 scansioni di 40-90 s con una esposizione alle radiazioni che può definirsi sicura ed accettabile. È possibile rilevare l'emissione dei positroni con sensibilità analoga sia nelle regioni superficiali dell'encefalo che in quelle profonde. Questa tecnica, tuttavia, può venire eseguita soltanto in pochi grandi centri di ricerca, in quanto questi radioisotopi dal breve tempo di semivita devono venir prodotti localmente da un ciclotrone.

La tecnica della tomografia computerizzata che si basa sull'emissione di singoli fotoni (SPECT) è una tecnica correlata alla TEP che, tuttavia, non richiede isotopi dal breve tempo di semivita e che pertanto si presta ad un impiego assai più largo. La SPECT impiega radioisotopi che emettono una radiazione di singoli fotoni, in generale sotto forma di raggi gamma (p. es., xeno-133, iodio-123 e tecnezio-99). Questa metodica è in grado di fornire preziose informazioni sul flusso cerebrale e sulla distribuzione di ligandi radioattivi, ma la sua limitazione consiste piuttosto nella sua risoluzione spaziale e nella sua sensibilità che sono relativamente basse. Poiché la RMI fornisce immagini particolarmente nitide, la TEP e le altre tecniche di analisi funzionale vengono spesso eseguite contemporaneamente a un esame RMI per sfruttare la finezza con cui questa tecnica è in grado di localizzare i siti cerebrali dove avvengono le emissioni degli isotopi messe in evidenza dalla TEP.

Come vedremo nei Capitoli 60, 61 e 62, le tecniche di visualizzazione funzionale possono venir impiegate per identificare e mettere in correlazione le alterazioni metaboliche osservate in particolari aree cerebrali con i deficit comportamentali che ne derivano. Queste tecniche permettono anche di studiare soggetti normali nel corso dell'esecuzione di compiti ben controllati che impegnano processi cognitivi come l'attenzione, la percezione, la memoria o il linguaggio (Figura 19.27). Attualmente con la TEP si possono ottenere mappe affidabili e facilmente interpretabili delle funzioni cerebrali che dipendono dallo stato mentale del soggetto. Tali mappe si ottengono per mezzo di scansioni della durata di 90 s, integrando le diverse immagini dell'attività cerebrale che si osservano a seconda dello stato mentale del soggetto. Anche la RMI funzionale fornisce, con ugual rapidità, mappe funzionali che dipendono e sono variabili in funzione del diverso stato mentale del soggetto; esse presentano, inoltre, il vantaggio di possedere una risoluzione spaziale nettamente maggiore di quelle TEP e di essere realizzate con un metodo non invasivo. Anche con la RMI vi sono fondate speranze di poter ottenere mappe cerebrali funzionali correlate con eventi comportamentali specifici.

Clifford B. Saper
Susan Iversen
Richard Frackowiak

 ISBN 88-408-1256-3

LETTURE SCELTE

Andersen RA. 1987. Inferior parietal lobule function in spatial perception and visuomotor integration. In: F Plum (ed). *Handbook of Physiology.* Sect 1. *The Nervous System.* Vol. 5, *Higher Functions of the Brain,* Part 2, pp. 483–518. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Andreasen NC. 1988. Brain imaging: applications in psychiatry. Science 239:1381–1388.

Damasio H. 1995. *Human Brain Anatomy in Computerized Images.* New York: Oxford Univ. Press.

Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. 1994. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. Science 264:1102–1105.

Frackowiak RSJ, Friston KJ. 1994. Functional neuroanatomy of the human brain: positron emission tomography—a new neuroanatomical technique. J Anat 184:211–225.

Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS. 1989. Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. J Neurophysiol 61:331–349.

Fuster JM. 1997. *The Prefrontal Cortex: Anatomy, Physiology, and Neuropsychology of the Frontal Lobe,* 3rd ed. Philadelphia/New York: Lippincott-Raven.

Goldman-Rakic PS. 1996. Regional and cellular fractionation of working memory. Proc Natl Acad Sci U S A 93:13473–13480.

Kolb B, Whishaw IQ. 1990. *Fundamentals of Human Neuropsychology,* 3rd ed. New York: Freeman.

Krasuki J, Horowitz B, Rumsey JM. 1996. A survey of functional and anatomical neuroimaging techniques. In: GR Lyon, JM Rumsey (eds). *Neuroimaging, A Window to the Neurological Foundations of Learning and Behavior in Children,* pp. 25–52. Baltimore, MD: PH Brookes.

Milner B. 1974. Hemispheric specialization: scope and limits. In: FO Schmitt, FG Worden (eds). *The Neurosciences: Third Study Program,* pp. 75–89. Cambridge, MA: MIT Press.

Pandya DN, Seltzer B. 1982. Association areas of the cerebral cortex. Trends Neurosci 5:386–390.

Passingham RE. 1993. *The Frontal Lobes and Voluntary Action.* Oxford: Oxford Univ. Press.

BIBLIOGRAFIA

Baddeley A. 1988. Cognitive psychology and human memory. Trends Neurosci 11(4):176–181.

Bonda E, Petrides M, Evans A. 1996. Neural systems for tactual memories. J Neurophysiol 75:1730–1737.

Décety J, Perani D, Jeannerod M, Bettinardi V, Tadary B, Woods R, Mazziotta JC, Fazio F. 1994. Mapping motor representations with positron emission tomography. Nature 371:600–602.

Fox PT, Miezin FM, Allman JM, Van Essen DC, Raichle ME. 1987. Retinotopic organization of human visual cortex mapped with positron emission tomography. J Neurosci 7:913–922.

Friston KJ, Frith CD, Lidall PF, Frackowiak RS. 1991. Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. J Cereb Blood Flow Metab 11:690–699.

Friston KJ, Frith CD, Lidall PF, Frackowiak RS. 1991. Plastic transformation of PET images. J Comput Assist Tomogr 15:634–639.

Frostig RD, Lieke EE, Ts'o DY, Grinvald A. 1990. Cortical functional architecture and local coupling between neuronal activity and the microcirculation revealed by in vivo high-resolution optical imaging of intrinsic signals. Proc Natl Acad Sci U S A 87:6082–6086.

Funchashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS. 1989. Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. J Neurophysiol 61:331–349.

Gazzaniga MS. 1989. Organization of the human brain. Science 245:947–952.

Goldman-Rakic PS. 1987. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In: F Plum, VB Mountcastle (eds). *Handbook of Physiology.* Sect 1, *The Nervous System.* Vol. 5, *Higher Functions of the Brain,* Part 1, pp. 373–417. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Goldman-Rakic PS. 1992. Working memory and the mind. Sci Am 267:111–117.

Holmes G. 1931. Mental symptoms associated with brain tumors. Lancet 1:408–410.

Jackson JH. 1915. On affections of speech from diseases of the brain. Brain 38:107–174.

Jacobsen CF, Nissen HW. 1937. Studies of cerebral function in primates. The effects of frontal lobe lesions on the delayed alteration habit in monkeys. J Comp Physiol Psychol 23:101–112.

Lezak MD. 1976. *Neuropsychological Assessment,* 3rd ed. New York: Oxford Univ. Press.

Luria A. 1966. *Higher Cortical Function in Man.* New York: Basic Books.

Oldendorf W, Oldendorf W Jr. 1991. *MRI Primer.* New York: Raven.

Oldendorf WH. 1980. *The Quest for an Image of Brain: Computerized Tomography in the Perspective of Past and Future Imaging Methods.* New York: Raven.

Rosenkilde CE. 1979. Functional heterogeneity of the prefrontal cortex in the monkey: a review. Behav Neural Biol 25:301–345.

Shallice T. 1982. Specific impairments of planning. Philosophical Transactions of the Royal Society of London 298:199–209.

Sokoloff L. 1984. Metabolic probes of central nervous system activity in experimental animals and man. Sunderland, MA: Sinauer.

Sperry RW. 1968. Mental unity following surgical disconnection of the cerebral hemispheres. Harvey Lect 62:293–323.

Tanaka K. 1992. Inferotemporal cortex and higher visual functions. Curr Opin Neurobiol 2:502–505.

Toga AW, Mazziotta JC. 1996. *Brain Mapping the Methods.* San Diego: Academic.

Ungerleider LG. 1995. Functional brain imaging studies of cortical mechanisms for memory. Science 270:769–775.

Van Hoesen GW. 1993. The modern concept of association cortex. Curr Opin Neurobiol 3:150–154.

Zeki S. 1993. *A Vision of the Brain.* Oxford: Blackwell.

20

Dalle cellule nervose ai processi cognitivi: la rappresentazione interna a livello cellulare necessaria per la percezione e per l'azione

- **Le neuroscienze cognitive hanno come principale obiettivo lo studio delle rappresentazioni nervose di processi mentali**
- **Per studiare le funzioni cognitive le neuroscienze integrano le informazioni che derivano da cinque diversi metodi di studio**
- **Il cervello possiede una rappresentazione ordinata dello spazio personale che può essere studiata a livello cellulare**

  La corteccia cerebrale possiede una mappa del corpo per ciascuna delle modalità somatosensitive

  L'accuratezza dell'esame neurologico dei pazienti si fonda sull'esistenza di mappe corticali del corpo dettagliate ed ordinate
- **La rappresentazione interna dello spazio personale è modificabile dall'esperienza**

  La rappresentazione corticale dell'area della mano dell'Uomo è modificabile

  La sindrome dell'arto fantasma deriva dalla riorganizzazione delle afferenze corticali
- **Sia lo spazio extrapersonale reale che la sua immagine e il suo ricordo sono rappresentati a livello della corteccia associativa parietale posteriore**
- **Lo stato di coscienza è accessibile all'analisi neurobiologica?**

  Il concetto di coscienza pone una serie di fondamentali interrogativi alle teorie biologiche della mente

  Nonostante certe perplessità di natura filosofica, i neurobiologi hanno adottato un approccio riduzionistico allo studio della coscienza
- **L'attenzione selettiva è una componente della coscienza che può essere studiata sperimentalmente**
- **Una visione d'insieme**

Si è sostenuto in passato che la bellezza risiede nell'occhio di chi guarda. Assunta come ipotesi... questa affermazione arriva direttamente al problema centrale della natura dei processi cognitivi: ... il mondo dell'esperienza viene prodotto da chi prova l'esperienza stessa... Indubbiamente c'è un mondo reale fatto di alberi, di gente, di automobili e perfino di libri ed esso ha molto a che fare con la nostra esperienza di questi oggetti. Tuttavia, noi non siamo in grado di accedere direttamente a questo mondo e a qualsiasi sua caratteristica...

Tutto ciò che conosciamo della realtà è stato mediato non solo dagli organi di senso, ma anche dai complessi sistemi che interpretano e reinterpretano le informazioni sensoriali... L'espressione "processi cognitivi" indica tutti i processi attraverso i quali le informazioni sensoriali vengono trasformate, elaborate, immagazzinate, recuperate ed usate.

Ulric Neisser, 1967

Se si considera che il cervello è composto da circa cento miliardi di cellule nervose, appare sorprendente constatare quanto possa essere appreso sui processi che stanno alla base dell'attività mentale studiando una cellula cerebrale per volta. I progressi sono divenuti particolarmente marcati dopo che è stata acquisita la piena conoscenza della struttura anatomica e delle connessioni nervose rilevanti dal punto di vista funzionale. Per esempio, gli studi cellulari dei sistemi sensoriali cerebrali hanno contribuito a chiarire i meccanismi attraverso i quali stimoli applicati alla superficie del corpo vengono trasformati dal sistema nervoso centrale in sensazioni ed azioni pianificate. Le ricerche sulla visione, che è la modalità sensoriale studiata in modo più approfondito, hanno dimostrato che le informazioni visive arrivano dalla retina al cervello attraverso vie distinte, disposte in parallelo, ciascuna delle quali è devoluta all'analisi di aspetti diversi dell'immagine visiva (forma, movimento o colore) e che le informazioni ritrasmesse da queste vie funzionalmente distinte vengono integrate in modo tale da condurre alla costruzione di immagini coerenti in base a regole intrinseche al sistema nervoso centrale.

Le percezioni di modalità diverse, quali la vista di un oggetto, un tocco sulla faccia o l'ascolto di una melodia, vengono elaborate in modo analogo da sistemi sensoriali differenti. I recettori di ogni sistema sensoriale analizzano dapprima le informazioni inerenti uno stimolo scom-

 ISBN 88-408-1256-3

ponendole nelle loro componenti elementari. I recettori di ogni sistema, posti alla periferia del corpo, sono sensibili a particolari tipi di energia fisica, quali la luce, la pressione, il suono o l'odore di una sostanza chimica. Quando un recettore viene stimolato, per esempio quando un recettore retinico viene eccitato da un'immagine, esso risponde con un particolare tipo di scarica atta a rappresentare alcune proprietà dell'immagine. Ogni sistema sensoriale ottiene informazioni in modo analogo e le ritrasmette attraverso vie formate da una serie cellule fino a specifiche regioni della corteccia cerebrale. A livello corticale, regioni unimodali diverse, in corrispondenza delle quali sono rappresentate modalità sensoriali differenti, comunicano, per il tramite di vie specifiche intracorticali, con regioni associative multimodali, che selezionano ed integrano i segnali che ricevono in percezioni che ci appaiono del tutto unitarie.

Il cervello, perciò, è in grado di produrre percezioni integrate perché le cellule nervose sono connesse fra di loro in modo preciso ed ordinato secondo un piano generale che non varia in maniera significativa da un individuo normale ad un altro. Ciò nonostante, le connessioni non sono del tutto uguali in tutti gli individui appartenenti alla stessa specie. Come vedremo negli ultimi capitoli, le connessioni fra le cellule possono essere modificate dall'attività e dall'apprendimento. Siamo in grado di ricordare un evento particolare perché la struttura delle connessioni fra le cellule e la loro funzione vengono modificate da quell'evento.

Gli studiosi di neuroscienze sono convinti che l'approccio cellulare è necessario per capire come lavori il cervello. Ma essi sono convinti anche che questo approccio da solo non è sufficiente. Per riuscire a capire come pensiamo, come orientiamo il nostro comportamento, avvertiamo i nostri sentimenti ed agiamo, è essenziale anche capire in che modo l'azione integrativa del sistema nervoso centrale, cioè l'attività simultanea di specifici aggregati neuronali, produca nuove conoscenze. L'uso combinato di un'insieme di metodi desunti da diverse branche scientifiche, quali la biologia cellulare, le neuroscienze dei sistemi, la visualizzazione cerebrale *in vivo*, la psicologia cognitiva, la neurologia comportamentale e la scienza dei computer, ha permesso di sviluppare un approccio funzionale allo studio del sistema nervoso centrale al quale è stato dato il nome di *neuroscienze cognitive*.

In questo capitolo, dapprima passeremo in rassegna lo sviluppo delle neuroscienze cognitive come approccio integrato allo studio del comportamento. Successivamente, illustreremo i risultati positivi che sono stati ottenuti attraverso quest'approccio esaminando lo stato delle attuali conoscenze su una complessa condizione mentale: la rappresentazione sia reale che cerebrale dell'immagine del nostro corpo nello spazio e dei suoi rapporti con lo spazio circostante. Infine, poiché tali esperienze si fondano sulla consapevolezza di sé e sull'attenzione selettiva, affronteremo il problema della praticabilità di un approccio scientifico allo studio della coscienza. Nelle parti successive del libro esamineremo le cinque aree principali delle neuroscienze cognitive: la percezione, l'azione motoria, l'emozione, il linguaggio e la memoria.

Le neuroscienze cognitive hanno come principale obiettivo lo studio delle rappresentazioni nervose di processi mentali

Fino alla fine del diciannovesimo secolo, nel mondo accademico lo studio dell'attività mentale costituiva una branca della filosofia ed il metodo principale per analizzare l'attività mentale era l'introspezione. A partire dalla metà del diciannovesimo secolo, tuttavia, quest'approccio cominciò ad essere sostituito da approcci sperimentali che privilegiavano le indagini empiriche sui processi mentali; da questi studi emerse infine una nuova disciplina autonoma: la psicologia sperimentale. Inizialmente questa disciplina si occupò prevalentemente dello studio delle sensazioni, cioè di quelle sequenze di eventi attraverso i quali da uno stimolo scaturisce una risposta comportamentale. A partire dalla fine del diciannovesimo secolo gli interessi degli psicologi si indirizzarono verso l'analisi delle diverse componenti del comportamento: l'apprendimento, la memoria, l'attenzione, la percezione e l'azione volontaria.

Lo sviluppo di semplici dispositivi sperimentali idonei per lo studio dell'apprendimento e della memoria, dapprima nell'Uomo, ad opera di Hermann Ebbinghaus nel 1885, e pochi anni dopo negli animali, ad opera di Ivan Pavlov e Edgar Thorndike, condusse allo sviluppo ed all'affermazione di un rigoroso approccio empirico allo studio della psicologia che fu denominato *comportamentismo*. I comportamentisti, e segnatamente J.B. Watson e B.F. Skinner, sostenevano che il comportamento potesse essere studiato con lo stesso grado di precisione delle scienze fisiche a condizione che gli studiosi tralasciassero ogni speculazione circa l'attività mentale (del cervello) e invece focalizzassero la loro attenzione sugli aspetti *osservabili* del comportamento. Per i comportamentisti i processi mentali non erano osservabili, e specialmente quelli particolarmente astratti come la consapevolezza di sé, erano ritenuti del tutto inaccessibili ad uno studio scientifico. I comportamentisti, al contrario, focalizzarono i loro interessi sull'analisi, condotta con metodo obiettivo ed accurato, delle relazioni intercorrenti fra specifici stimoli fisici e le risposte osservabili che ne davano gli animali normali. I primi successi ottenuti nello studio rigoroso di forme semplici di comportamento e di apprendimento spinsero questi AA. a considerare tutti i processi che si svolgono fra lo stimolo (ingresso) ed il comportamento (uscita) del tutto *irrilevanti* ai fini dello studio scientifico del comportamento.

Perciò, i comportamentisti trascurarono del tutto i processi mentali. Di fatto, negli anni intorno al 1950, durante i quali le idee dei comportamentisti esercitarono la massima influenza, la maggior parte degli psicologi finirono

con l'accettare la loro posizione più radicale, secondo la quale ciò che conta per la vita mentale è *solo* il comportamento osservabile. Di conseguenza, il concetto scientifico di comportamento era fondato essenzialmente sulle particolari tecniche che venivano utilizzate per il suo studio. L'enfatizzazione di questo approccio finì con il ridurre il campo della psicologia sperimentale a un limitato numero di problemi, escludendo dalle indagini alcune delle caratteristiche più importanti della vita mentale.

Non fu perciò difficile, negli anni intorno al 1960, per i fondatori della *psicologia cognitiva*, Frederick Bartlett, Edwin Tolman, George Miller, Noam Chomsky, Ulrich Neisser, Herbert Simon e altri, convincere la comunità scientifica delle limitazioni del comportamentismo. Questi primi psicologi cognitivi, sulla base delle indagini degli psicologi della Gestalt, degli psicanalisti e dei neurologi europei, cercarono di dimostrare che la nostra conoscenza del mondo si fonda sui nostri apparati deputati alla percezione del mondo, e che la percezione è un processo *costruttivo* che dipende non solo dalle informazioni inerenti lo stimolo ma anche dalla struttura mentale del soggetto che le elabora.

Perciò, la psicologia cognitiva si prefigge non solo il semplice scopo di identificare l'ingresso e l'uscita di un comportamento, ma anche quello di analizzare i processi attraverso i quali le informazioni sensoriali vengono trasformate in percezioni ed azioni, vale a dire quello di determinare in quale modo uno stimolo finisce con il produrre una certa risposta comportamentale. Gli psicologi cognitivi sostengono che solo con questo approccio si può sperare di capire le relazioni che intercorrono fra le azioni di una persona e ciò che quella persona vede, ricorda o pensa. Appare ormai chiaro che le forme di comportamento studiate dai comportamentisti si riducevano in larga misura a semplici azione riflesse che non richiedono alcuna attività mentale conscia. Qualsiasi approccio allo studio di forme più complesse di comportamento che non prenda in considerazione l'attività mentale è inadeguato per fornire una spiegazione di tutte le forme di comportamento ad eccezione di quelle più semplici.

Riportando di nuovo l'interesse scientifico verso le operazioni mentali complesse, gli psicologi cognitivi hanno indirizzato la loro attenzione all'*elaborazione delle informazioni*, all'analisi del flusso delle informazioni sensoriali a partire dai recettori sensoriali fino al loro eventuale utilizzo nei processi di memorizzazione e nella guida delle azioni. L'approccio cognitivo allo studio del comportamento è fondato sull'assunzione che le percezioni e le manifestazioni motorie abbiano una *rappresentazione interna* a livello del sistema nervoso centrale. Poiché il sistema nervoso centrale è un organo materiale, la rappresentazione interna di un atto percettivo o motorio non può che essere costituita da una particolare forma di attività a livello di specifici gruppi di cellule interconnesse fra di loro che codificano quella percezione o quell'azione. Definita in questo modo, una rappresentazione interna è una rappresentazione nervosa, cioè la rappresentazione di un'attività nervosa.

Tuttavia, un approccio empirico alle rappresentazioni interne, che le consideri come semplici rappresentazioni nervose, non è stato scevro di problemi. Una volta riconosciuto che le rappresentazioni interne sono un'importante componente del comportamento, gli psicologi hanno dovuto fare i conti con il grave problema che la maggior parte dei processi mentali sono tuttora in larga misura inaccessibili all'analisi sperimentale. In mancanza di un accesso diretto ai substrati nervosi delle rappresentazioni interne è difficile, se non impossibile, poter operare una distinzione fra teorie opposte. Per fortuna significativi progressi nello studio a livello cellulare dei sistemi visivo, somatosensitivo e motore nei primati integri che svolgono compiti comportamentali hanno permesso di avviare un'analisi neurobiologica dei processi mentali. Attualmente possediamo una serie di conoscenze relative al modo in cui l'attività nervosa a livello di diverse vie sensoriali e motorie codifica tipi diversi di stimoli ed azioni pianificate. Come abbiamo visto nel Capitolo 19, sono disponibili anche sofisticati metodi radiologici di visualizzazione cerebrale che hanno reso possibile la visualizzazione diretta delle varie regioni cerebrali che vengono attivate nell'Uomo nel corso di esperimenti comportamentali controllati. Paragonando i risultati delle registrazioni cellulari ottenute nei primati con quelli che si rendono disponibili mediante gli studi di visualizzazione cerebrale condotti nell'Uomo, è attualmente possibile studiare direttamente la rappresentazione nervosa degli stimoli sensoriali e delle azioni motorie.

Per studiare le funzioni cognitive le neuroscienze integrano le informazioni che derivano da cinque diversi metodi di studio

Le neuroscienze cognitive sono un approccio integrato allo studio dell'attività mentale che si sono sviluppate principalmente sul fondamento di cinque principali metodi di analisi tecnici e concettuali. In primo luogo, fra gli anni 1960 e 1970 sono state messe a punto, da Ed Evarts e Vernon Mountcastle, una serie di tecniche di analisi dell'attività di singole cellule cerebrali in animali integri, compresi i primati, condizionati a svolgere compiti comportamentali, che hanno permesso in breve tempo di correlare l'attività di singole cellule nervose con specifiche attività comportamentali. Nel contempo, si è riusciti anche a stimolare piccoli gruppi di cellule, in modo tale da aumentarne l'attività, o da provocarne la lesione per ridurre la loro attività. Correlando l'attività di singole cellule con il comportamento, analizzando gli effetti dell'aumento della loro attività (mediante stimolazione) e della loro riduzione (mediante lesione), queste ricerche sono riuscite ad analizzare i processi percettivi e motori a livello cellulare in animali che svolgevano specifiche attività comportamentali sensoriali o motorie. Come risultato di questi studi si è scoperto che i meccanismi che stanno alla base della percezione sono gli stessi nell'Uomo, nelle scimmie ed in altri animali più semplici.

 ISBN 88-408-1256-3

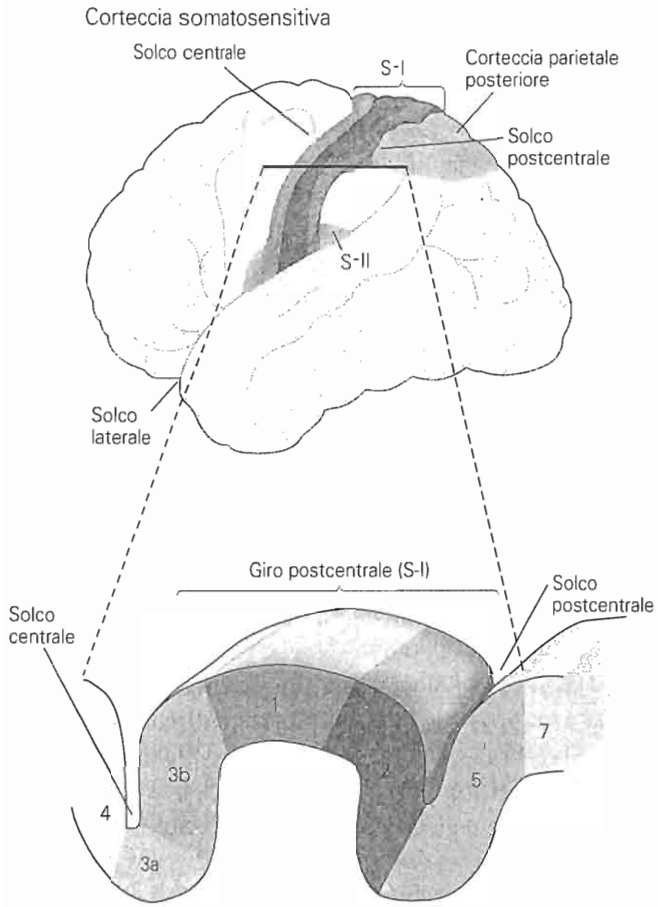


Figura 20.1 Organizzazione anatomica del sistema somatosensitivo. In alto: veduta laterale di un emisfero cerebrale dalla quale è possibile apprezzare la sede delle cortecce somatosensitive primarie del lobo parietale. La corteccia somatosensitiva comprende tre suddivisioni principali: le cortecce somatosensitive primaria (S-I) e secondaria (S-II) e la corteccia parietale posteriore. I rapporti spaziali di S-I con S-II e con la corteccia parietale posteriore si apprezzano meglio da una veduta laterale della superficie corticale. In basso: sezione corticale nella quale sono visibili le quattro aree citoarchitettoniche di S-I (aree 3a, 3b, 1 e 2 di Brodmann) e le loro relazioni spaziali con l'area 4 della corteccia motrice e le aree 5 e 7 della corteccia parietale posteriore.

In secondo luogo, anche ricerche a livello cellulare condotte nella Scimmia sono state in grado di correlare la scarica di singoli neuroni di particolari regioni cerebrali con processi cognitivi di ordine superiore, quali l'attenzione e i processi decisionali. Queste scoperte hanno modificato le modalità di studio del comportamento sia negli animali da esperimento che nell'Uomo. A differenza di quanto facevano i comportamentisti, attualmente l'attenzione sperimentale non è più diretta solo sulle proprietà di risposta agli stimoli comportamentali, ma è invece incentrata sull'elaborazione delle informazioni che provocano un comportamento.

In terzo luogo, lo sviluppo delle neuroscienze dei sistemi e della psicologia cognitiva ha stimolato un rinnovato interesse nel campo dell'analisi comportamentale di pazienti con lesioni del sistema nervoso centrale che interferiscono con il normale svolgimento delle funzioni mentali. Questo campo di indagini era rimasto vivo in Europa, mentre era stato trascurato negli Stati Uniti. Pazienti con lesioni di particolari regioni cerebrali presentano deficit cognitivi molto specifici. Perciò, le conseguenze comportamentali di lesioni cerebrali forniscono informazioni di grande importanza sulle funzioni in cui sono implicate particolari aree e vie del sistema nervoso centrale. Le ricerche sulle conseguenze di lesioni cerebrali hanno dimostrato che la funzione cognitiva non è un processo unitario, documentando che esistono invece numerosi sistemi cognitivi e che ciascuno di essi è dotato di numerosi moduli indipendenti devoluti all'analisi delle informazioni. Per esempio, il sistema visivo, che può essere considerato il prototipo di un sistema cognitivo implicato nella percezione sensoriale, possiede vie specializzate devolute all'analisi delle informazioni concernenti il colore, la forma e il movimento.

In quarto luogo, lo sviluppo di nuove tecniche radiologiche di visualizzazione cerebrale, quali la tomografia ad emissione di positroni (TEP), la risonanza magnetica per immagini (RMI), la magneto-elettroencefalografia e le tecniche fondate sull'uso di marcanti sensibili al voltaggio, ha permesso di mettere in relazione, direttamente *in vivo* nel cervello dell'Uomo, le modificazioni dell'attività di popolazioni di neuroni con particolari stati mentali (Capitolo 19).

Infine, un significativo contributo alle neuroscienze cognitive è venuto dalla scienza dei computer. Attraverso l'uso del computer è stato possibile costruire modelli dell'attività di grandi popolazioni di neuroni e verificare sperimentalmente ipotesi concernenti il ruolo di particolari componenti cerebrali in specifiche forme di comportamento. Per capire l'organizzazione nervosa di un comportamento complesso come il linguaggio è necessario acquisire conoscenze non solo sulle proprietà delle singole cellule e delle vie che esse formano, ma anche sulle *proprietà delle reti neurali* dei circuiti nervosi che sono presenti nel sistema nervoso centrale. Le proprietà delle reti neurali, anche se dipendono dalle proprietà dei singoli neuroni che le compongono, non possono essere identiche od anche simili alle proprietà delle singole cellule. Gli approcci computazionali, specialmente quando sono associati ad approcci nel campo della *psicofisica*, che analizza le relazioni intercorrenti fra le caratteristiche fisiche di uno stimolo e la sua percezione, sono utili per caratterizzare un particolare sistema nel suo insieme, per specificare ciò che questo sistema è capace di fare e per determinare in che modo le proprietà delle cellule che lo compongono riescano a spiegare le proprietà dell'intero sistema.

Per documentare il criterio con cui le neuroscienze affrontano lo studio di un particolare problema di natura cognitiva, in questo capitolo prenderemo in esame il modo in cui gli oggetti accessibili mediante il tatto vengono rappresentati al nostro interno (vale a dire a livello del sistema nervoso centrale). Inizieremo con la rappresentazione dello *spazio personale*, che è la rappresentazione neurale della superficie corporea. Prenderemo in esame

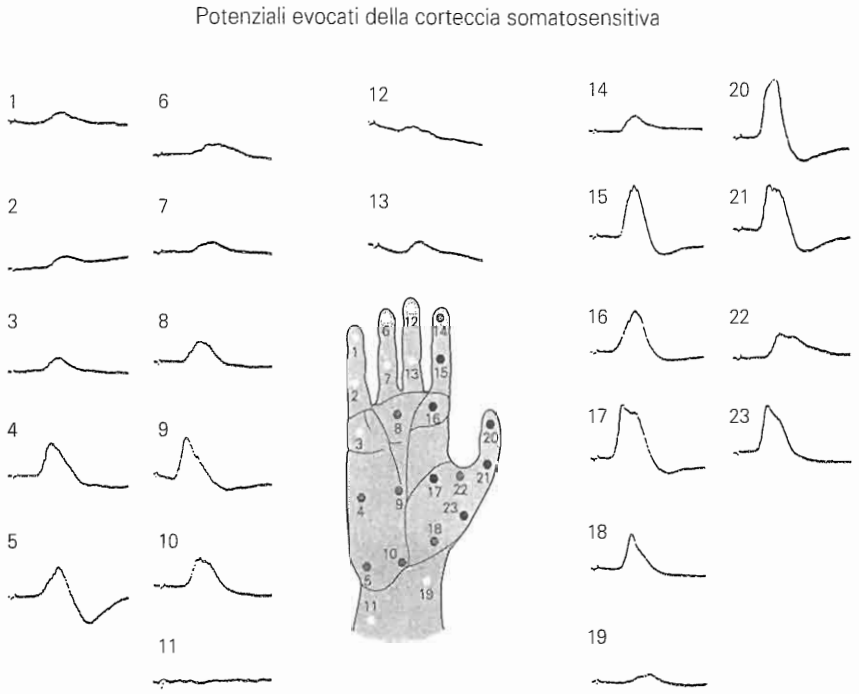


Figura 20.2 Le prime mappe della rappresentazione nervosa di particolari regioni somatiche a livello della corteccia somatosensitiva sono state ricostruite mediante lo studio dei potenziali evocati. I potenziali riportati in questa figura sono stati registrati da un consistente numero di neuroni del giro postcentrale sinistro di una scimmia a seguito dell'applicazione di un lieve stimolo tattile a vari punti del palmo della mano destra. I potenziali evocati più ampi sono stati registrati quando gli stimoli erano applicati al pollice e all'indice (punti 15, 16, 17, 20, 21 e 23) e di ampiezza minore quando venivano applicati al dito medio e al mignolo (punti 1, 2, 3, 12 e 13). (Modificata, da Marshall e collaboratori, 1941.)

in quale modo questa rappresentazione si formi a livello della corteccia somatosensitiva primaria e delle aree corticali somatosensitive di ordine superiore a partire da una mappa delle diverse forme di sensibilità tattile della superficie corporea e vedremo come le modificazioni di questa mappa a seguito della perdita di una parte del corpo sono in grado di fornire una spiegazione della sindrome dell'arto fantasma. Successivamente, analizzeremo i meccanismi attraverso i quali le rappresentazioni dello spazio personale vengono elaborate in una rappresentazione più complessa concernente lo *spazio peripersonale*, che è lo spazio che può essere raggiunto con un semplice movimento del braccio, e lo *spazio extrapersonale*, che comprende lo spazio, più vasto, formato dall'ambiente circostante. Infine, esamineremo in quale modo le rappresentazioni delle relazioni spaziali a livello della corteccia associativa del lobo parietale posteriore possano generare *rappresentazioni immaginarie o mnemoniche dello spazio*.

Il cervello possiede una rappresentazione ordinata dello spazio personale che può essere studiata a livello cellulare

Quando affermiamo che le rappresentazioni interne sono rappresentazioni nervose, è importante tener presente che l'espressione "rappresentazione nervosa" viene utilizzata con un duplice significato. In primo luogo, essa può indicare semplicemente l'organizzazione anatomica delle vie sensoriali afferenti alla corteccia, vale a dire il fatto che le fibre afferenti che compongono ogni sistema sensoriale sono disposte in modo tale da formare mappe topografiche della superficie recettoriale. In secondo luogo, l'espressione può riferirsi al caso più complesso e concettuale della rappresentazione corticale dello spazio circostante il corpo. In quest'ultimo caso, la rappresentazione non è topografica ma dinamica e viene codificata in termini di attività specifica di cellule che non è necessario abbiano alcuna particolare relazione topografica fra di loro che abbia rapporto con la superficie recettoriale.

Probabilmente gli esempi più semplici di rappresentazioni interne sono quelle relative alla superficie corporea (spazio personale). Queste sono state analizzate in modo approfondito in ricerche sul tatto e la propriocezione, che sono due modalità mediate dal sistema somatosensitivo. Il tatto fornisce informazioni sulla superficie corporea e sulle proprietà degli oggetti, quali la loro forma, le caratteristiche della loro superficie e la loro consistenza (v. Capitolo 23). La propriocezione fornisce informazioni sulla posizione statica ed il movimento delle dita e degli arti (v. Capitolo 23).

Nel caso del tatto, i neuroni sensitivi primari, insieme ai recettori cutanei, trasducono l'energia degli stimoli in eventi nervosi che avviano l'attività di specifiche vie, che comprendono diverse stazioni di elaborazione, prima di terminare a livello delle aree somatosensitive del lobo

 ISBN 88-408-1256-3

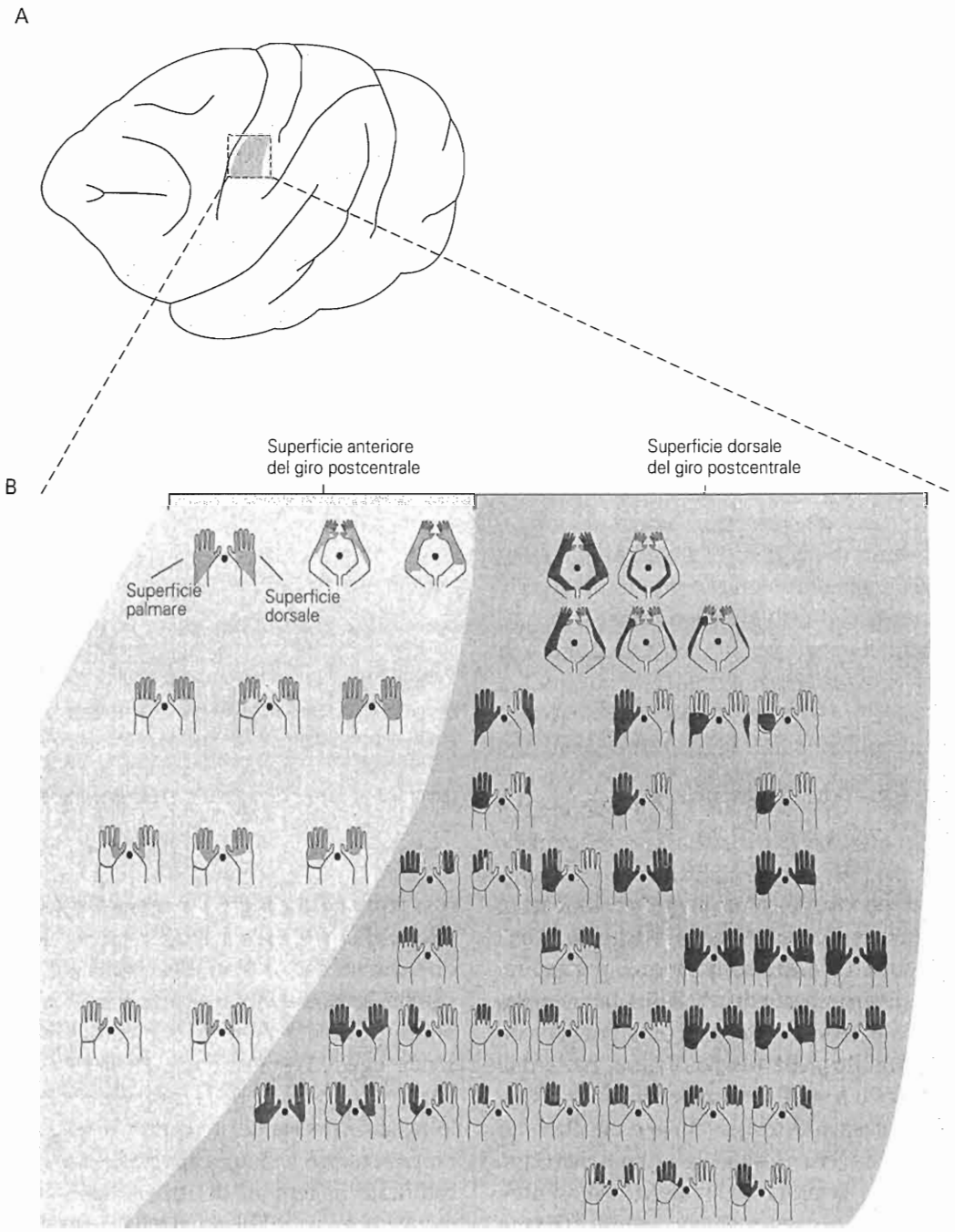


Figura 20.3 Una delle prime mappe delle risposte corticali evocate da stimoli tattili nella Scimmia. Registrazioni eseguite dalla corteccia somatosensitiva primaria (S-I). Veduta laterale della corteccia nella quale è stata riportata la sede delle registrazioni (A). Nelle due mappe sono stati riportati i punti (in nero) delle aree 3b e 1 di Brodmann dai quali sono state registrate le risposte evocate per stimolazione delle superfici palmare e dorsale della mano destra (B). In corrispondenza di ogni punto di registrazione, le aree in grigio più scuro della mano indicano le regioni la cui stimolazione evocava risposta in quel punto della corteccia.
I siti di registrazione riportati sul lato sinistro della figura sono situati in corrispondenza della parete anteriore del giro postcentrale, che corrisponde all'incirca alle aree 3b e 3a di S-I. I siti di registrazione riportati sul lato destro della figura sono situati in corrispondenza della superficie dorsale del giro postcentrale, che corrisponde all'incirca all'area 1 di S-I. (Modificata, da Marshall e collaboratori, 1941.)

parietale. Ad ogni stazione di elaborazione del sistema somatosensitivo, dove le fibre afferenti terminano sulle cellule di un nucleo, la disposizione delle afferenze mantiene le relazioni spaziali dei recettori della superficie corporea. Questa costanza nell'organizzazione topografica crea perciò una *mappa nervosa* della superficie corporea ad ogni stazione di elaborazione del sistema somatosensitivo, per cui le relazioni di vicinanza vengono mantenute: le informazioni provenienti da recettori vicini fra loro a livello della cute vengono ritrasmesse a cellule vicine di ogni stazione di ritrasmissione. In questo modo, a livello di tutte le stazioni di ritrasmissione, ogni bit di informazione è associato con l'attività di uno specifico punto del corpo.

Le prime dimostrazioni dell'esistenza di mappe nervose della superficie corporea furono ottenute facendo

uso di tecniche di registrazione e di stimolazione relativamente grossolane della superficie del giro postcentrale, che era l'unica regione cerebrale accessibile alla sperimentazione con le tecniche allora disponibili (Figura 20.1). Negli anni attorno al 1930 Wade Marshall scoprì che toccando una determinata parte della superficie corporea di un animale da esperimento si poteva registrare un *potenziale evocato* a livello corticale (Figura 20.2). I potenziali evocati sono segnali elettrici che rappresentano la somma dell'attività di migliaia di cellule e spesso possono essere registrati mediante macroelettrodi. Il metodo delle risposte evocate fu utilizzate da Marshall, Clinton Woolsey e Philip Bard per ricostruire la mappa della rappresentazione nervosa della superficie corporea a livello del giro postcentrale della Scimmia (Figura 20.3).

La mappa della corteccia somatosensitiva dell'Uomo fu determinata in modo analogo dal neurochirurgo Wilder Penfield nel corso di operazioni per la terapia chirurgica dell'epilessia e di altre lesioni cerebrali. Operando su pazienti in anestesia locale, Penfield stimolava la corteccia somatosensitiva primaria (che è disposta in corrispondenza della superficie del giro postcentrale) in diversi punti e chiedeva ai pazienti cosa sentissero. (Questo procedimento si rendeva necessario per identificare con precisione la sede del focolaio epilettico al fine di evitare lesioni non necessarie durante l'intervento di asportazione del focolaio stesso). Penfield osservò che la stimolazione di specifiche popolazioni di cellule del giro postcentrale simulava con buona approssimazione l'attivazione naturale di queste popolazioni cellulari, producendo sensazioni tattili in determinate sedi dell'emisoma contralaterale. Per mezzo di queste ricerche Penfield tracciò una mappa della rappresentazione neurale del corpo nella corteccia somatosensitiva primaria dell'Uomo, che risultò possedere un'organizzazione funzionale analoga a quella delineata da Marshall, Woolsey e Bard nella Scimmia.

Com'è possibile apprezzare dall'esame della Figura 20.4, nell'Uomo l'arto inferiore è rappresentato nella parte più mediale, a livello del vertice del cranio, seguito dalla rappresentazione del tronco, dell'arto superiore, della faccia e, infine, nella parte più laterale (in corrispondenza dell'orecchio), da quella dei denti, della lingua e dell'esofago. Come si può notare dall'esame della Figura 20.4, le varie parti del corpo sono state disegnate in proporzione alla loro importanza relativa nella percezione sensitiva. La rappresentazione della faccia è grande in confronto a quella della parte posteriore del capo, il dito indice è gigantesco rispetto all'alluce ed il tronco ha la rappresentazione più piccola. Questa distorsione dipende dalle differenze nella densità d'innervazione delle diverse aree del corpo. Distorsioni simili sono state trovate anche in altre specie. Nel Coniglio, per esempio, la faccia e il muso possiedono le rappresentazioni di maggiore estensione in quanto esse costituiscono per questo animale il principale mezzo di esplorazione dell'ambiente (Figura 20.5).

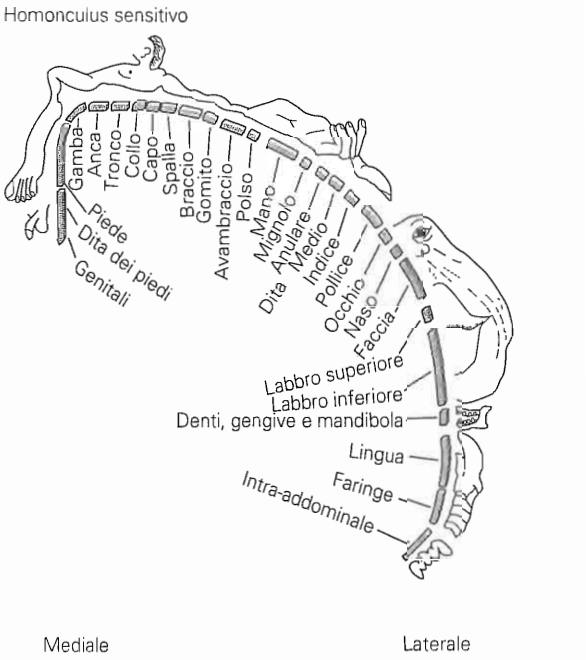


Figura 20.4 A livello corticale, le proiezioni somatosensitive dalla superficie corporea e quelle motorie per i muscoli scheletrici sono disposte in maniera somatotopica. La mappa sensitiva riportata nella figura è quella relativa all'area 1 di Brodmann, situata nel giro postcentrale della corteccia parietale. Ogni area della corteccia somatosensitiva (aree 3a, 3b, 1 e 2) contiene una rappresentazione completa del corpo (v. Figura 20.5). Le regioni somatiche importanti per la discriminazione tattile, come la punta della lingua, le dita e la mano, hanno una rappresentazione particolarmente estesa, che è funzione della loro maggiore densità di innervazione. (Modificata, da Penfield e Rasmussen, 1950.)

La corteccia cerebrale possiede una mappa del corpo per ciascuna delle modalità somatosensitive

Nei primi tentativi per costruire mappe della corteccia somatosensitiva fu esplorata soltanto una parte del giro postcentrale con tecniche che avevano una limitata risoluzione spaziale. Queste ricerche arrivarono alla conclusione che in corteccia esistesse un'unica, grande rappresentazione della superficie del corpo. Ricerche successive, condotte utilizzando microelettrodi in grado di registrare le risposte di singoli neuroni corticali, hanno permesso di dimostrare che a livello della corteccia somatosensitiva primaria esistono ben quattro mappe quasi complete, ognuna delle quali è localizzata in una delle quattro aree di Brodmann: 3a, 3b, 1 e 2.

Sebbene a livello di ognuna di queste aree sia presente essenzialmente la stessa mappa, in ciascuna di esse sono rappresentate informazioni di tipo diverso. Le informazioni sensitive provenienti dai muscoli e dalle articolazioni, che sono importanti per la propriocezione degli arti, vengono rappresentate nell'area 3a. Le informazioni provenienti dalla cute, che sono importanti per il tatto, sono rappresentate nell'area 3b. Le informazioni sensitive provenienti dalla cute vengono analizzate ulteriormente a livello dell'area 1 e, insieme a quelle prove-

 ISBN 88-408-1256-3

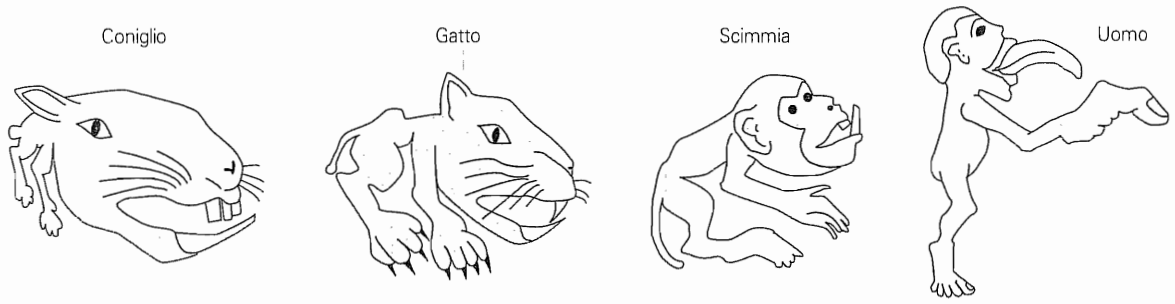


Figura 20.5 Le diverse specie animali utilizzano regioni somatiche diverse per ottenere informazioni somatosensitive utili alla loro vita di relazione. In questi disegni schematici, basati su studi di derivazione delle risposte evocate dal talamo e dalla corteccia cerebrale, è riportata l'importanza relativa per la sensibilità somatica delle varie regioni corporee di quattro specie animali.

nienti dai muscoli, a livello dell'area 2. Tutto ciò permette di spiegare perché una lesione circoscritta dall'area 1 provochi deficit delle capacità discriminative tattili, mentre una piccola lesione dell'area 2 interferisca con la capacità di riconoscere le caratteristiche della superficie e della forma degli oggetti manipolati.

L'accuratezza dell'esame neurologico dei pazienti si fonda sull'esistenza di mappe corticali del corpo dettagliate ed ordinate

L'elevato grado di precisione della mappa sensitiva della superficie corporea, di quelle della retina, della coclea e dell'epitelio olfattivo (Figura 20.4), unitamente alla corrispondente accuratezza della mappa motoria spiegano perché la neurologia clinica sia da lungo tempo una disciplina diagnostica molto precisa pur avendo potuto disporre per molti decenni soltanto di mezzi di indagine semplicissimi, come un batuffolo di cotone, una spilla di sicurezza, un diapason e un martelletto. I disturbi del sistema somatosensitivo possono essere localizzati clinicamente con notevole accuratezza perché esiste una relazione diretta fra organizzazione anatomica delle vie funzionali del sistema nervoso centrale e funzioni percettive e motorie specifiche.

Un esempio particolarmente indicativo di questa relazione è offerto dalla cosiddetta marcia jacksoniana, un caratteristico tipo di accesso epilettico sensitivo descritto dal neurologo John Hughlings Jackson. In questo tipo di accesso epilettico, inizialmente, il senso di intorpidimento e le parestesie (sensazioni patologiche di carattere urente e puntorio) insorgono in una sede particolare, dalla quale si diffondono, seguendo una progressione caratteristica, per tutto il corpo. Per esempio, i sintomi possono iniziare alla punta delle dita, diffondere alla mano e quindi risalire al braccio, alla spalla, al dorso e discendere poi alla gamba ipsilaterale. La progressione ordinata dell'accesso epilettico sensitivo può essere spiegata dalla particolare disposizione delle afferenze somatiche alla corteccia somatosensitiva: l'accesso comincia nella regione laterale della corteccia, a livello dell'area di rappresentazione della mano, e si propaga attraverso la corteccia in direzione della linea mediana (v. Figura 20.4).

La rappresentazione interna dello spazio personale è modificabile dall'esperienza

Fino in tempi recenti si era convinti che le mappe corticali della superficie corporea fossero fisse e che le vie che dai recettori cutanei si portano alla corteccia fossero specificate in maniera invariabile nelle prime fasi dello sviluppo. Invece, le mappe corticali si modificano, anche nell'adulto, in rapporto all'*uso* delle vie afferenti. A tale proposito, due sono stati gli studi che si sono rivelati particolarmente importanti. In primo luogo, uno studio condotto in animali normali dimostrò che i particolari delle mappe topografiche variano in misura considerevole da un animale all'altro. Poiché in questo studio non era stato possibile discriminare gli effetti dell'esperienza dalle caratteristiche legate al patrimonio genetico, è stato necessario condurre un secondo gruppo di esperimenti per determinare il contributo relativo del patrimonio genetico e dell'esperienza alla variabilità delle mappe corticali.

In quest'ultima ricerca le scimmie venivano addestrate a toccare un disco rotante con il dito medio per ottenere pezzetti di cibo come ricompensa. Dopo parecchi mesi di esecuzione del compito di toccare il disco rotante con il dito medio, l'area della corteccia devoluta alla punta del dito medio risultava molto espansa a spese della rappresentazione delle falangi prossimali del medesimo dito, che non erano venute in contatto con la superficie rotante. Perciò, questi risultati suggeriscono che a qualche livello della via somatosensitiva l'uso della punta del dito rafforza ed espande le connessioni, fra le regioni cutanee stimolate e la corteccia (Figura 20.7).

L'uso estensivo o il disuso inducono variazioni ancora maggiori nelle connessioni neuronali. Numerose scimmie sono state studiate a distanza di 10 anni o di periodi di tempo ancora più lunghi dalla deafferentazione completa dell'arto superiore ottenuta mediante sezione di tutti i nervi sensitivi. In tutti questi animali la rappresentazione corticale della faccia (la cui innervazione era rimasta intatta) è risultata espansa, estendendosi nell'area adiacente che prima della deafferentazione era occupata dalla rappresentazione della mano e la sua stimolazione evocava risposte nell'area normalmente occupata dalla rappresentazione della mano. Queste modificazioni inte-

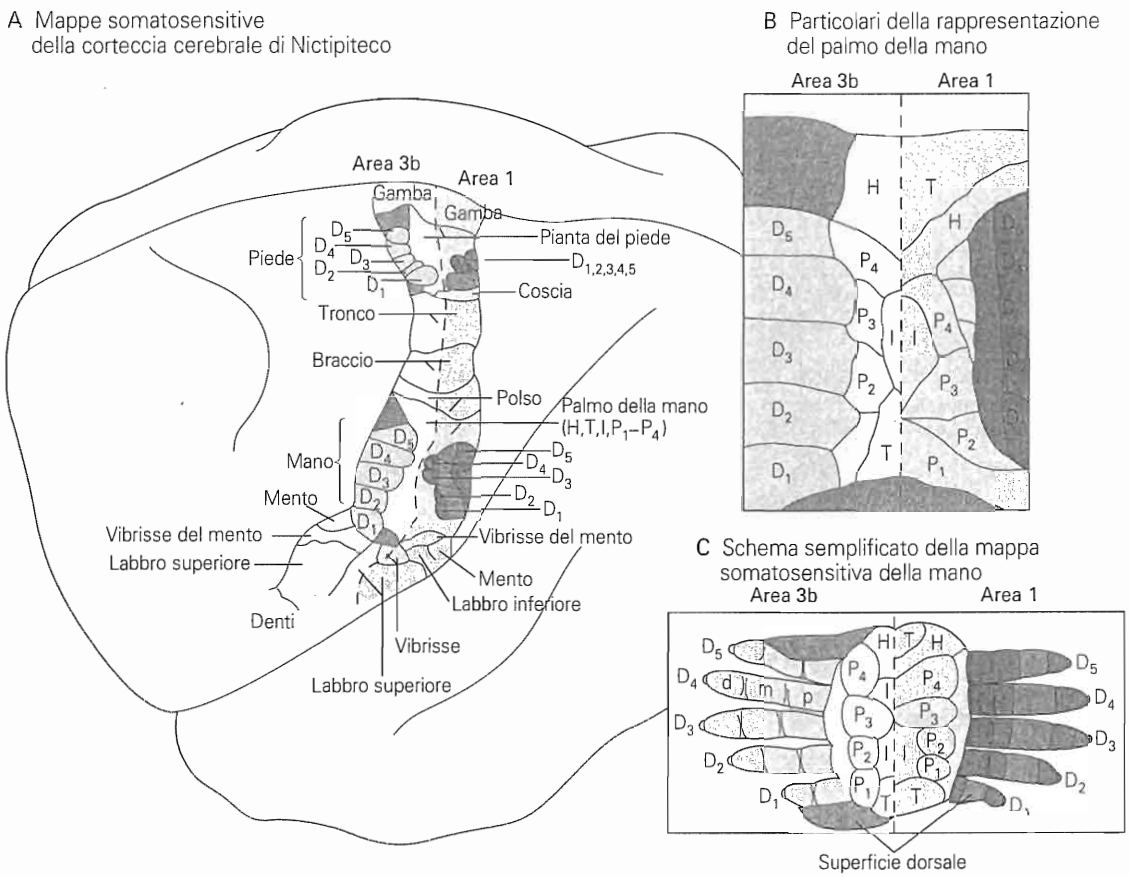


Figura 20.6 Ciascuna delle quattro aree della corteccia somatosensitiva primaria (aree 3a, 3b, 1 e 2) contiene una propria rappresentazione della superficie corporea. (Modificata, da Kaas e collaboratori, 1981.)
A. Mappe somatotopiche delle aree 3b e 1 in una veduta dorsolaterale della corteccia di un nictipiteco. Le due mappe sono approssimativamente l'una l'immagine speculare dell'altra. Ogni dito della mano e del piede (da D_1 a D_5) possiede una sua rappresentazione indipendente.
B. Illustrazione più dettagliata della rappresentazione della cute glabra dei cuscinetti palmari e della superficie palmare della mano a livello delle aree 3b e 1. Sono riportati i cuscinetti palmari (numerati da P_4 a P_1), due cuscinetti insulari (I), due cuscinetti ipotenari (H) e due cuscinetti tenari (T).
C. Mappe schematiche della mano basate su esperimenti condotti su diverse scimmie. Le rappresentazioni del palmo della mano e delle dita sono in relazione con l'estensione delle proiezioni ritrasmesse dalla periferia a ciascuna zona corticale. I cinque cuscinetti digitali (da D_1 a D_5) comprendono i segmenti distali, medi e prossimali (d, m, p).

ressano una vasta area di corteccia: in un terzo della superficie devoluta alla rappresentazione di tutta la superficie corporea, corrispondente ad un'area di circa 10 mm di corteccia, le connessioni che normalmente sono destinate alla rappresentazione della mano e del braccio erano state sostituite da altre devolute alla rappresentazione della faccia.

Quali sono i meccanismi che stanno alla base di queste modificazioni? Risultati sperimentali recenti suggeriscono che nel sistema somatosensitivo le connessioni afferenti ai neuroni corticali si formano in base alla presenza di scariche neuronali correlate fra di loro. Si ritiene che cellule che scaricano in sincronia si connettano fra di loro! Michael Merzenich e collaboratori hanno sottoposto a verifica questa ipotesi suturando chirurgicamente la superficie cutanea di due dita adiacenti di una scimmia. Quest'intervento fa sì che le dita che sono state interconnesse vengano sempre usate insieme e perciò provoca un aumento della correlazione dei segnali afferenti che provengono dalla superficie cutanea dove esse sono rappresentate. L'aumento della correlazione dell'attività delle due dita adiacenti ottenuto nel modo suddetto determina l'abolizione della netta discontinuità che di norma separa le zone della corteccia somatosensitiva che ricevono afferenze da queste dita (Figura 20.8). Perciò, tale separazione delle connessioni non solo è programmata geneticamente, ma si sviluppa in modo normale per il tramite dell'apprendimento a causa della correlazione temporale dell'attività delle vie afferenti.

La rappresentazione corticale dell'area della mano dell'Uomo è modificabile

Una riorganizzazione delle fibre afferenti si verifica anche nel cervello dell'Uomo? Con la tecnica della magneto-elettroencefalografia è oggi possibile definire le mappe funzionali della mano in soggetti normali con una precisione dell'ordine dei millimetri. Questa tecnica di visualizzazione è stata usata per confrontare l'area corticale della mano di soggetti adulti normali con quella di pazienti nei quali le dita sono fuse fra di loro sin dalla nascita (sindattilia). Questi pazienti non hanno dita indipendenti e perciò la loro mano ha piuttosto la foggia di

 ISBN 88-408-1256-3

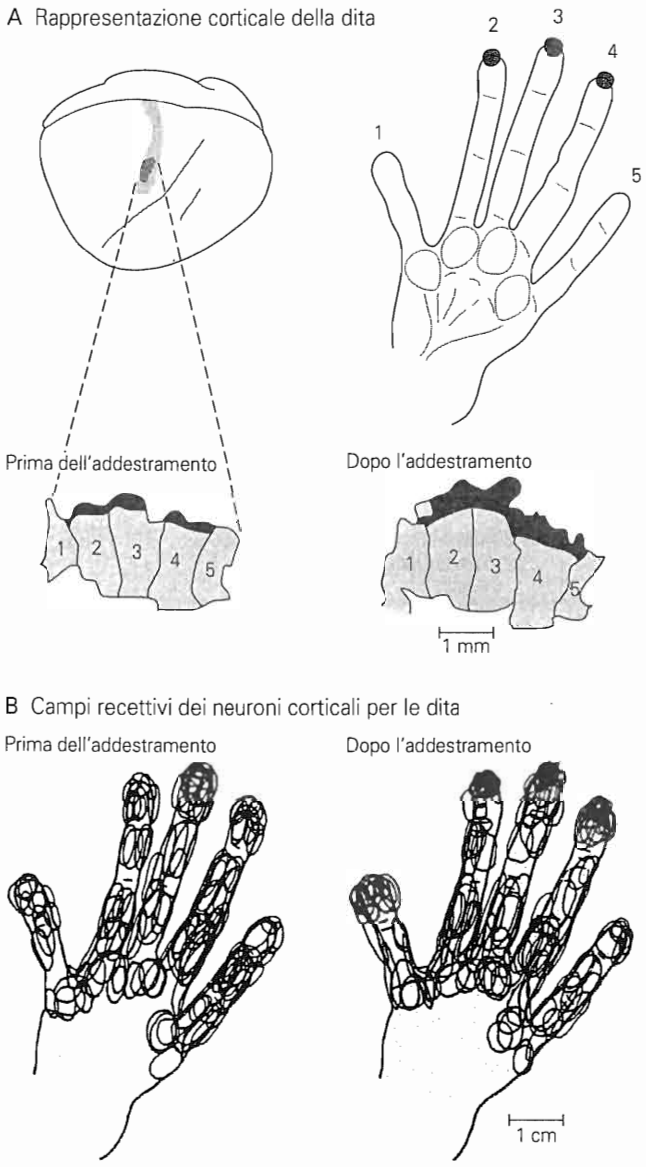


Figura 20.7 L'aumentato impiego di alcune dita determina un'espansione della rappresentazione corticale di quelle stesse dita. (Modificata, da Jenkins e collaboratori, 1990.)
A. Rappresentazione nell'area 3b della superficie delle dita di una scimmia adulta prima dell'inizio dell'addestramento e alla fine dell'addestramento. Nel periodo di addestramento la scimmia eseguiva un compito che richiedeva l'uso continuativo, per un periodo di 1-4 ore al giorno, della punta delle falangi distali del secondo e del terzo dito e, a volte, anche del quarto. Alla fine dell'addestramento si osservava un'apprezzabile espansione della rappresentazione corticale delle dita che erano state stimolate (in grigio scuro). B. Prima e dopo l'addestramento sono state isolate cellule dotate di campi recettivi in corrispondenza della superficie delle dita. Il campo recettivo di un neurone corticale viene definito come l'area cutanea la cui stimolazione eccita o inibisce quel neurone. Dopo l'addestramento il numero di campi recettivi disposti in corrispondenza delle falangi distali del secondo, terzo e quarto dito è risultato maggiore di quello riscontrato prima dell'addestramento (come si può rilevare dalla presenza di contorni più spessi).

un pugno e, di conseguenza, l'attività di una parte della mano è sempre correlata con quella delle altre sue parti. In questi pazienti la rappresentazione della mano a livello corticale è considerevolmente più piccola di quella dei soggetti normali e all'interno di questa rappresentazione ridotta non si riscontra un'organizzazione topografica delle singole dita, come avviene nei soggetti che possiedono dita separate (Figure 20.9).

A seguito della separazione chirurgica delle dita di uno di questi pazienti si è scoperto che le dita separate chirurgicamente avevano acquistato in poche settimane una rappresentazione distinta a livello corticale. Inoltre, la nuova rappresentazione della mano occupava un'area corticale di circa 3-9 mm, la cui estensione corrisponde quasi del tutto a quella della rappresentazione normale della mano e la distanza che separava l'area devoluta a ciascun dito era diventata analoga a quella dei soggetti normali (Figura 20.10).

La sindrome dell'arto fantasma deriva dalla riorganizzazione delle afferenze corticali

Molti soggetti con arti amputati continuano ad avere vivide esperienze dell'arto mancante, un fenomeno, questo, al quale è stato dato il nome di sindrome dell'arto fantasma. Essi avvertono la presenza dell'arto mancante, sentono che si muove e hanno addirittura l'impressione che dia la mano per salutare un amico. Avvertono anche dolori lancinanti all'arto mancante. In passato, le sensazioni provenienti dall'arto fantasma ed il dolore che le accompagna venivano attribuite ad impulsi ritrasmessi al midollo spinale dal tessuto nervoso presente nella cicatrice del moncone. Infatti, in alcuni casi la rimozione della cicatrice o la sezione dei nervi sensitivi centralmente ad essa riusciva ad eliminare il dolore.

Tuttavia, recenti esperimenti di visualizzazione della corteccia somatosensitiva, condotti da Vilayanur Ramachandran su pazienti ai quali era stata amputata una mano, suggeriscono un'altra spiegazione della genesi delle sensazioni dell'arto fantasma. Queste ricerche hanno dimostrato che tali sensazioni sono dovute ad una riorganizzazione dei circuiti corticali. Le vie afferenti adiacenti all'area che di norma è occupata dalle afferenze provenienti dalla mano si espandono nell'area di quest'ultima, analogamente a quanto avviene nelle scimmie sottoposte a deafferentazione di un arto. Finora sono stati esaminati più di mezza dozzina di pazienti ed in tutti questi pazienti è stato osservato che l'area corticale che prima dell'amputazione era occupata dalla rappresentazione della mano riceve invece afferenze da almeno un'altra regione cutanea. Ramachandran ha denominato questo fenomeno *rimappatura delle sensazioni riferite*. Queste sensazioni riferite non si distribuiscono in modo casuale sul corpo. Alcuni pazienti presentano due sedi di sensazioni riferite alla mano amputata, una nella faccia e l'altra nell'arto superiore (Figura 20.11).

Le sensazioni riferite si manifestano in quanto le afferenze provenienti dalla faccia e dall'arto superiore, che di norma sono situate in vicinanza di quelle provenienti dalla mano, finiscono con l'occupare il territorio corticale occupato in precedenza da queste ultime. In alcuni pazienti

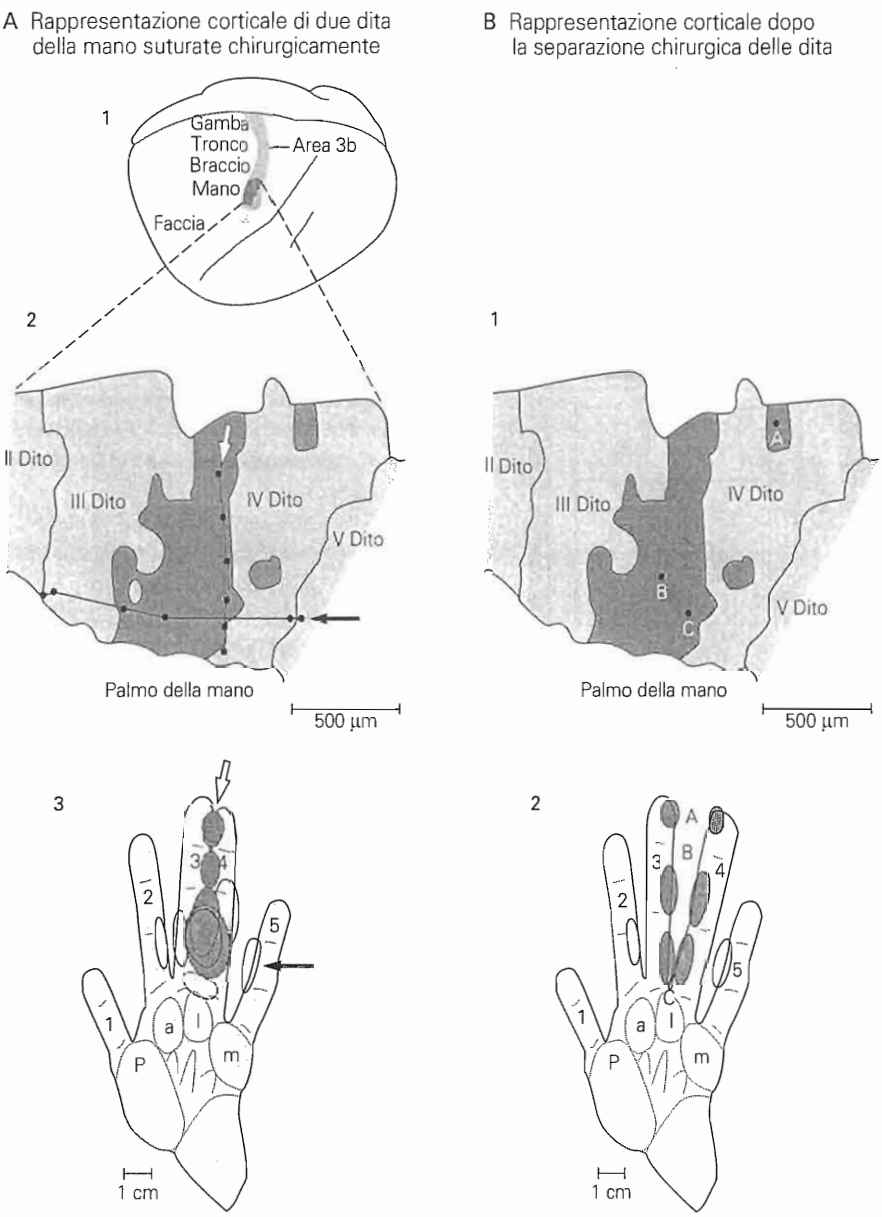


Figura 20.8 Le discontinuità che caratterizzano la rappresentazione corticale delle dita del Nictipiteco diventano indistinte a seguito della fusione chirurgica delle dita. (Modificata, da Clark e collaboratori, 1988.)

A. 1. In questa veduta dorsolaterale della corteccia cerebrale di un nictipiteco è stata riportata la rappresentazione della superficie corporea a livello dell'area 3b della corteccia somatosensitiva primaria. 2. Nel disegno sono stati tracciati alcuni particolari della rappresentazione della mano a livello delle aree devolute al terzo ed al quarto dito e alle superfici cutanee circostanti, riscontrati cinque mesi e mezzo dopo la sutura chirurgica di queste dita. Le zone grigie più scure si riferiscono alle aree di rappresentazione che sono risultate modificate a seguito della sutura delle dita. Al posto della rappresentazione distinta del terzo e quarto dito, si può osservare un'unica area di rappresentazione più ampia (avente una larghezza di 340-1000 µm) delle parti cutanee che erano state suturate. La stimolazione della superficie di una delle due dita che erano state fuse evocava risposte nelle cellule disposte all'interno di questa zona. Al contrario, rimaneva ben evidente la discontinuità fra l'area di rappresentazione delle due dita che erano state suturate e quelle delle due dita adiacenti. I potenziali evocati sono stati ottenuti da due serie di siti corticali corrispondenti alle rappresentazioni dell'asse rostro-caudale (linea tratteggiata) e di quello medio-laterale (linea continua) delle dita. 3. Campi recettivi dei neuroni isolati nei siti di registrazione riportati in 2. La frecce nera e bianca indicano le sequenze di stimolazione applicate mentre si procedeva ad effettuare le sequenze di registrazioni riportate in 2.

B. L'area di rappresentazione comune alle due dita persiste anche dopo che queste dita sono state separate. Perciò, la fusione delle rappresentazioni del terzo e quarto dito è di origine centrale e non dipende dai processi rigenerativi periferici che hanno luogo a livello del sito di contatto delle dita. I potenziali evocati sono stati registrati dai punti A, B e C dell'area 3b (1) per stimolazione dei punti del terzo e del quarto dito indicati con le medesime lettere (2).

si è fatto uso della tecnica della magneto-encefalografia per ricostruire la mappa delle afferenze alla corteccia provenienti dalla faccia, dalla mano e dal piede. In tutti questi pazienti è stata riscontrata una corrispondenza accurata e diretta fra punti della faccia e rappresentazione di singole dita (Figura 20.11A). Nei soggetti normali le afferenze provenienti dalla mano sono situate fra quelle provenienti dalla faccia e quelle provenienti dal piede. Invece, nell'emisfero in cui è rappresentata la mano amputata le aree di rappresentazione della faccia e del piede sono disposte le

 ISBN 88-408-1256-3

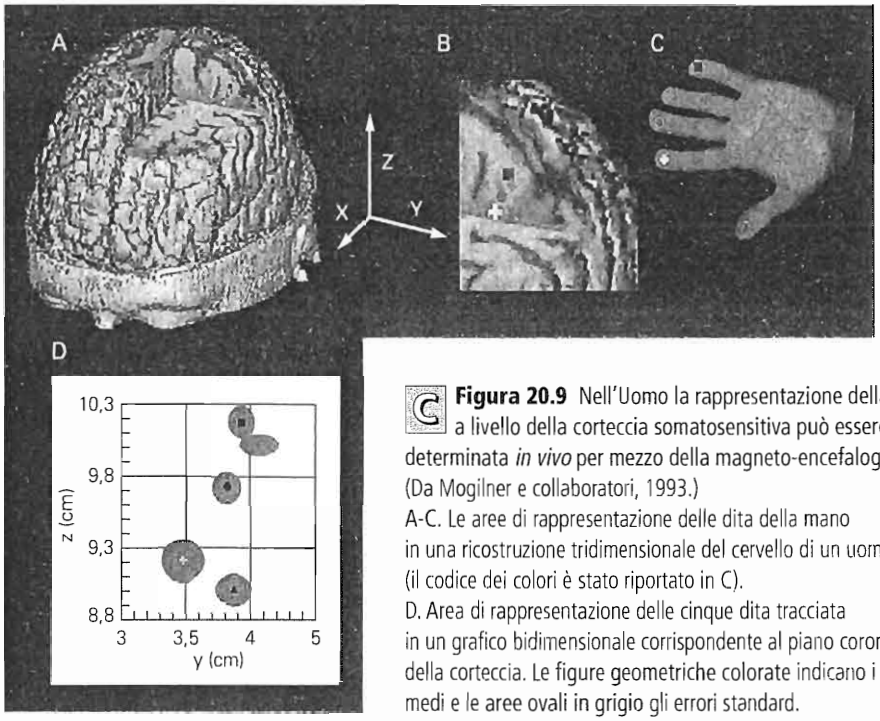


Figura 20.9 Nell'Uomo la rappresentazione della mano a livello della corteccia somatosensitiva può essere determinata *in vivo* per mezzo della magneto-encefalografia. (Da Mogilner e collaboratori, 1993.)
A-C. Le aree di rappresentazione delle dita della mano in una ricostruzione tridimensionale del cervello di un uomo (il codice dei colori è stato riportato in C).
D. Area di rappresentazione delle cinque dita tracciata in un grafico bidimensionale corrispondente al piano coronale della corteccia. Le figure geometriche colorate indicano i valori medi e le aree ovali in grigio gli errori standard.

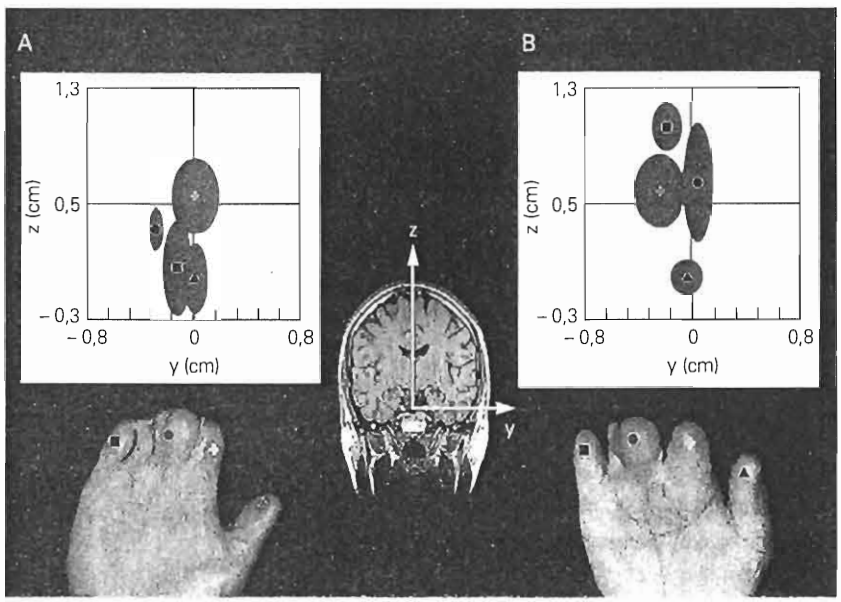


Figura 20.10 L'area di rappresentazione della mano a livello della corteccia somatosensitiva si modifica a seguito della correzione chirurgica della sindattilia delle ultime quattro dita. (Da Mogilner e collaboratori, 1993.)
A. Dall'analisi di questa mappa ottenuta prima dell'intervento da un paziente affetto da sindattilia si può rilevare che la rappresentazione corticale del pollice, dell'indice, del medio e del mignolo non è normale e non presenta alcuna organizzazione somatotopica. Per esempio, la distanza fra i siti di rappresentazione del pollice e del mignolo è significativamente minore di quella misurabile nei soggetti normali.
B. Ventisei giorni dopo la separazione chirurgica delle ultime quattro dita è ben evidente l'organizzazione somatotopica delle afferenze provenienti dalle dita della mano. Inoltre, la distanza fra i siti di rappresentazione del pollice e del mignolo è aumentata fino a raggiungere il valore di 1,06 cm.

une accanto alle altre a livello della regione che in precedenza era devoluta alla rappresentazione della mano. Perciò, i recettori tattili della faccia hanno finito con l'inviare proiezioni a neuroni corticali che di norma ricevono proiezioni dai recettori dell'arto amputato.

Sia lo spazio extrapersonale reale che la sua immagine e il suo ricordo sono rappresentati a livello della corteccia associativa parietale posteriore

I neuroni della corteccia somatosensitiva primaria proiettano alle aree associative di ordine superiore della corteccia parietale anteriore ed alle aree associative multimodali della corteccia parietale posteriore (aree 5 e 7 di Brodmann). Le aree associative della corteccia parietale posteriore ricevono afferenze anche dai sistemi visivo ed uditivo e dall'ippocampo. Perciò, queste aree associative integrano le informazioni somatosensitive con quelle di altre modalità sensoriali e questa integrazione costituisce un processo fondamentale per la percezione delle caratteristiche tridimensionali degli oggetti e per pianificare la loro manipolazione.

In nessun'altra area corticale le relazioni intercorrenti fra processi mentali superiori ed attività delle cellule nervose sono tanto evidenti quanto nella corteccia parietale posteriore. Infatti, le lesioni di quest'area non provocano deficit sensoriali semplici come la cecità, la sordità o la perdita della sensibilità tattile. Invece, le lesioni provocano agnosia, cioè incapacità di percepire gli oggetti anche se le vie di ritrasmissione delle informazioni sensoriali

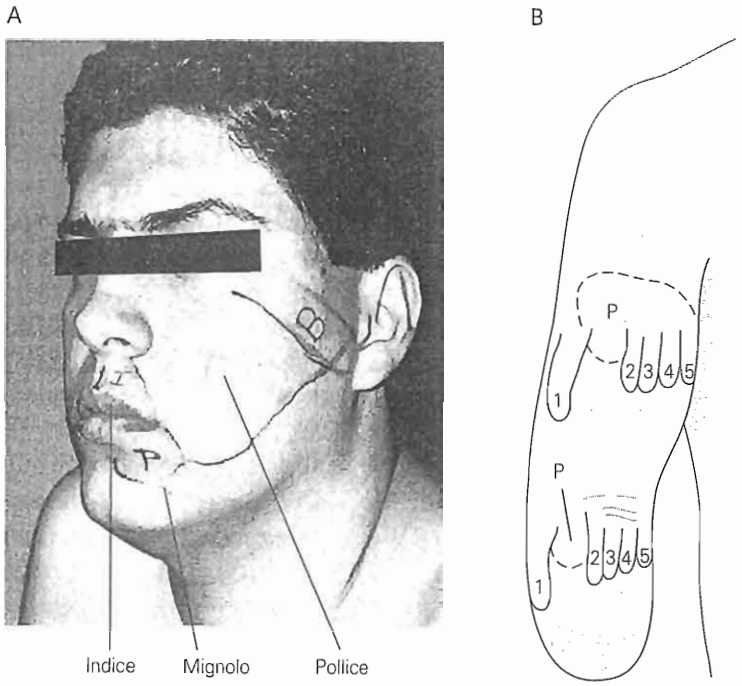


Figura 20.11 Sensazioni riferite all'arto fantasma possono essere evocate da stimoli tattili applicati alla faccia. (Da Ramachandran, 1993.)
A. Fotografia del lato sinistro della faccia di un paziente al quale era stata amputata una mano. Le lettere indicano i siti cutanei la cui stimolazione (mediante un lieve strofinamento con un tampone di cotone) evocava sensazioni che venivano riferite alle dita dell'arto fantasma.
Le regioni del corpo che evocano sensazioni riferite vengono denominate *campi di riferimento*. La stimolazione della regione marcata con la lettera T evocava costantemente sensazioni riferite al pollice, mentre la stimolazione delle regioni marcate con le lettere P, I e B evocava costantemente sensazioni riferite rispettivamente al mignolo, all'indice e al polpastrello del pollice. Il paziente è stato testato 4 settimane dopo l'amputazione.
B. Le sensazioni riferite di questo paziente sono localizzate in due aree distinte, una in corrispondenza della linea di amputazione e l'altra 6 cm al di sopra della piega del gomito. Ogni area contiene una mappa accurata delle dita amputate. Le due mappe sono quasi identiche, ma in quella superiore mancano le estremità delle dita. Quando il paziente immaginava di eseguire un movimento di pronazione con la parte distale del braccio, tutta la mappa superiore si spostava nella stessa direzione di circa 1,5 cm. La stimolazione della regione cutanea compresa fra le due mappe non evocava sensazioni nell'arto fantasma.

funzionano normalmente. Associati all'agnosia si osservano disturbi complessi, quali deficit della percezione spaziale, dell'integrazione visuomotoria e dell'attenzione selettiva. Le forme di agnosia che si osservano più comunemente a seguito di lesioni della corteccia parietale posteriore destra devoluta all'elaborazione di informazioni visive sono fra le più sorprendenti che si possano osservare nei pazienti di malattie neurologiche. Una forma di agnosia particolarmente interessante è l'*astereognosia*, che consiste nell'incapacità di riconoscere col tatto la forma degli oggetti. Questa forma di agnosia è spesso associata a paralisi del lato sinistro del corpo.

I pazienti affetti da astereognosia presentano una singolare alterazione dell'immagine corporea del lato sinistro del corpo e della percezione della parte del mondo esterno che sta alla loro sinistra. Per esempio, alcuni pazienti non si curano di vestire, svestire e lavare il lato sinistro del corpo (*sindrome di negligenza personale*). Questi pazienti arrivano perfino a negare l'esistenza del braccio o della gamba del lato affetto e a non riconoscere come proprie queste parti del loro corpo, arrivando addirittura a dire: "Chi ha messo questo braccio nel mio letto?" Poiché l'idea di possedere un braccio sinistro è completamente estranea a questi pazienti, essi non sono neppure disposti a riconoscere che il loro braccio sinistro possa essere stato colpito da paralisi e chiedono di essere prematuramente dimessi dall'ospedale in quanto ritengono di non avere alcun disturbo. Questi pazienti sembrano aver perduto una parte della consapevolezza di se stessi.

In alcuni pazienti con questa sindrome la negligenza interessa non solo lo spazio personale (l'immagine del proprio corpo), ma anche lo spazio peripersonale e quello extrapersonale (*negligenza spaziale*). In tali casi, per esempio, è notevolmente alterata la capacità di ricopiare la metà sinistra di un disegno. Questi pazienti disegnano un fiore con i petali solo a destra del gambo. Se si chiede loro di copiare un orologio, ignorano i numeri delle ore situate sul lato sinistro del quadrante oppure cercano di mettere tutti e dodici i numeri delle ore a destra oppure le disegnano tutte in basso lungo il margine del quadrante (Figura 20.12).

Un esempio particolarmente interessante di negligenza spaziale è stato riscontrato negli autoritratti dipinti da un pittore tedesco colpito da un ictus che aveva interessato la corteccia parietale posteriore destra (Figura 20.13). Dall'esame dei ritratti eseguiti nel periodo compreso fra due e tre mesi e mezzo dall'episodio risaltava una grave

 ISBN 88-408-1256-3

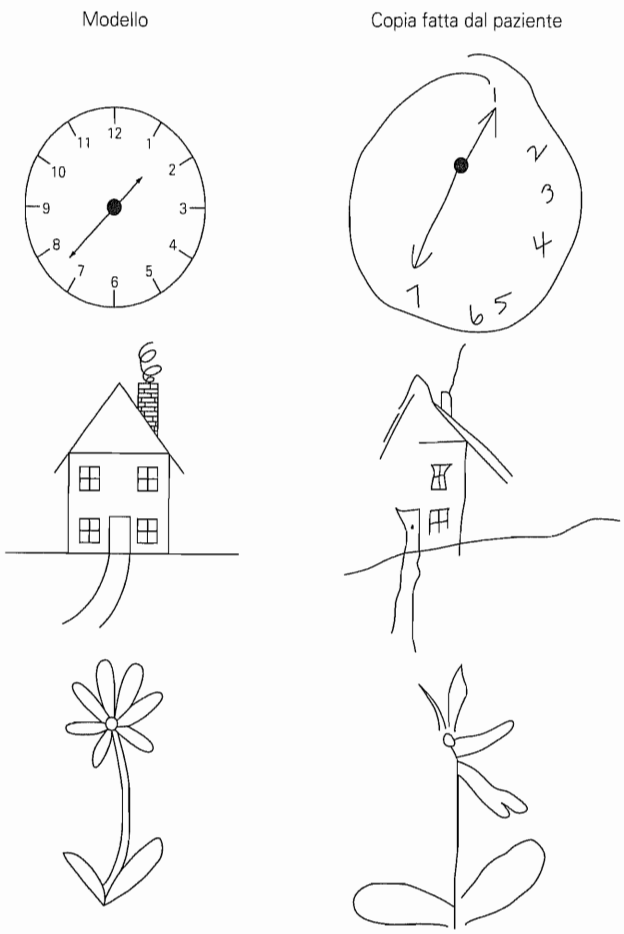


Figura 20.12 I tre disegni a destra sono stati fatti da pazienti con negligenza visiva unilaterale conseguente a lesione della corteccia parietale posteriore di destra ai quali era stato richiesto di copiare i modelli riportati a sinistra. (Da Bloom e Lazerson, 1988.)

negligenza del lato sinistro della faccia. La negligenza persisteva, sebbene ridotta anche dopo nove mesi, quando il paziente aveva essenzialmente recuperato tutti gli altri deficit.

La negligenza spaziale degli stimoli può essere particolarmente selettiva. Ricerche condotte su pazienti con sindrome da negligenza conseguente a lesioni dell'emisfero destro hanno dimostrato la presenza di deficit relativi alla percezione della forma degli oggetti. Tali pazienti non sono in grado di "vedere" tutte le parti di un oggetto, anche se le loro vie visive sono intatte, ma nonostante ciò riescono a riconoscere l'oggetto (Figura 20.14). Queste osservazioni cliniche hanno fornito una delle prime prove che le vie percettive comprendono anche circuiti specifici preposti all'esame (1) della forma complessiva degli oggetti e (2) di particolari aspetti inerenti la loro forma complessiva (Figura 20.15).

La più affascinante forma di negligenza sensoriale è forse la cosiddetta *negligenza della rappresentazione*, nella quale la negligenza riguarda la rappresentazione interna dell'intero campo visivo sinistro o destro di una scena visiva. Questo deficit è stato osservato per la prima volta da Edoardo Bisiach in un gruppo di pazienti di Milano, che avevano tutti una lesione del lobo parietale destro. Nell'ambulatorio dell'ospedale, a questi pazienti veniva chiesto di immaginare di trovarsi in piazza del Duomo e di guardare la facciata della Cattedrale e di descrivere, attingendo ai loro ricordi, i principali edifici che si affacciano sulla piazza. I pazienti erano in grado di identificare gli edifici disposti sul lato destro della piazza (il lato ipsilaterale alla lesione) mentre non riuscivano a ricordare gli edifici disposti sul lato sinistro, sebbene essi fossero loro familiari. Agli stessi pazienti veniva successivamente chiesto di immaginarsi di guardare la piazza dai gradini del Duomo e cioè dalla parte opposta, in modo tale che il lato destro e sinistro della piazza risultavano invertiti. Immaginando di trovarsi in questa posizione, i pazienti erano in grado di indicare i nomi degli edifici che in precedenza non erano riusciti ad identificare, ma non riuscivano più ad indicare i nomi di quelli che avevano precedentemente identificato (Figura 20.16).

Queste osservazioni suggeriscono che la memoria dello spazio extrapersonale viene immagazzinata secondo un sistema di riferimento *centrato sul corpo* (v. Scheda 25.1 per un'analisi dei sistemi di riferimento retinotopici centrati sul capo e sul corpo). I pazienti milanesi avevano evidentemente conservato in memoria il ricordo completo di tutta la piazza del Duomo ed erano in possesso delle facoltà necessarie per richiamare alla mente questo ricordo nella sua interezza. Tuttavia, essi non erano in grado di accedere alle immagini associate al lato sinistro del corpo, vale a dire al lato contralaterale a quello della lesione e pertanto tale negligenza si estendeva anche al ricordo della parte sinistra dello spazio ed alla parte sinistra del campo visivo. Perciò, il richiamo alla mente dei ricordi di ciascuna metà del campo visivo viene operato per il tramite dell'emisfero contralaterale.

Recenti indagini condotte mediante la TEP hanno dimostrato che, quando a soggetti normali viene chiesto di chiudere gli occhi e di rappresentarsi mentalmente la visione di un oggetto, per esempio la lettera "a", si verifica l'attivazione della corteccia visiva primaria, così come avviene quando si guarda realmente un oggetto. Ciò vuol dire che le immagini visive generate con l'immaginazione sono mediate dalle stesse componenti del sistema visivo che sono implicate nell'elaborazione delle immagini visive generate direttamente dagli stimoli visivi. Perciò, lesioni della corteccia parietale posteriore, che provocano deficit nella percezione visiva di oggetti osservati in tempo reale, determinano deficit anche nella creazione di immagini visive attraverso la memoria e l'immaginazione. Inoltre, è stato osservato che molti compiti che richiedono la formazione di immagini visive attingendo ai magazzini della memoria provocano una intensa attivazione della corteccia parietale posteriore e ciò suggerisce che nella loro immaginazione gli individui orientano i loro corpi rispetto alle figure generate mediante l'immaginazione! È presumibile che sia proprio questa capacità di orientarsi mediante l'immaginazione che manca nei pazienti con negligenza della rappresentazione.

Figura 20.13 Autoritratti eseguiti da un artista affetto da una lesione che aveva interessato la corteccia parietale posteriore destra. I ritratti sono stati fatti 2 mesi (in alto a sinistra), 3 mesi e mezzo (in alto a destra), 6 mesi (in basso a sinistra) e 9 mesi (in basso a destra) dopo l'ictus. Alla fine di questo periodo il soggetto aveva ampiamente recuperato i deficit funzionali. I primi ritratti evidenziano una grave condizione di negligenza per il lato della faccia opposto a quello della lesione. (Da Joung, 1984.)

 ISBN 88-408-1256-3

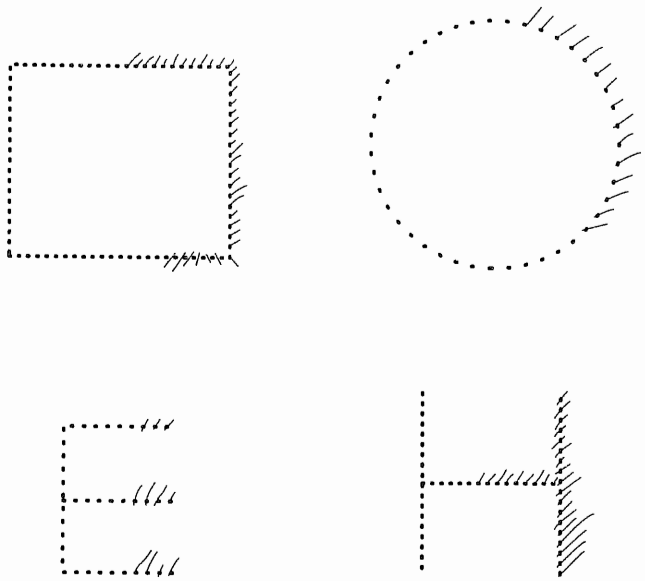


Figura 20.14 La negligenza dello spazio dal lato sinistro che si osserva a seguito di lesioni della corteccia parietale posteriore destra può essere notevolmente selettiva. I pazienti sono in grado di riconoscere i diversi oggetti anche se non riescono a percepirne tutte le parti con l'osservazione visiva. A una paziente colpita da negligenza in seguito ad un ictus a carico dell'emisfero destro venivano mostrati dei disegni che riproducevano la forma di un oggetto tracciata a puntini (o con linee sottili). Successivamente, le veniva chiesto di segnare con una matita ogni puntino. La paziente era in grado di riconoscere la forma dei disegni riportati in figura (rettangolo, cerchio, lettera E, lettera H), ma, quando le veniva chiesto di marcare ogni puntino con la matita, trascurava la metà sinistra di ogni oggetto. (Modificata, da Marshall e Halligan, 1995.)

Lo stato di coscienza è accessibile all'analisi neurobiologica?

Il concetto di coscienza pone una serie di fondamentali interrogativi alle teorie biologiche della mente

Con lo studio della negligenza visiva abbiamo cominciato ad affrontare uno dei più grandi misteri delle neuroscienze cognitive, se non di tutta la scienza: la natura della coscienza. Le peculiarità della coscienza suscitano un grande interesse e provocano vivaci dibattiti fra i filosofi della mente perché è difficile per alcuni accettare l'idea che la coscienza possa essere spiegata in termini fisici riduzionistici.

Per cominciare, come potremmo definire la coscienza? All'inizio del libro abbiamo affermato che ciò che comunemente chiamiamo mente è semplicemente l'insieme delle operazioni che il sistema nervoso centrale esegue. In questo senso, la coscienza è fondamentalmente una funzione del sistema nervoso centrale e perciò, in linea di principio, dovremmo essere in grado di identificare i meccanismi nervosi che generano lo stato di coscienza. Questa conclusione, naturalmente, non ci dice cosa andare a cercare nel sistema nervoso centrale. Se vogliamo sviluppare una teoria nervosa della coscienza che possa essere scientificamente utile dobbiamo anzitutto cercare di definirne le caratteristiche.

La coscienza viene comunemente considerata come una condizione di consapevolezza. Filosofi della mente quali John Searle e Thomas Nagel attribuiscono alla consapevolezza tre caratteristiche dominanti: soggettività, unità ed intenzionalità.

La *soggettività* dell'esperienza cosciente viene considerata da Searle e Nagel come la sua caratteristica peculiare ed è quella che maggiormente suscita discussioni in campo scientifico. Ognuno di noi ha esperienza di un mondo di sensazioni personali ed irripetibili. Le nostre esperienze sembrano molto più *reali* di quelle degli altri. Le nostre idee, i nostri stati d'animo e le nostre sensazioni, quali i successi e le delusioni, le gioie ed i dolori, vengono sperimentati direttamente, mentre riusciamo a comprendere le idee, gli stati d'animo e le sensazioni degli altri solo facendo riferimento alla nostra esperienza diretta. Il blu che tu vedi o la lavanda di cui senti il profumo sono identici al blu che vedo io o alla lavanda di cui io sento il profumo? Il fatto che l'esperienza cosciente sia esclusivamente personale e notevolmente soggettiva pone l'interrogativo circa la possibilità che sia mai possibile determinare in modo oggettivo alcune caratteristiche che siano comuni alla coscienza delle diverse persone. Si può infatti argomentare che se, in ultima analisi, i nostri sensi generano solo esperienze soggettive, non possiamo poi usare gli stessi sensi per arrivare ad avere una conoscenza oggettiva delle nostre esperienze.

La *natura unitaria* della coscienza indica il fatto che le nostre esperienze vengono viste da noi come un insieme unitario. Tutte le diverse modalità sensoriali vengono fuse in un'unica esperienza cosciente. Perciò, quando ci mettiamo a sedere per pranzare, avvertiamo la sedia contro la schiena, ascoltiamo la musica sullo sfondo e gustiamo il sapore aromatico del vino come un'unica esperienza. Le nostre percezioni non appaiono come un insieme unitario soltanto per la breve durata della nostra esperienza, ma continuano ad essere vissute come un insieme unitario e continuo nel tempo. Quando parliamo ai nostri commensali, lo facciamo con frasi complete e prestiamo scarsa attenzione, o addirittura non ne prestiamo affatto, al processo di costruzione della frase, pur essendo consapevoli che stiamo completando la formulazione di un'idea. Infine, la coscienza è dotata di *intenzionalità*. Le nostre esperienze continuano a conservare un loro significato al di fuori delle sensazioni fisiche del momento in cui le facciamo. La nostra mente è in grado di mettere insieme e di rappresentare tutta la gamma delle nostre esperienze.

In passato queste particolari caratteristiche della coscienza hanno indotto molti filosofi ad adottare una concezione dualistica, secondo la quale il corpo ha un'esistenza fisica mentre la mente non l'ha e di conseguenza la mente non può costituire un soggetto pertinente per le scienze naturali. Attualmente quasi tutti i filosofi contemporanei che si occupano di processi mentali conven-

gono che ciò che chiamiamo coscienza derivi da proprietà fisiche del sistema nervoso centrale. Poiché la coscienza ha proprietà che altre funzioni cerebrali non possiedono (soggettività, unità ed intenzionalità), una spiegazione su base fisica della coscienza costituisce un formidabile problema scientifico.

Alcuni filosofi della mente, come Colin McGinn, ritengono che la coscienza non sia accessibile all'indagine empirica semplicemente perché esistono dei limiti alle capacità cognitive dell'Uomo che dipendono da limitazioni insormontabili che sono inerenti all'architettura stessa del cervello. Searle e Nagel ritengono invece che la coscienza sia accessibile all'analisi attraverso gli stessi processi mentali dell'Uomo e che non siamo stati finora in grado di renderci conto di ciò in quanto essa è una *proprietà emergente* del cervello e perciò del tutto diversa da ogni altra proprietà cerebrale conosciuta, se non addirittura diversa da tutti gli altri soggetti della ricerca scientifica. Infine, alcuni filosofi, come per esempio Daniel Dennett, negano del tutto che vi sia alcun problema, come faceva un secolo fa il neurologo John Hughlings Jackson, secondo il quale la coscienza non è un'operazione specifica del cervello, ma semplicemente il risultato delle operazioni di elaborazione delle aree associative del cervello.

Fra le tre caratteristiche della coscienza, le maggiori difficoltà, come abbiamo visto, sono poste dalla soggettività. La natura di queste difficoltà è stata illustrata da Nagel e Searle nel modo seguente. Supponiamo che si riesca a studiare la coscienza di un individuo registrando l'attività elettrica dei neuroni di una certa regione che si ritiene sia importante per la coscienza, mentre il soggetto esegue un particolare compito che richiede attenzione cosciente. In quale modo analizzeremo poi i risultati? Possiamo affermare che la scarica di un gruppo di neuroni generi un'esperienza soggettiva particolare? Possiamo affermare che una raffica di potenziali d'azione a livello del talamo e delle cortecce somatosensitive faccia sì che una persona abbia la percezione cosciente di un oggetto che tiene in mano e gli consenta di dire se l'oggetto è tondo o quadrato, rigido o malleabile? Quali basi empiriche abbiamo per pensare che, quando una madre guarda il proprio figlioletto, la scarica delle cellule della corteccia inferotemporale implicate nel riconoscimento delle facce generi la percezione della faccia del bambino?

Finora non sappiamo in che modo la scarica di particolari cellule conduca ad una percezione cosciente neppure nei casi più semplici. Infatti, secondo Searle siamo completamente privi di un modello teorico adeguato per descrivere in quale modo un fenomeno *oggettivo*, per esempio segnali elettrici del cervello di una persona, può generare un'esperienza *soggettiva* come il dolore. Poiché la coscienza è irriducibilmente soggettiva, essa è al di là della sfera d'azione della scienza come noi *comunemente* la concepiamo.

Poiché la scienza, come viene comunemente concepita, è essenzialmente un approccio riduzionistico allo studio degli eventi, essa non può, secondo la concezione di

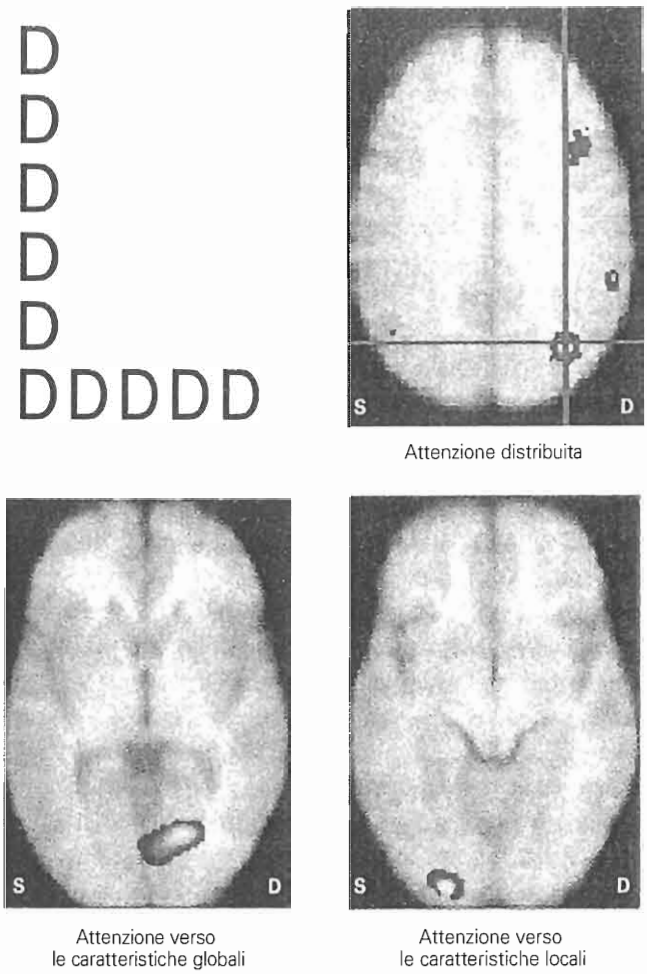


Figura 20.15 Il sistema visivo possiede circuiti distinti per orientare l'attenzione sulle caratteristiche globali o su quelle locali di un oggetto. Una serie di immagini come quelle rappresentate in alto a sinistra ricomprendono in sé la lettera L e la lettera D. Le immagini relative possiedono dunque caratteristiche globali (la forma delle lettere L) e caratteristiche locali (le lettere D) verso le quali l'attenzione può essere indirizzata in maniera selettiva. Quando i soggetti indirizzano l'attenzione verso le caratteristiche globali della figura, si verifica un aumento dell'attività a livello dell'area visiva V3 (in basso a sinistra). L'attenzione diretta verso le caratteristiche locali attiva invece l'area visiva V2 (in basso a destra). L'area V3 possiede un'organizzazione retinotopica meno dettagliata di quella dell'area V2. Inoltre, in esperimenti di questo tipo si osserva anche una specializzazione emisferica: l'attenzione verso caratteristiche globali provoca una maggiore attivazione della corteccia visiva dell'emisfero destro, mentre l'attenzione verso caratteristiche locali provoca una maggiore attivazione della corteccia visiva dell'emisfero sinistro. Quando un soggetto devia ripetutamente l'attenzione dalle caratteristiche locali a quelle globali, vengono attivate anche aree della corteccia parietale e prefrontale (in alto a destra). Le tre immagini riprodotte in questa figura documentano l'esistenza di un sistema responsabile dell'orientamento dell'attenzione visiva. Nelle prime fasi dell'elaborazione delle informazioni regioni della corteccia parietale (ed in alcune circostanze anche della corteccia prefrontale) modulano la loro attività per focalizzare l'attenzione sulle componenti globali della scena visiva. (Modificata, da Fink e collaboratori, 1996.)

Nagel, affrontare il problema della coscienza senza cambiare significativamente i suoi metodi, adottandone uno che consenta la dimostrazione e l'analisi degli *elementi* dell'esperienza soggettiva. Questi elementi debbono essere probabilmente i componenti di base delle funzioni cere-

 ISBN 88-408-1256-3

brali, così come gli atomi e le molecole sono i componenti di base della materia. Secondo Nagel, le riduzioni di oggetti ad altri oggetti non pongono particolari problemi perché siamo in grado di capire, almeno in linea di principio, in che modo le proprietà di una particolare sostanza derivino dalle molecole che la compongono. Ciò che ci manca per un approccio scientifico alla coscienza sono le regole necessarie per estrapolare le proprietà soggettive (la coscienza) dalle proprietà degli oggetti (cellule nervose interconnesse fra di loro). Nagel sostiene che la completa mancanza di conoscenze sugli elementi dell'esperienza soggettiva non dovrebbe costituire un motivo insormontabile per l'identificazione delle regole che mettono in relazione i fenomeni consci con i processi cellulari che hanno luogo nel sistema nervoso centrale. Infatti, è solo attraverso l'accumulo di informazioni di biologia cellulare che riusciremo ad avere i dati necessari per poter concepire razionalmente un tipo nuovo e fondamentale di riduzione, quello dal fisico al soggettivo. È solo dopo aver sviluppato una teoria che faccia da supporto a questo fondamentale tipo di riduzione che saremo in grado di affrontare il problema di mettere in relazione particolari forme di attività nervosa con particolari forme di esperienza soggettiva. Per riuscire a formulare una siffatta teoria, dobbiamo prima scoprire le componenti elementari della coscienza soggettiva. Questa scoperta, sostiene Nagel, avrà un impatto ed un'implicazione enormi e potrebbe richiedere una rivoluzione del pensiero biologico se non addirittura una completa trasformazione del pensiero scientifico.

Figura 20.16 Quando a pazienti con lesioni della corteccia parietale posteriore destra veniva chiesto di richiamare alla mente il ricordo degli edifici che delimitano la piazza del Duomo di Milano e che fungono da punti di riferimento della piazza stessa, essi erano in grado di descrivere quelli di destra ma non erano in grado di richiamare alla mente quelli di sinistra. I cerchi di tono grigio scuro nella cartina riportata nella pagina accanto indicano gli edifici che venivano rievocati quando i pazienti immaginavano di guardare la piazza dalla prospettiva A, vale a dire da un punto situato dal lato opposto rispetto al Duomo, mentre i cerchi di tono grigio medio indicano gli edifici che venivano rievocati dalla prospettiva B, cioè dagli scalini del Duomo. (Figura costruita sulla base delle osservazioni di Bisiach e Luzzatti, 1978.)

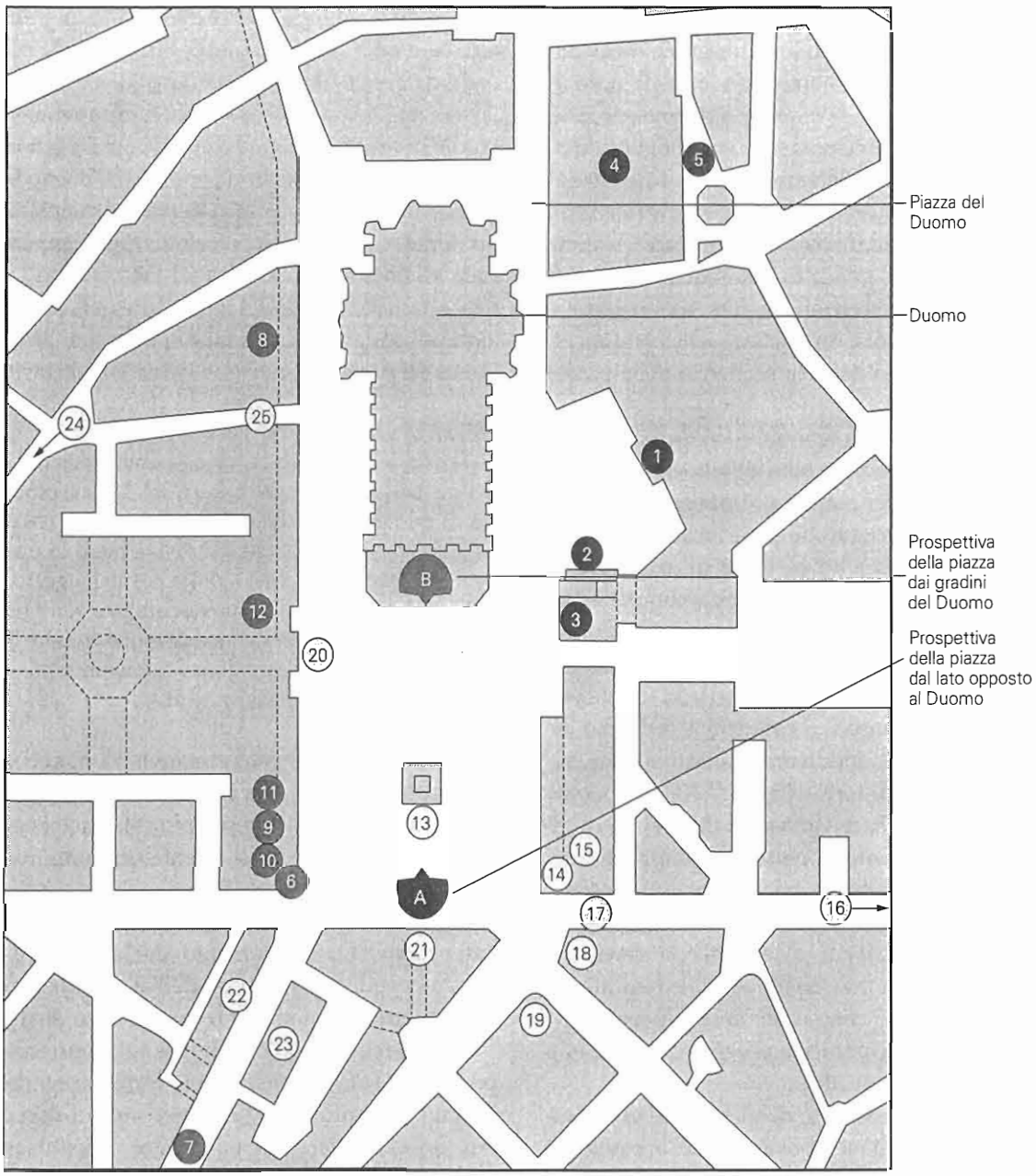
Nonostante certe perplessità di natura filosofica, i neurobiologi hanno adottato un approccio riduzionistico allo studio della coscienza

Lo scopo che si prefigge la maggior parte degli studiosi di neuroscienze che si interessano della coscienza è molto più modesto di quello delineato da Nagel. Questi studiosi, divincolandosi fra le difficoltà inerenti l'esigenza di definire in termini sperimentali la coscienza, non le hanno trovate del tutto proibitive. Questo ottimismo è dovuto, almeno in parte, al fatto che gli studiosi di neuroscienze non sono direttamente interessati agli aspetti inerenti la natura soggettiva e unitaria della coscienza.

Quest'atteggiamento della maggior parte degli studiosi è stato espresso in modo ineccepibile dal fisico Steven Weinberg: "Non riesco a vedere in alcun modo come qualcuno, a parte George, possa mai sapere come si senta ad essere George. D'altra parte, posso ammettere senza alcuna difficoltà che, almeno in linea di principio, possiamo essere in grado di spiegare in termini riduzionistici tutto il comportamento di George, compreso ciò che egli dice di sentire, e che la coscienza costituirà uno dei principali concetti emergenti che compariranno in questa equazione".

In effetti, gli studiosi di neuroscienze sono stati in grado di compiere notevoli progressi nell'acquisizione di nuove conoscenze sulla neurobiologia della percezione senza dover tener conto dell'esperienza individuale.

Il filosofo Patricia Churchland ci esorta a non dimenticare che gli studiosi di neuroscienze cognitive hanno ottenuto significativi successi nell'analisi dei meccanismi nervosi che stanno alla base della percezione dei colori senza bisogno di dover appurare se ogni individuo vede lo stesso blu. Poiché sono stati compiuti considerevoli progressi nella chiarificazione dei meccanismi della percezione dei colori senza dover prendere in considerazione le sue qualità soggettive, o *qualia*, forse il problema dei qualia in sé non è così significativo all'interno di un approccio neurobiologico al comportamento. Come abbiamo visto negli ultimi capitoli, il sistema nervoso centrale di fatto *costruisce* la percezione degli oggetti, e ciononostante la percezione così costruita non è *arbitraria* e sembra corrispondere a proprietà fisiche degli oggetti determinate in modo indipendente. Ciò che non siamo in grado di capire è come i potenziali d'azione riescano a produrre il significato delle percezioni. Perché accade che si veda una *faccia* quando i neuroni della corteccia inferotemporale scaricano potenziali d'azione?



La Churchland, sebbene riconosca che la soggettività della coscienza renda il tema di ricerca sulla neurobiologia della coscienza particolarmente difficile, non ritiene che il problema sia, in linea di principio, insormontabile. Innanzitutto, sebbene la maggior parte delle percezioni semplici, quale la forma di un oggetto percepito con la mano, sia in qualche misura soggettiva, la qualità della soggettività delle percezioni non impedisce ad una terza persona di valutare oggettivamente i dati sperimentali relativi a cosa sta percependo un altro soggetto. Alcune caratteristiche delle percezioni, perfino specifici qualia, possono perciò essere messi in relazione con lo stesso tipo di attività neuronale di diversi soggetti e del medesimo soggetto in svariate circostanze. Se è possibile stabilire una correlazione accurata fra un particolare evento nervoso ed un evento mentale, la descrizione di questa correlazione dovrebbe costituire un'approssimazione preliminare sufficiente per poter capire, con un ragionevole livello di attendibilità scientifica, come gli eventi nervosi possano generare un evento mentale.

Perciò, il compito iniziale della ricerca in questo campo è quello di concentrare gli sforzi sui correlati nervosi della coscienza, cercando di localizzare all'interno del sistema nervoso centrale neuroni la cui attività presenti un elevato grado di correlazione con l'esperienza cosciente e di identificare i circuiti nervosi di cui questi neuroni fanno parte. Dopo aver raggiunto questo obiettivo, forse saremo in grado di rispondere alle istanze più elevate di Searle e Nagel: sviluppare una teoria delle correlazioni scoperte in modo empirico al fine di definire le *leggi della correlazione* che intercorrono fra fenomeni nervosi ed esperienza soggettiva.

Anche la natura unitaria della coscienza, sottolineata da Searle e Nagel, può non costituire un ostacolo alla fondazione di una neurobiologia della coscienza. L'unità della coscienza, cioè la nostra esperienza continuativa e

 ISBN 88-408-1256-3

coerente degli eventi, deve dipendere dalla capacità del sistema nervoso centrale di stabilire un legame fra eventi spaziali e temporali distinti, in modo da fonderli in un'unica esperienza. E se è così, c'è qualche differenza, in linea di principio, fra la successione dei suoni del canto di un uccello e la sequenza delle parole di una frase? In entrambi i casi il sistema nervoso centrale si costruisce un modello di una sequenza unitaria di espressioni sonore. Se la rappresentazione nervosa di una sequenza come il canto di un uccello può essere adeguatamente analizzata, perché, in linea di principio, dovrebbe essere meno accessibile all'analisi neurobiologica la sequenza delle parole di una frase?

Infine, i neurobiologi ritengono che la coscienza abbia varie forme, che sono mediate presumibilmente da sistemi cerebrali differenti. Per esempio, si ritiene che lo *stato di all'erta*, che è la condizione che si verifica quando ci si sveglia o quando si riesce ad eseguire un comando al quale prima non si riusciva a dare risposta, comporti l'attivazione del talamo e della corteccia ad opera di neuroni del tronco dell'encefalo e della formazione reticolare che si trova al suo interno. Si ritiene che anche lo stato di all'erta comprenda un gruppo di condizioni di livello diverso (attenzione elevata, indifferenza, disattenzione, sopore), influenzate dall'umore (sorpresa, collera). Come vedremo nel Capitolo 45, le variazioni dello stato di all'erta sono mediate, almeno in parte, da componenti dei principali sistemi modulatori del tronco dell'encefalo, come i sistemi colinergico, dopaminergico, ed adrenergico, che agiscono sul talamo e la corteccia cerebrale. Infine, lo stato di all'erta può essere generale o focalizzato, come avviene quando concentriamo selettivamente la nostra attenzione su un particolare oggetto del mondo esterno trascurando tutti gli altri.

È assai probabile che si riuscirà ad ottenere una comprensione generale della neurobiologia della coscienza studiando i diversi stati mentali nella loro forma più semplice e mettendo in relazione le particolari caratteristiche di ciascuno stato mentale con il tipo di attività cellulare che si manifesta mentre lo stiamo vivendo. Perciò, invece di affrontare direttamente il concetto di coscienza in senso lato, la neurobiologia affronta il problema della coscienza con lo studio di componenti della coscienza ben definiti ed agevoli da trattare dal punto di vista sperimentale, come l'attenzione selettiva, della quale ci occuperemo qui di seguito. (v. anche Appendice D.)

L'attenzione selettiva è una componente della coscienza che può essere studiata sperimentalmente

Il fenomeno dell'attenzione selettiva costituisce un utile punto di partenza per lo studio scientifico della coscienza. In ogni momento noi siamo consapevoli solo di una piccola parte degli stimoli sensoriali che ci raggiungono. Mentre guardiamo il mondo esterno ci focalizziamo su particolari oggetti o scene che suscitano un particolare interesse e ne trascuriamo altri. Supponiamo di alzare gli occhi da questo libro per guardare qualcuno che entra nella stanza. Di conseguenza, non ci occuperemo più delle parole scritte nella pagina che stavamo leggendo. Nel contempo, non ci occuperemo neppure della disposizione dei mobili nella stanza o di altre persone presenti al suo interno. Questa focalizzazione selettiva dell'apparato sensoriale su un solo elemento fra i tanti presenti costituisce una caratteristica essenziale di tutte le forme di elaborazione sensoriale, come ha fatto rilevare per primo William James nel suo libro *Principles of Psychology* (1890):

> Milioni di cose... si presentano ai miei sensi che non faranno mai parte delle mie esperienze coscienti. E perché? Perché esse per me non rivestono alcun interesse. Le mie esperienze sono ciò di cui mi piace interessarmi... Tutti sanno cos'è l'attenzione. Essa consiste nella chiara e vivida presa di possesso della mente da parte di uno dei molti e possibili oggetti su cui può soffermarsi il pensiero. La sua essenza può venir riassunta con le parole: focalizzazione, concentrazione consapevole del nostro pensiero. Essa implica di dover trascurare alcune cose per potersi occupare esclusivamente di altre.

Le ricerche sulla percezione visiva hanno dimostrato che l'attenzione selettiva è di fatto composta da una serie di comportamenti. Per esempio, Michael Posner distingue, nell'individuo che si orienta verso un nuovo stimolo, quattro componenti dell'attenzione selettiva: (1) disimpegno o liberazione dal precedente orientamento dell'attenzione, (2) spostamento dell'attenzione verso un nuovo oggetto, (3) impegno dell'attenzione verso il nuovo indirizzo e, di norma, (4) elevato stato di all'erta.

Le ricerche a livello cellulare sulla corteccia parietale posteriore della Scimmia hanno fornito importanti contributi alla chiarificazione dei meccanismi nervosi dell'attenzione selettiva. Al pari dei neuroni di altre aree corticali, i neuroni parietali rispondono alla presenza di uno stimolo visivo all'interno del loro campo recettivo. Un'importante osservazione di Robert Wurtz, Michael Goldberg e collaboratori ha documentato che l'intensità della risposta dipende dal fatto che l'animale presti o meno attenzione allo stimolo (Figura 20.17). Quando lo sguardo dell'animale è orientato in una direzione diversa da quella dello stimolo, si osserva una risposta moderata alla comparsa dello stimolo stesso. Invece, quando la scimmia manifesta interesse per lo stimolo, la sua comparsa provoca una risposta molto più intensa. Questo aumento della risposta è coerente con le osservazioni che documentano che la corteccia parietale è implicata nell'attenzione selettiva verso la sede degli oggetti nello spazio. Inoltre, esso si verifica indipendentemente dal tipo di risposta che l'animale fornisce allo stimolo. La frequenza di scarica del neurone aumenta nella stessa misura sia che l'animale guardi semplicemente l'oggetto sia che provi ad afferrarlo mentre guarda in un'altra direzione.

Questa indipendenza dal tipo di risposta dell'animale indica che l'aumento della frequenza di scarica è specifi-

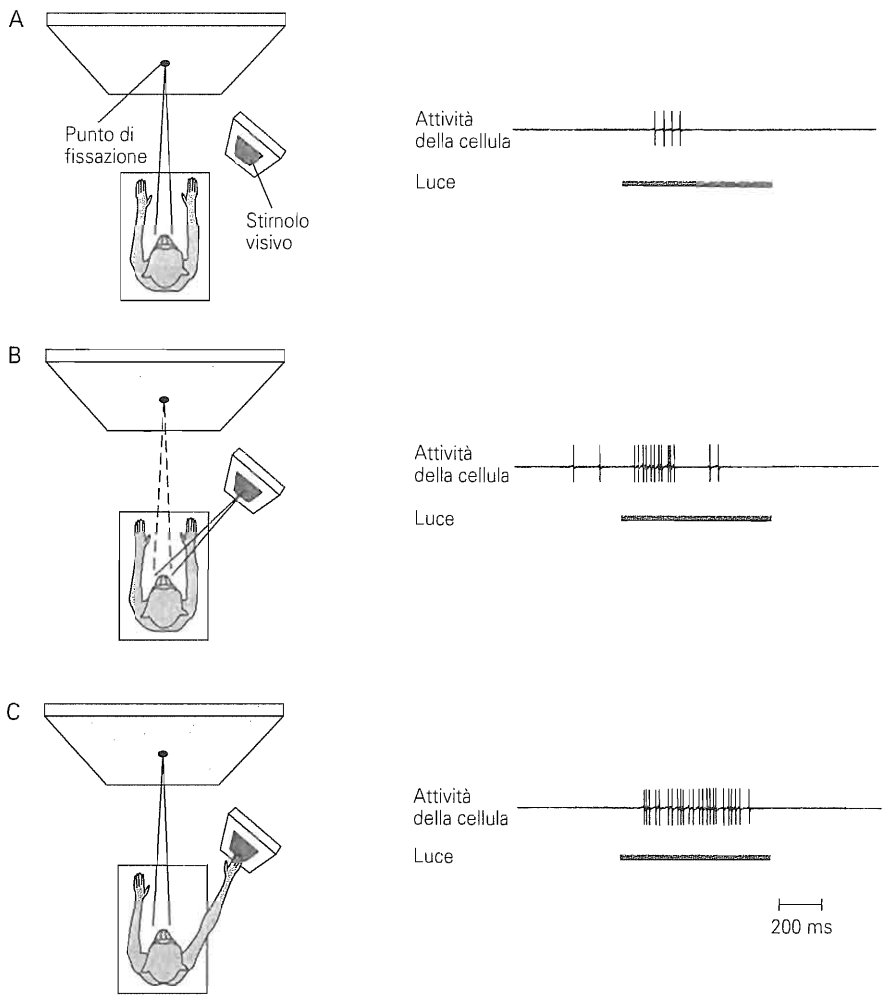


Figura 20.17 I neuroni della corteccia parietale posteriore di Scimmia rispondono più attivamente ad uno stimolo quando l'animale è in attesa di questo stimolo. (Da Wurtz e Goldberg, 1989.)
A. Un piccolo stimolo luminoso provoca la comparsa di pochi potenziali d'azione quando l'animale fissa lo sguardo in direzione opposta allo stimolo.
B. L'attività di questa cellula aumenta quando l'animale volge lo sguardo verso lo stimolo compiendo un movimento saccadico.
C. L'attività della cellula aumenta ulteriormente quando la scimmia, senza muovere gli occhi, tocca la sorgente dello stimolo luminoso.

camente correlato con l'attenzione piuttosto che con la preparazione ad una risposta motoria. Tuttavia, la corteccia parietale posteriore stabilisce connessioni con formazioni della corteccia prefrontale che sono implicate nella pianificazione e nell'esecuzione del movimento degli occhi e delle mani. Ricerche di Richard Anderson indicano che una delle funzioni dell'attenzione selettiva è quella di contribuire all'intenzione di dirigere il movimento della mano o degli occhi verso una particolare sede. In questo esempio possiamo apprezzare uno dei più importanti risultati delle ricerche sui processi cognitivi: il legame fra una percezione ed un atto volontario.

L'attenzione selettiva aumenta le risposte dei neuroni di numerose aree cerebrali. Neuroni della corteccia prefrontale e del collicolo superiore, per esempio, scaricano più vivacemente quando l'animale si interessa allo stimolo. Anche cellule della corteccia temporale implicate nell'analisi delle informazioni visive rispondono più vivacemente agli oggetti che suscitano interesse. Questi effetti dell'attenzione sono evidenti a vari livelli del sistema visivo.

Questo tipo di risultati sperimentali suggerisce che l'attenzione selettiva affina le capacità funzionali dei sistemi sensoriali e ciò costituisce un indubbio vantaggio per la pianificazione dei movimenti. Sviluppando le implicazioni di questa interpretazione, Francis Crick e Christof Koch hanno avanzato l'ipotesi che i segnali attenzionali che modulano l'attività dei neuroni del sistema visivo si originino a livello della corteccia prefrontale, che è un'area multisensoriale implicata nella pianificazione dei movimenti e nelle strategie motorie.

Gli studiosi di neuroscienze stanno perciò cominciando ad affrontare alcuni aspetti relativi al problema fondamentale della coscienza focalizzandosi su uno specifico problema che può essere affrontato con un approccio scientifico: quali meccanismi nervosi sono responsabili dell'orientamento dell'attenzione visiva? La soluzione di questo particolare problema, che sembra ormai alla nostra portata, aumenterà sicuramente le nostre conoscenze sulla percezione sensoriale in generale e potrà fornire un valido contributo allo sviluppo di una teoria biologica della coscienza.

 ISBN 88-408-1256-3

Una visione d'insieme

Per rendersi conto di come funzionino i substrati biologici dei processi cognitivi è necessario andare oltre lo studio dei singoli neuroni ed analizzare le modalità attraverso le quali le reti nervose elaborano le informazioni. Per raggiungere questo obiettivo occorre ricorrere non solo ai metodi e agli approcci che le neuroscience utilizzano per lo studio delle cellule e dei sistemi neuronali, ma è necessario anche attingere alle potenzialità analitiche della psicologia cognitiva.

Le ricerche sul tatto e sulla sua rappresentazione corticale a livello delle aree anteriori del lobo parietale forniscono esempi elementari della rappresentazione interna della superficie corporea e dello spazio peripersonale. Questa rappresentazione non è fissa, ma può essere modificata dall'esperienza. L'analisi delle modificazioni di questa rappresentazione a livello della corteccia associativa parietale posteriore indica che i processi attentivi implicano l'integrazione della rappresentazione interna del corpo con la visione ed il movimento, un'integrazione, questa, che fa sì che la rappresentazione dello spazio personale venga ulteriormente integrata con la rappresentazione dello spazio extrapersonale. In questo modo, la rappresentazione del corpo viene messa in relazione sia con la rappresentazione dello spazio visivo che con l'immagine e la memoria che di esso abbiamo ed è proprio all'interno di questa rappresentazione integrata che opera la coscienza di sé. Perciò, non desta forse sorpresa il fatto che il neuropsicologo russo A.R. Luria abbia ipotizzato che a livello di alcune regioni del lobo parietale siano rintracciabili le caratteristiche più distintamente umane dell'organizzazione corticale.

Eric R. Kandel

LETTURE SCELTE

Beaumont JG. 1983. *Introduction to Neuropsychology.* New York: Guilford.

Block N, Flanagan O, Güzeldere G (eds). 1997. *The Nature of Consciousness, Philosophical Debates.* Cambridge, MA: MIT Press.

Edelman GM. 1989. *The Remembered Present: A Biological Theory of Consciousness.* New York: Basic Books.

Feinberg TE, Farah M. 1997. *Behavioral Neurology and Neuropsychology.* New York: Mc Graw-Hill.

Farber IB, Churchland PS. 1995. Consciousness and the neurosciences: philosophical and theoretical issues. In: M Gazzaniga (ed). *The Cognitive Neurosciences,* pp. 1295–1306. Cambridge, MA: MIT Press.

Kolb B, Whishaw IQ. 1995. *Fundamentals of Human Neuropsychology,* 4th ed. New York: Freeman.

McCarthy RA, Warrington EK. 1990. *Cognitive Neuropsychology: A Clinical Introduction.* San Diego: Academic.

McGinn C. 1999. Can we ever understand consciousness? New York Review of Books XLVI:44–48.

Neisser U. 1967. *Cognitive Psychology.* Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall.

Ramachandran VS, Blakeslee S. 1998. *Phantom in the Brain: Probing the Mysteries of the Human Mind.* New York: William Morrow.

Weiskrantz L. 1997. *Consciousness Lost and Found.* Oxford: Oxford Univ. Press.

BIBLIOGRAFIA

Andersen RA. 1987. Inferior parietal lobule function in spatial perception and visuomotor integration. In: F Plum (ed). *Handbook of Physiology.* Sect. 1, *The Nervous System.* Vol. 5, *Higher Functions of the Brain,* Part 2, pp. 483–518. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Bisiach E, Luzzatti C. 1978. Unilateral neglect of representational space. Cortex 14:129–133.

Bloom F, Lazerson A. 1988. *Brain, Mind and Behavior,* 2nd ed, p. 300. New York: W. H. Freeman.

Bushnell MC, Goldberg ME, Robinson DL. 1981. Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex. I. Modulation in posterior parietal cortex related to selective visual attention. J Neurophysiol 46:755–772.

Chomsky N. 1968. Language and the mind. Psychol Today 1(9):48–68.

Clark SA, Allard T, Jenkins WM, Merzenck MM. 1988. Receptive fields in the body surface map in adult cortex defined by temporally correlated inputs. Nature 332:444–445.

Corbetta M, Miezin FM, Shulman GL, Petersen SE. 1993. A PET study of visuospatial attention. J Neurosci 13:1202–1226.

Crick F, Koch C. 1990. Towards a neurobiological theory of consciousness. Semin Neurosci 2:263–275.

Darian-Smith I. 1982. Touch in primates. Annu Rev Psychol 33:155–194.

Dennett D. 1991. *Consciousness Explained.* Boston: Little Brown.

Fink GR, Halligan PW, Marshall JC, Frith CD, Frackowiak RS, Dolan RJ. 1996. Where in the brain does visual attention select the forest and the trees? Nature 382:626–628.

Gardner EP, Hamalainen HA, Palmer CI, Warren S. 1989. Touching the outside world: representation of motion and direction within primary somatosensory cortex. In: JS Lund (ed). *Sensory Processing in the Mammalian Brain: Neural Substrates and Experimental Strategies,* pp. 49–66. New York: Oxford Univ. Press.

Hyvärinen J, Poranen A. 1978. Movement-sensitive and direction- and orientation-selective cutaneous receptive fields in the hand area of the post-central gyrus in monkeys. J Physiol (Lond) 283:523–537.

Jackson JH. 1915. On affections of speech from diseases of the brain. Brain 38:107–174.

James W. [1890] 1950. *The Principles of Psychology.* New York: Dover.

Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Allard T, Guic-Robles E. 1990. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. J Neurophysiol 63:83–104.

Jung R. 1974. Neuropsychologie und Neurophysiologie Des Contour-und Farmsehens in Zeidineeng und Malerei. In:

HH Wieck (ed). *Psycho-pathologie Musischer bestaltungen*, pp. 29–88. Stattgatt, Frt: Schaltauer.

Kaas JH, Nelson RJ, Sur M, Lin CS, Merzenich MM. 1979. Multiple representations of the body within the primary somatosensory cortex of primates. Science 204:521–523.

Kaas JH, Nelson RJ, Sur M, Merzenich MM. 1981. Organization of somatosensory cortex in primates. In: FO Schmitt, FG Worden, G Adelman, SG Dennis (eds). *The Organization of the Cerebral Cortex: Proceedings of a Neurosciences Research Program Colloquium*, pp. 237–261. Cambridge, MA: MIT Press.

Kolb B, Whishaw IQ. 1990. *Fundamentals of Human Neuropsychology*, 3rd ed. New York: Freeman.

Luria A. 1980. *Higher Cortical Functions in Man*. New York: Basic Books.

Marshall JC, Halligan PW. 1995. Seeing the forest but only half the trees? Nature 373:521–523.

Marshall WH, Woolsey CN, Bard P. 1941. Observations on cortical somatic sensory mechanisms of cat and monkey. J Neurophysiol 4:1–24.

McGinn C. 1997. Consciousness. In: *The Character of Mind*, 2nd ed, pp. 40–48. Oxford: Oxford Univ Press.

Mesulam M-M. 1985. *Principles of Behavioral Neurology*. Philadelphia: F.A. Davis.

Mogilner A, Grossman JA, Ribraly V, Joliot M, Volkmann J, Rappaport D, Beasley RW, Llinas RR. 1993. Somatosensory cortical plasticity in adult humans revealed by magneto-encephalography. Proc Natl Acad Sci U S A 9:3593–3597.

Mountcastle VB. 1984. Central nervous mechanisms in mechanoreceptive sensibility. In: I Darian-Smith (ed). *Handbook of Physiology*. Sect. 1, *The Nervous System*. Vol. 3, *Sensory Processes*, Part 2, pp. 789–878. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Nagel T. 1993. What is the mind-brain problem? In: *Experimental and Theoretical Studies of Consciousness*, 174:1–13. New York: Wiley Interscience / CIBA Foundation.

Pandya DN, Seltzer B. 1982. Association areas of the cerebral cortex. Trends Neurosci 5:386–390.

Pavlov IP. 1927. *Conditioned Reflexes: An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex*. GV Anrep (transl). London: Oxford Univ. Press.

Pons TP, Garraghty PE, Friedman DP, Mishkin M. 1987. Physiological evidence for serial processing in somatosensory cortex. Science 237:417–420.

Posner MI, Dahaene S. 1994. Attentional networks. Trends Neurosci 17:75–79.

Ramachandran VS. 1993. Behavioral and magnetoencephalographic correlates of plasticity in the adult human brain. Proc Natl Acad Sci U S A 90:10413–10420.

Searle JR. 1993. The problem of consciousness. In: *Experimental and Theoretical Studies of Consciousness*, 174:61–80. New York: Wiley Interscience / CIBA Foundation.

Searle JR. 1998. How to study consciousness scientifically. In: Fuxe K, Grillner S, Hökfelt T, Olson L, Agnati LF (eds). *Towards an Understanding of Integrative Brain Function*, pp. 379–387. Amsterdam: Elsevier.

Shadlen M. 1997. Look but don't touch or vice versa. Nature 386:122–123.

Skinner BF. 1938. *The Behavior of Organisms: An Experimental Analysis*. New York: Appleton-Century.

Snyder LH, Batista AP, Andersen RA. 1997. Coding for intention in the posterior parietal cortex. Nature 386:167–170.

Thorndike EL. 1911. *Animal Intelligence: Experimental Studies*. New York: Macmillan.

Tolman EC. 1932. *Purposive Behavior in Animals and Men*. New York: Century.

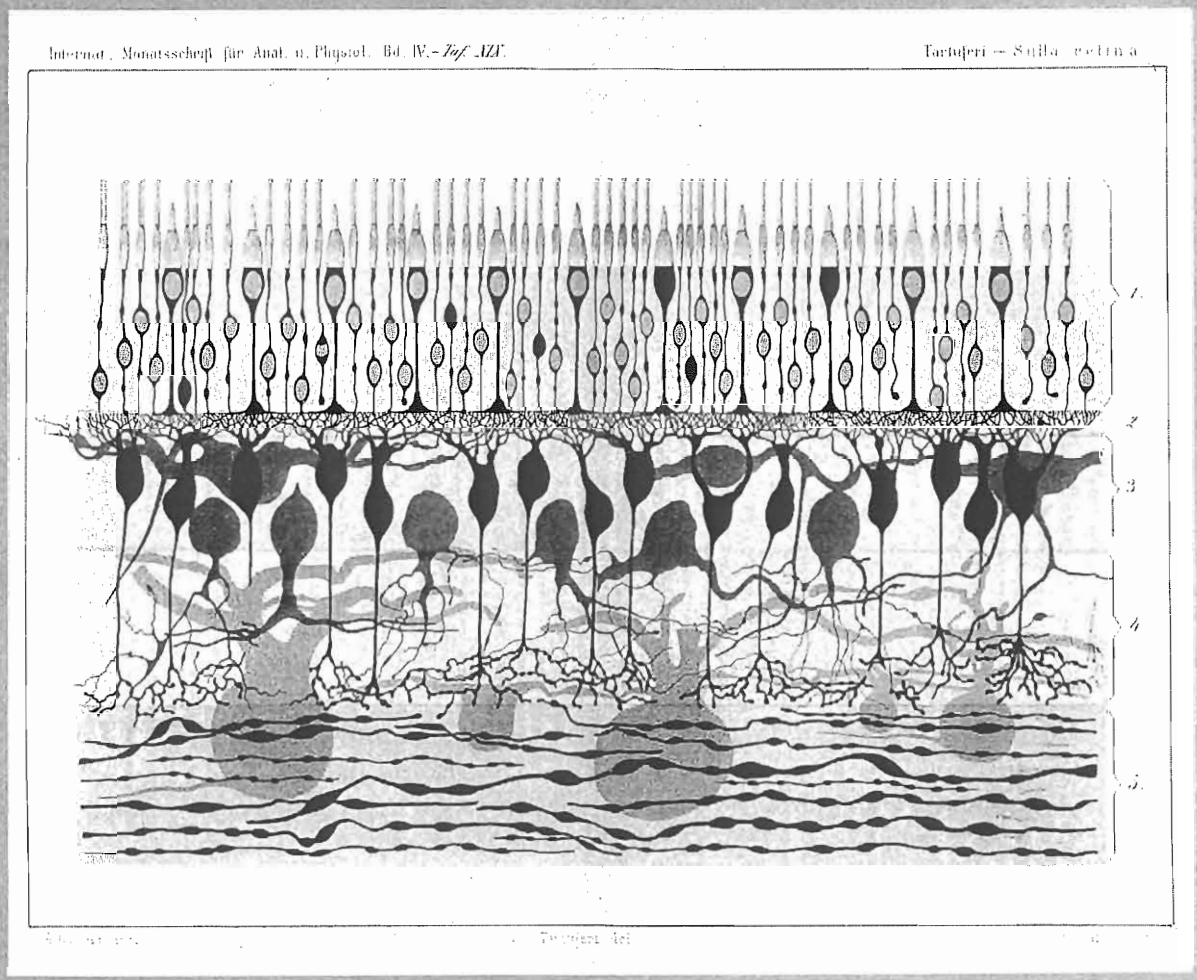
Vallbo ÅB, Olsson KÅ, Westberg KG, Clark FJ. 1984. Microstimulation of single tactile afferents from the human hand. Sensory attributes related to unit type and properties of receptive fields. Brain 107:727–749.

Watson JB. 1930. *Behaviorism*. Chicago: Univ. Chicago Press.

Weinberg S. 1995. Reductionism redux. New York Review of Books. 42:39–42.

Wurtz RH, Goldberg ME, Robinson DL. 1982. Brain mechanisms of visual attention. Sci Am 246(6):124–135.

Parte V


Internat. Monatsschrift für Anat. u. Physiol. Bd. IV. – Taf. XIV.
Tartuferi – Sulla retina
1.
2.
3.
4.
5.

Parte V

Capitolo 21	**La codificazione delle informazioni sensoriali**
Capitolo 22	**Le sensazioni somatiche**
Capitolo 23	**Il tatto**
Capitolo 24	**La percezione del dolore**
Capitolo 25	**Come il cervello costruisce l'immagine visiva**
Capitolo 26	**Analisi delle informazioni visive nella retina**
Capitolo 27	**Le vie visive centrali**
Capitolo 28	**La percezione del movimento, del senso della profondità e delle forme**
Capitolo 29	**La visione dei colori**
Capitolo 30	**La funzione uditiva**
Capitolo 31	**La trasduzione sensoriale nell'orecchio**
Capitolo 32	**I sensi chimici: olfatto e gusto**

PAGINA PRECEDENTE

Disegno schematico di una sezione radiale della retina che ne mostra i diversi strati, pubblicato nel 1887 da Ferruccio Tartuferi. Tartuferi era Professore di Oftalmologia all'Università di Messina e si interessava soprattutto di malattie oculari. Questo studio, "Sull'anatomia della retina" (International Monatsschrift Anatomie Physiologie 4: 421-441), fu pubblicato l'anno prima che venisse dato alle stampe il primo lavoro di Ramón y Cajal sulla retina. Per concessione di Robert Rodirck.

V La percezione

... in una giornata d'inverno, rientrando a casa, mia madre, vedendomi infreddolito, mi propose di prendere, contrariamente alle mie abitudini, un po' di tè. Rifiutai dapprima, e poi, non so perché, mutai d'avviso. Ella mandò a prendere una di quelle focacce pienotte e corte chiamate "maddalenine", che paiono aver avuto per stampo la valva scanalata d'una conchiglia di san Giacomo. Ed ecco, macchinalmente, oppresso dalla giornata grigia e dalla prospettiva d'un triste domani, portai alle labbra un cucchiaino di tè, in cui avevo inzuppato un pezzetto di maddalena. Ma, nel momento stesso che quel sorso misto a briciole di focaccia toccò il mio palato, trasalii, attento a quanto avveniva in me di straordinario. Un piacere delizioso m'aveva invaso, senza nozione della sua causa. M'aveva subito reso indifferenti le vicissitudini della vita, le sue calamità inoffensive, la sua brevità illusoria, nel modo stesso che agisce l'amore, colmandomi d'un'essenza preziosa: o meglio quest'essenza non era in me, era me stesso (*).

Il gusto della focaccia intinta nel tè è una delle più famose evocazioni di esperienze sensoriali che possiamo trovare nella letteratura. La descrizione di Proust della natura cosciente della sensazione e del suo ricordo fornisce importanti indicazioni su alcuni dei temi che affronteremo nei prossimi capitoli. La sua descrizione della forma delle focacce sul vassoio, la sensazione suscitata dalla tazza tenuta con la mano, il calore del tè e i sapori del tè e della focaccia che si mescolano fra di loro ci ricordano che la conoscenza del mondo è mediata dai sensi.

Il processo della percezione comincia a livello di cellule recettrici che sono sensibili ad un particolare tipo di stimolo. La maggior parte delle sensazioni vengono identificate con particolari stimoli. Così, un raggio di luce di breve lunghezza d'onda che colpisce la retina viene percepito come blu e lo zucchero sulla lingua come dolce. La psicofisica si prefigge di stabilire correlazioni quantitative tra le caratteristiche degli stimoli fisici e le sensazioni che essi evocano. Altre importanti informazioni sulle percezioni sono state ottenute mediante lo studio dei vari recettori sensoriali, degli stimoli ai quali sono in grado di rispondere e delle principali vie sensoriali che ritrasmettono informazioni dai recettori alla corteccia cerebrale. Neuroni specifici dei sistemi sensoriali, siano essi recettori periferici o cellule centrali, codificano alcuni particolari attributi delle sensazioni, come la sede dello stimolo e la sua intensità. Altri attributi delle sensazioni vengono codificati dalle caratteristiche dell'attività di altre popolazioni di neuroni sensoriali. Uno dei principali obiettivi che si prefiggono le moderne ricerche di fisiologia sensoriale è quello di determinare in che misura, a livello delle varie vie sensoriali, vengano utilizzati il codice della specificità recettoriale e quello del tipo di attività neuronale. Sappiamo, per esempio, che il gusto dipende in larga misura dalla specificità recettoriale. Al contrario, la capacità di distinguere i diversi suoni dipende soprattutto dal tipo di scarica neuronale.

(*) Proust M. [1913], *La strada di Swann*, trad. Natalia Ginzburg, Mondadori, 1970, p. 46.

Ogni modalità sensoriale è mediata da un sistema neurale diverso ed è importante tener presente che alla percezione contribuiscono tutte le componenti di un sistema sensoriale. I sistemi sensoriali sono costituiti da neuroni che mettono in connessione i recettori periferici con il midollo spinale, il tronco dell'encefalo, il talamo e la corteccia cerebrale. Avvertiamo che uno stimolo tattile è stato applicato alla mano quando un recettore tattile provoca la comparsa di una raffica di potenziali d'azione in una popolazione di fibre afferenti, che a loro volta generano una risposta che si propaga ai nuclei delle colonne dorsali, a quelli del talamo e, in successione, a varie aree della corteccia cerebrale. Si possono far insorgere illusioni sensoriali riferite alla mano, anche se confuse, mediante la stimolazione dell'area corticale di rappresentazione della mano.

In questa parte del libro prenderemo in esame i principi che sono essenziali per poter capire in quale modo le percezioni prendono origine nel cervello. Contrariamente a ciò che si può pensare partendo da un'analisi intuitiva della nostra esperienza personale, le percezioni non sono semplici copie del mondo che ci circonda. Il cervello non è una macchina fotografica che riproduce passivamente il mondo esterno; esso costruisce invece una rappresentazione degli eventi fisici del mondo esterno in base alla sua anatomia funzionale e alle dinamiche molecolari di popolazioni di cellule nervose. Attraverso ciascun sistema sensoriale, dai recettori periferici alla corteccia cerebrale, le informazioni sugli stimoli fisici vengono elaborate a livelli diversi in base a regole computazionali che dipendono dalle proprietà funzionali dei neuroni e dalle connessioni che questi neuroni stabiliscono fra di loro ad ogni livello.

Per esempio, per quanto riguarda il sistema visivo le nostre attuali conoscenze sui meccanismi attraverso i quali i fotorecettori retinici trasducono i fotoni in attività elettrica sono molto approfondite, al pari dei processi retinici che operano l'analisi di questa attività lungo vie disposte in parallelo. Poiché anche le nostre conoscenze sulle vie visive centrali sono, almeno in parte, ben delineate, possiamo ora cominciare a capire in quale modo quest'informazione visiva venga elaborata a livello cellulare nelle stazioni di ritrasmissione di vie disposte in parallelo.

Da queste considerazioni appare chiaro che uno dei principali obiettivi delle neuroscienze cognitive è quello di chiarire in che modo le informazioni che raggiungono la corteccia attraverso vie disposte in parallelo vengano "messe insieme" per formare una percezione cosciente unitaria. In effetti, questo sforzo delle neuroscienze cognitive è alimentato dalla speranza che i progressi nella soluzione del problema del collegamento possano contribuire a fornire le prime risposte agli interrogativi concernenti le basi biologiche dell'attenzione selettiva e, alla fine, della coscienza.

21

La codificazione delle informazioni sensoriali

- **I sistemi sensoriali analizzano quattro attributi dello stimolo che possono essere correlati quantitativamente con le sensazioni**
- **La modalità sensoriale è determinata dall'energia dello stimolo**
  - La modalità viene codificata mediante il codice della linea attivata
  - I recettori trasducono tipi specifici di energia in segnali elettrici
  - Ogni recettore risponde ad una ristretta gamma di energia dello stimolo
- **La distribuzione spaziale dei neuroni sensoriali attivati da uno stimolo contiene informazioni sulla sua sede**
  - Nei sistemi somatosensitivo e visivo la risoluzione spaziale dello stimolo dipende dalle proprietà dei campi recettivi dei neuroni sensoriali
  - I neuroni sensoriali che mediano l'udito, il gusto e l'olfatto presentano un'organizzazione spaziale che dipende dalla gamma di energia degli stimoli che li attivano
- **L'intensità della sensazione è determinata dall'intensità dello stimolo**
  - La percezione dell'intensità degli stimoli è regolata da leggi psicofisiche
  - L'intensità dello stimolo viene codificata dalla frequenza dei potenziali d'azione dei nervi di senso
- **La durata delle sensazioni è determinata in parte dalla velocità di adattamento dei recettori**
- **I sistemi sensoriali hanno un piano organizzativo comune**
  - Le informazioni sensoriali vengono ritrasmesse da popolazioni di neuroni sensoriali che agiscono di concerto
  - I sistemi sensoriali elaborano le informazioni a livello di nuclei di ritrasmissione disposti in serie
  - Gli interneuroni inibitori dei nuclei di ritrasmissione contribuiscono ad accentuare il contrasto fra gli stimoli
- **Una visione d'insieme**

Secondo una prospettiva moderna la sensazione e la percezione costituiscono i punti di partenza per l'analisi scientifica dei processi mentali. Nei primi decenni del secolo diciannovesimo il filosofo francese Auguste Comte sostenne per primo la tesi che lo studio del comportamento sarebbe dovuto diventare una branca delle scienze biologiche e le leggi che governano la mente avrebbero dovuto essere tratte dall'osservazione. Comte diede inizio ad una nuova scuola filosofica, denominata *positivismo*, che fu influenzata dagli empiristi inglesi John Locke, George Berkeley e David Hume, che avevano sostenuto che ogni conoscenza deriva dall'esperienza sensoriale: da ciò che viene visto, udito, toccato, gustato ed odorato. Locke riteneva che, alla nascita, la mente dell'Uomo fosse vuota, come una *tabula rasa* sulla quale l'esperienza lascia le proprie impronte.

> Supponiamo che la Mente sia come un foglio di carta bianco che è privo di caratteri e senza alcuna idea. Da dove le derivano allora le idee? Da dove mai le arriva quell'enorme messe di idee che la sconfinata immaginazione dell'uomo vi ha disegnato seguendo una trama quasi infinita? Da dove le vengono tutti i contenuti della Ragione e della Conoscenza? A questi interrogativi io rispondo con una sola parola, dall'*Esperienza*. Tutta la nostra conoscenza si fonda su di essa; e da essa, in ultima analisi, deriva.

È stata proprio questa concezione empirista che condusse alla nascita della psicologia come disciplina autonoma, distinta dalla filosofia, che in precedenza aveva monopolizzato lo studio della mente dell'Uomo. Perciò, nei primi anni del suo sviluppo la psicologia si indirizzò allo studio sperimentale dei processi mentali e considerò la sensazione come la chiave per accedere alla mente. In quale modo dallo stimolo si arriva all'esperienza soggettiva? Attraverso quale sequenza di eventi fisiologici? Per i fondatori della psicologia sperimentale, Ernst Weber, Gustav Fechner, Hermann Helmholtz e Wilhelm Wundt, sono proprio questi gli interrogativi centrali della psicologia.

 ISBN 88-408-1256-3

Questi studiosi notarono ben presto che sebbene i vari sensi differiscano fra di loro nei meccanismi della ricezione, tutti hanno in comune tre caratteristiche: (1) uno stimolo fisico; (2) una serie di eventi attraverso i quali lo stimolo viene trasformato in impulsi nervosi; e (3) una risposta a questo segnale sotto forma di percezione o di esperienza cosciente della sensazione. Dalle osservazioni di questi studiosi sono derivate le due branche della psicofisica e della fisiologia sensoriale. La psicofisica si interessa delle relazioni tra caratteristiche fisiche dello stimolo ed attributi dell'esperienza sensoriale. La fisiologia sensoriale ha per oggetto lo studio dei processi nervosi innescati dallo stimolo, cioè le modalità di trasduzione dello stimolo a livello dei recettori sensoriali e le caratteristiche della successiva elaborazione da parte del sistema nervoso centrale. Alcuni dei più eccitanti progressi nella comprensione dei meccanismi della percezione sono stati conseguiti fondendo questi due approcci, come è avvenuto, per esempio, in recenti esperimenti condotti nell'Uomo nei quali si è fatto uso della tomografia ad emissioni di positroni (TEP) e della risonanza magnetica funzionale per immagini (RMIf) per analizzare le funzioni del cervello.

Le prime osservazioni di psicofisica e di fisiologia sensoriale misero in evidenza, tuttavia, un elemento di debolezza della concezione empirista. La mente di un neonato non è vuota ed il mondo percettivo non scaturisce, in modo semplicistico, direttamente dall'incontro fortuito con le proprietà fisiche degli oggetti e degli stimoli. Infatti, le percezioni sono qualitativamente diverse dalle proprietà fisiche degli stimoli, in quanto il sistema nervoso estrae semplicemente *certe* informazioni dallo stimolo, ignorando le altre, e poi provvede ad interpretarle nel contesto della struttura intrinseca e dell'esperienza pregressa del cervello. Infatti, noi *riceviamo* onde elettromagnetiche di frequenze diverse, ma le *percepiamo* come colori rosso, blu e verde. Siamo in grado di ricevere onde pressorie da oggetti che vibrano a frequenze diverse, ma sentiamo suoni, parole e musica. Veniamo in contatto con composti chimici sospesi nell'aria o nell'acqua, ma ne facciamo esperienza come odori e sapori.

I colori, i suoni, gli odori e i sapori sono costruzioni mentali create dal cervello al di fuori dell'esperienza sensoriale. Essi non esistono in quanto tali al di fuori del cervello. Possiamo quindi rispondere al vecchio indovinello: un albero che cade produce un suono se non c'è nessuno abbastanza vicino da poterlo udire? Si ha un suono, come è a tutti noto, solo quando le onde di pressione generate dall'albero che cade vengono percepite da un essere vivente.

Sebbene le percezioni delle dimensioni, della forma e del colore degli oggetti derivino interamente dalle caratteristiche della luce che raggiunge la retina, pur non di meno esse corrispondono alle proprietà fisiche degli oggetti. Nella maggior parte dei casi possiamo usare le percezioni per manipolare un oggetto e per stabilire a cosa serve. La percezione, come è facilmente dimostrabile, organizza le proprietà essenziali di un oggetto in modo tale che diventa possibile afferrarlo in modo appropriato.

Riassumendo, le percezioni non sono una registrazione diretta del mondo circostante, ma sono costruzioni interne realizzate secondo limiti innati, imposti dall'organizzazione anatomica del sistema nervoso e dalle sue capacità funzionali. Il filosofo Emanuele Kant ha denominato queste proprietà intrinseche del sistema nervoso centrale *categorie innate*. Secondo la concezione di Kant, la mente non riceve passivamente le impressioni dei sensi, come ipotizzavano gli empiristi, ma si conforma a particolari condizioni preesistenti, come lo spazio, il tempo e la causalità, che esistono *indipendentemente* dagli stimoli fisici provenienti dal mondo esterno. Perciò, secondo Kant la conoscenza si fonda non solo sull'esperienza sensoriale, ma anche sulle proprietà del sistema nervoso centrale che organizzano l'esperienza sensoriale.

Come vedremo in seguito, il confronto dialettico fra l'idealismo di Kant e il positivismo empirico di Comte continua ancora adesso ad influenzare le ricerche sulla percezione. La concezione kantiana delle categorie innate ha influenzato lo sviluppo della *psicologia della forma* o *della Gestalt*, secondo la quale certe proprietà della percezione derivano dalla capacità innata del cervello di ordinare le sensazioni semplici secondo modalità particolari. A sua volta, il positivismo ha influenzato la *psicologia comportamentista*, che ha focalizzato la propria attenzione sulle componenti obiettivabili del comportamento, cioè le caratteristiche della risposta motoria del soggetto alle proprietà fisiche dello stimolo.

In questo capitolo prenderemo in esame, per grandi linee, il modo in cui uno stimolo agisce sul nostro corpo ed in quale modo la sensazione produce la consapevolezza degli eventi del mondo che ci circonda. Specificatamente, analizzeremo i meccanismi di trasduzione dei recettori sensoriali e quelli di codificazione delle informazioni sensoriali in segnali nervosi. Mentre nei capitoli successivi prenderemo in esame in modo dettagliato i singoli meccanismi di codificazione per il tatto, il dolore, la vista, l'udito, il senso dell'equilibrio, il gusto e l'olfatto, in questo capitolo concentreremo il nostro interesse sui principi organizzativi comuni a tutti i sistemi sensoriali. Di fatto, appare sorprendente il fatto che i sistemi sensoriali, non solo nell'Uomo, ma anche negli altri animali, facciano uso degli stessi principi di base nell'elaborazione delle informazioni. Il grado in cui queste caratteristiche si sono conservate nel corso dell'evoluzione non finisce mai di stupire.

I sistemi sensoriali analizzano quattro attributi dello stimolo che possono essere correlati quantitativamente con le sensazioni

L'approccio moderno allo studio delle sensazioni ebbe inizio nel secolo diciannovesimo con le pionieristiche ricerche di psicofisica delle sensazioni di Weber e Fechner.

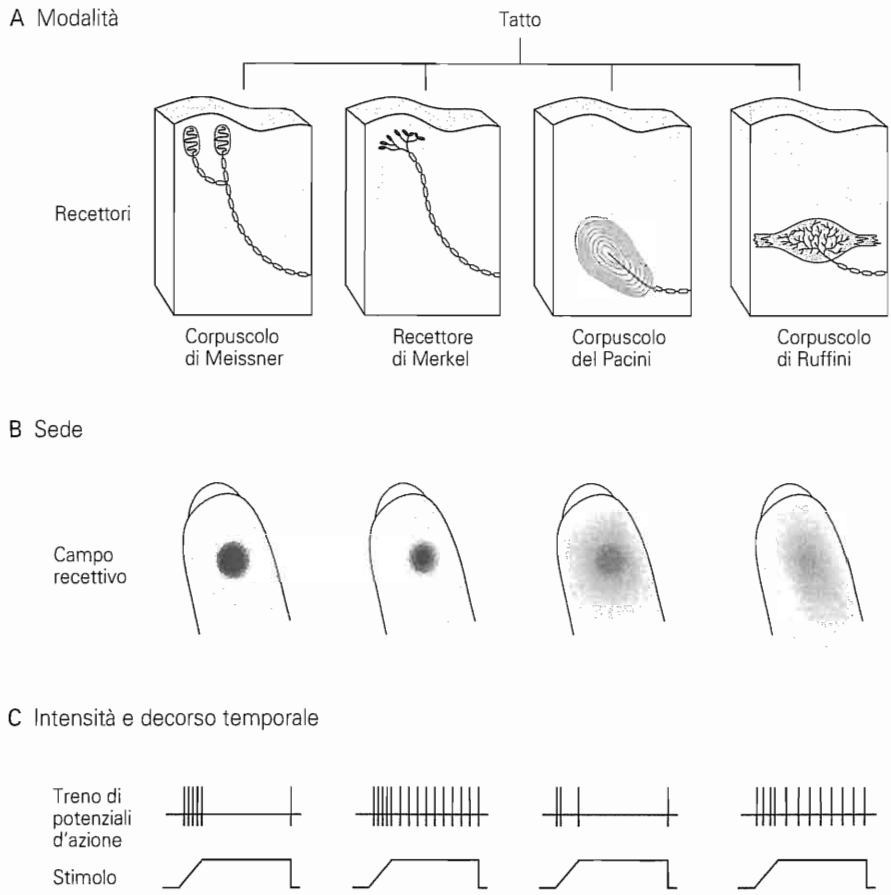


Figura 21.1 I sistemi sensoriali codificano quattro attributi elementari degli stimoli che sono presenti nelle sensazioni e cioè la modalità, la sede, l'intensità ed il decorso temporale. I quattro attributi delle sensazioni sono illustrati in questa figura per la modalità somatosensitiva del tatto.
A. Nella mano dell'Uomo le submodalità del tatto sono rilevate da quattro tipi di meccanocettori. L'attivazione di tipi diversi di recettori evoca sensazioni tattili specifiche. La scarica di tutti e quattro i tipi di recettori produce la sensazione di contatto con un oggetto. L'attivazione selettiva dei recettori di Merkel e dei corpuscoli di Ruffini produce sensazioni di pressione costante sulla cute sovrastante i recettori. Quando scaricano in modo analogo solo i corpuscoli di Meissner e del Pacini, si producono sensazioni di vibrazione.
B. La sede ed altre proprietà spaziali dello stimolo sono codificate dalla distribuzione spaziale della popolazione dei recettori attivati. Ogni recettore genera potenziali d'azione solo quando la cute che si trova in prossimità delle sue terminazioni nervose viene toccata, cioè quando uno stimolo cade all'interno del suo *campo recettivo* (v. Figura 21.5). I campi recettivi dei meccanocettori, indicati come aree grigie a livello della punta del dito, differiscono per le dimensioni e per le caratteristiche di risposta alla stimolazione tattile. I recettori di Merkel ed i corpuscoli di Meissner sono i recettori che contribuiscono maggiormente alla capacità di localizzare con precisione gli stimoli perché hanno i campi recettivi più piccoli e, inoltre, perché sono i recettori più sensibili agli stimoli pressori applicati con piccoli specilli.
C. L'intensità dello stimolo viene segnalata dalla frequenza di scarica dei singoli recettori e la durata dal decorso temporale della loro scarica. Il treno di potenziali d'azione disegnato al di sotto di ciascun dito si riferisce ai potenziali d'azione evocati da uno stimolo pressorio applicato con un piccolo specillo al centro del campo recettivo.
Due dei quattro recettori riportati in figura, i corpuscoli di Meissner e del Pacini, si adattano rapidamente alla stimolazione stazionaria, mentre gli altri due si adattano lentamente (v. Figura 21.8).

Essi scoprirono che, nonostante la diversità delle sensazioni che generano, tutti i sistemi sensoriali, quando vengono stimolati, ritrasmettono segnali concernenti quattro attributi di base delle informazioni inerenti lo stimolo, e cioè la modalità, la sede, l'intensità ed il decorso temporale. Nel loro complesso, questi quattro attributi dello stimolo compongono la sensazione. Il fatto che tutti i sistemi sensoriali trasmettano lo stesso tipo di informazioni può essere una delle ragioni che spiegano perché essi abbiano un'organizzazione simile.

I quattro attributi dell'esperienza sensoriale sono codificati da sottogruppi specifici di neuroni del sistema nervoso centrale. La *modalità* definisce una classe generale di stimoli sulla base del tipo di energia che gli stimoli trasmettono (Figura 21.1). I recettori, insieme alle vie centrali con le quali sono connessi ed alle aree cerebrali alle quali proiettano, compongono i sistemi sensoriali e l'attività nervosa a livello di ciascun sistema genera tipi specifici di sensazioni, quali il tatto, il gusto, la visione e l'udito.

La *sede* dello stimolo è rappresentata dall'insieme dei recettori di un sistema sensoriale che vengono attivati. All'interno di ogni organo di senso i recettori sono distribuiti in modo topografico, per cui la loro attività segnala non solo la modalità dello stimolo ma anche la sua posizione nello spazio e le sue dimensioni. Poiché uno stimolo attiva simultaneamente molti recettori, la distribuzione della popolazione attiva fornisce al sistema nervoso centrale importanti informazioni inerenti la sensazione.

 ISBN 88-408-1256-3

Tabella 21.1 Sistemi e modalità sensoriali

Sistema sensoriale	Modalità	Energia dello stimolo	Classe di recettori[1]	Tipo di recettore[2]
Visivo	Visione	Luce	Fotorecettori	Bastoncelli, coni
Uditivo	Udito	Suono	Meccanocettori	Cellule ciliate (cocleari)
Vestibolare	Senso dell'equilibrio	Gravità	Meccanocettori	Cellule ciliate (del labirinto vestibolare)
Somatosensitivo	Sensazioni somatiche:			Neuroni dei gangli delle radici dorsali
	Tatto	Pressione	Meccanocettori	Meccanocettori cutanei
	Propriocezione	Cambiamento degli angoli articolari	Meccanocettori	Recettori muscolari ed articolari
	Senso termico	Termica	Termocettori	Recettori per il freddo e per il caldo
	Dolore	Chimica, termica o meccanica	Chemocettori, termocettori o meccanocettori	Nocicettori polimodali, termici e meccanici
	Prurito	Chimica	Chemocettori	Nocicettori chimici
Gustativo	Gusto	Chimica	Chemocettori	Bottoni gustativi
Olfattivo	Olfatto	Chimica	Chemocettori	Neuroni sensoriali olfattivi

1. V. Figure 21.2 e 21.3.
2. I vari tipi di recettori sono ulteriormente suddivisibili e costituiscono la base cellulare delle varie submodalità. Queste ulteriori suddivisioni sono riportate nei capitoli relativi ai singoli sistemi sensoriali.

L'*intensità* dello stimolo viene segnalata dall'ampiezza della risposta di ogni recettore, che è in rapporto con l'ammontare complessivo dell'energia dello stimolo liberata a livello del recettore stesso. Il *decorso temporale* dello stimolo viene definito dall'inizio e dalla fine della risposta del recettore e dipende dalla velocità con cui l'energia dello stimolo comincia ad essere efficace e cessa di esserlo a livello del recettore. Perciò, sia l'intensità che il decorso temporale dello stimolo sono rappresentati dalle proprietà di scarica dei neuroni sensoriali attivati.

La modalità sensoriale è determinata dall'energia dello stimolo

Sono state identificate, sin dai tempi antichi, cinque principali modalità sensoriali: la visione, l'udito, il tatto, il gusto e l'olfatto. Oltre a questi sensi classici, prenderemo in esame anche i sensi somatici del dolore, della temperatura, del prurito e della propriocezione (postura e movimento dei segmenti corporei) ed il senso vestibolare dell'equilibrio (la posizione del corpo all'interno del campo gravitazionale).

Un primo contributo alla identificazione delle basi nervose della sensazione è stato dato nel 1826, quando Johannes Müller formulò la nota "legge delle energie specifiche delle sensazioni", secondo la quale la modalità è una proprietà delle fibre nervose sensoriali. Ogni fibra nervosa viene attivata da un certo tipo di stimolo e stabilisce connessioni specifiche con le formazioni del sistema nervoso centrale la cui attività dà origine a sensazioni specifiche. Perciò, La legge delle energie specifiche delle sensazioni di Müller ha messo in luce il meccanismo più importante per la codificazione nervosa della modalità dello stimolo.

La modalità viene codificata mediante il codice della linea attivata

In ogni sistema sensoriale il contatto iniziale con il mondo esterno avviene per il tramite di strutture nervose specializzate dette *recettori sensoriali*. Il recettore sensoriale è la prima cellula di ogni via sensoriale e trasforma l'energia dello stimolo in energia elettrica, e perciò costituisce un meccanismo di segnalazione comune a tutti i sistemi sensoriali. Il segnale elettrico generato dal recettore viene detto *potenziale di recettore*. La sua ampiezza e la sua durata dipendono dall'intensità e dal decorso temporale dello stimolo applicato. Il processo attraverso il quale l'energia specifica dello stimolo viene convertita in segnale elettrico viene detto *trasduzione dello stimolo*.

I recettori sono morfologicamente specializzati per trasdurre specifiche forme di energia. Ogni recettore possiede una regione anatomica specializzata a livello della quale avviene la trasduzione dello stimolo. La maggior parte dei recettori è specificatamente selettiva per una sola forma di energia, una proprietà, questa, denominata *specificità del recettore*. Lo stimolo in grado di attivare un particolare recettore al più basso livello di energia è stato denominato da Charles Sherrington *stimolo adeguato*.

La specificità della risposta dei recettori sta alla base del *codice della linea attivata*, che è il più importante meccanismo di codificazione della modalità sensoriale. Il fatto che un recettore sia selettivo per un particolare tipo di energia dello stimolo implica che la fibra di quel recettore funziona come una linea di comunicazione specifica per una certa modalità: l'attività della fibra convoglia necessariamente informazioni circa un particolare tipo di stimolo. L'eccitamento di un particolare neurone sensoriale, sia in modo naturale che in modo artificiale me-

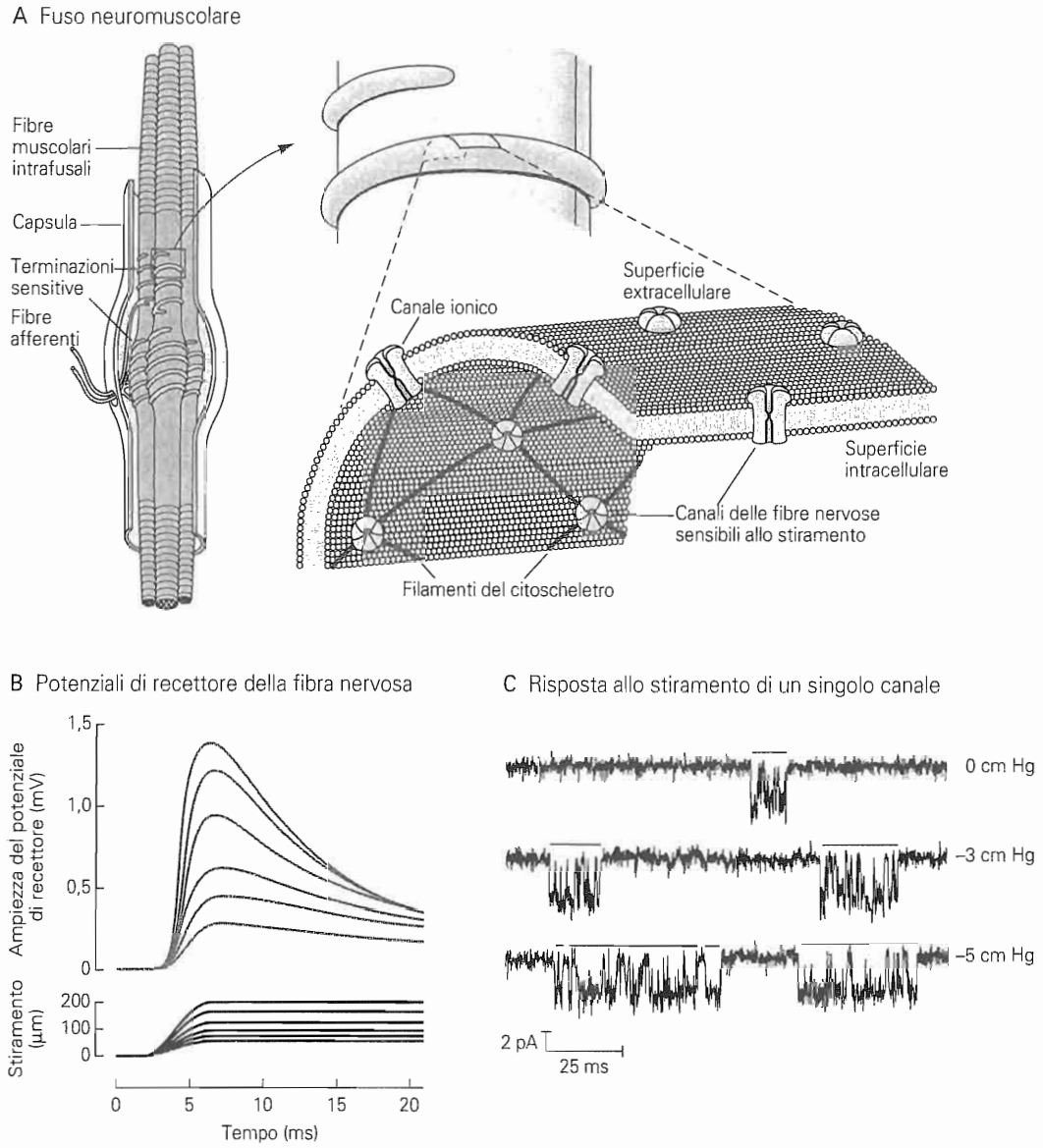


Figura 21.2 I meccanocettori vengono depolarizzati dalla deformazione della membrana cellulare e la depolarizzazione così indotta è proporzionale all'intensità dello stimolo.
A. Il fuso neuromuscolare del muscolo scheletrico media la propriocezione degli arti. Questo recettore codifica la lunghezza del muscolo e la sua velocità di stiramento. Esso è composto da un fascetto di fibre muscolari intrafusali specializzate circondate da una capsula. Le sue terminazioni nervose rispondono allo stiramento delle fibre muscolari. Canali ionici sensibili allo stiramento della membrana della fibra nervosa sono ancorati al citoscheletro dalla proteina spettrina. La deformazione meccanica della membrana apre questi canali, che sono sensibili ai cationi. L'ingresso di Na^+ e forse anche di Ca^{2+} depolarizza la terminazione nervosa e genera pertanto il potenziale di recettore. (Modificata, da Sachs, 1990.)
B. Risposta di un fuso neuromuscolare isolato allo stiramento. I tracciati in alto riproducono i potenziali di recettore depolarizzanti registrati dalla fibra nervosa quando il fuso veniva stirato a lunghezze diverse. I tracciati in basso riportano l'ampiezza e la velocità dello stiramento. I potenziali d'azione della fibra nervosa sono stati bloccati mediante tetrodotossina per poter analizzare isolatamente i potenziali di recettore. La depolarizzazione iniziale del fuso neuromuscolare in risposta alla variazione di lunghezza del muscolo (risposta dinamica) è proporzionale sia alla velocità che all'ampiezza dello stiramento. Quando lo stiramento viene mantenuto costante, il potenziale di recettore diminuisce raggiungendo un livello proporzionale solo all'entità dello stiramento (risposta statica). (Modificata, da Ottoson e Shepherd, 1971.)
C. Registrazioni, ottenute con la tecnica del patch clamp, della corrente passante attraverso un singolo canale di miocita. Lo stimolo pressorio è applicato alla membrana cellulare del recettore mediante suzione. A riposo (tracciato in alto), il canale sensibile allo stiramento si apre sporadicamente per brevi intervalli temporali e genera una corrente depolarizzante transitoria. Quando la pressione sulla membrana aumenta (tracciati in basso), il canale si apre più frequentemente e resta aperto per intervalli temporali più lunghi (come si può apprezzare dalla lunghezza delle barrette disegnate al di sopra dei tracciati). L'apertura del canale aumenta la conduttanza della membrana ai cationi. L'aumento della probabilità di apertura dei canali e del tempo durante il quale essi rimangono aperti producono depolarizzazioni più ampie e di maggiore durata. (Modificata, da Sachs, 1990.)

diante stimolazione elettrica diretta, produce la medesima sensazione. Per esempio, la stimolazione elettrica del nervo acustico può essere utilizzata per segnalare toni di diversa frequenza nei pazienti con sordità dovuta a lesione dei recettori dell'orecchio interno.

Almeno nei primi stadi di analisi dell'informazione ogni classe di recettori sensoriali stabilisce connessioni con particolari formazioni del sistema nervoso centrale. Perciò, noi abbiamo la sensazione di vedere o di toccare qualcosa in quanto viene attivata una specifica formazio-

 ISBN 88-408-1256-3

ne del sistema nervoso centrale. La modalità è quindi rappresentata da un insieme di neuroni connessi con una classe particolare di recettori. Quest'insieme di neuroni costituisce un *sistema sensoriale*, come il sistema somatosensitivo, il sistema visivo, il sistema uditivo, il sistema vestibolare, il sistema olfattivo ed il sistema gustativo.

I recettori trasducono tipi specifici di energia in segnali elettrici

L'Uomo possiede quattro classi di recettori, ciascuna delle quali è sensibile principalmente ad una sola forma di energia dello stimolo: meccanica, chimica, termica od elettromagnetica (Tabella 21.1). I meccanocettori del sistema somatosensitivo mediano il senso del tatto, le sensazioni propriocettive (stiramento e contrazione dei muscoli) ed il senso di posizione delle articolazioni, mentre i meccanocettori dell'orecchio interno mediano l'udito ed il senso di equilibrio. I chemocettori sono implicati nel senso di dolore, prurito, gusto ed olfatto. I termocettori della cute rilevano la temperatura corporea e quella dell'aria dell'ambiente e degli oggetti con i quali veniamo in contatto. L'Uomo possiede un solo tipo di recettore sensibile all'energia elettromagnetica: i fotorecettori della retina.

I meccanismi di trasduzione dell'energia degli stimoli in potenziali di recettore sono diversi a seconda del tipo di stimolo fisico. I meccanocettori rilevano la deformazione fisica del tessuto nel quale si trovano. La pressione meccanica, come la pressione sulla cute o lo stiramento dei muscoli, viene trasdotta in energia elettrica a seguito dell'impatto fisico dello stimolo su canali ionici di membrana che sono ancorati al citoscheletro (Figura 21.2A). La stimolazione meccanica deforma il recettore di membrana e, di conseguenza, apre i canali sensibili allo stiramento ed aumenta la conduttanza a specie ioniche che depolarizzano il recettore (Figura 21.2B). Perciò il potenziale di recettore depolarizzante è simile, nel suo meccanismo, al potenziale postsinaptico eccitatorio (v. Capitolo 10). L'ampiezza del potenziale di recettore è proporzionale all'intensità dello stimolo; infatti, un'intensa pressione, aprendo un maggior numero di canali per un tempo più lungo, produce una depolarizzazione di maggiore ampiezza di quella prodotta da una debole pressione. La rimozione dello stimolo elimina la deformazione meccanica sulla membrana del recettore e determina la chiusura dei canali sensibili allo stiramento.

I meccanocettori dell'orecchio interno presentano selettività direzionale nelle loro risposte alla stimolazione meccanica. Questi recettori rispondono al piegamento delle ciglia sensoriali presenti a livello della loro membrana apicale. Quando le ciglia sensoriali vengono deflesse in una direzione ad opera di un suono di particolare frequenza, la cellula recettoriale si depolarizza, mentre la deflessione delle ciglia in direzione opposta iperpolarizza la cellula recettoriale (Capitolo 31).

I potenziali di recettore dei chemocettori e dei fotorecettori sono prodotti da secondi messaggeri intracellulari che vengono attivati quando l'agente dello stimolo si unisce a recettori di membrana accoppiati a proteine G (Figura 21.3). I secondi messaggeri generano modificazioni della conduttanza ionica sia nel punto stimolato che in siti remoti. Di norma i chemocettori rispondono al ligando appropriato con un potenziale depolarizzante. Al contrario, i fotorecettori rispondono alla luce con una iperpolarizzazione. Come abbiamo visto nel Capitolo 13, il grande vantaggio dei meccanismi di secondo messaggero è dato dal fatto che il segnale sensoriale viene amplificato. Pochi quanti di luce in grado di attivare il fotopigmento o poche molecole odoranti in grado di legarsi ai siti recettivi dei neuroni olfattivi possono modificare la conduttanza di molti canali ionici della cellula recettoriale.

Ogni recettore risponde ad una ristretta gamma di energia dello stimolo

Ciascuna delle principali modalità presenta diverse qualità costituenti o *submodalità*. Per esempio, siamo in grado di distinguere il gusto di dolce, acido, salato ed amaro; gli oggetti che vediamo differiscono per il colore, la forma ed il movimento; e con il tatto distinguiamo le qualità relative alla temperatura, alle caratteristiche della superficie ed alla rigidità degli oggetti. Le submodalità esistono in quanto ogni classe di recettori, i chemocettori, i meccanocettori, i termocettori ed i fotorecettori, non è omogenea, ma contiene diversi tipi di recettori specializzati che rispondono ad una gamma ristretta dell'energia dello stimolo.

Il recettore si comporta come un filtro per una gamma ristretta di energia o *larghezza di banda*. Per esempio, i singoli fotorecettori non sono sensibili a tutte le lunghezze d'onda della luce, ma solo ad una piccola parte dello spettro visibile. In tal caso si dice che i recettori sono sintonizzati con uno stimolo adeguato, che è l'unico stimolo che attiva un recettore a bassi livelli energetici. Di conseguenza, è possibile costruire, sulla base di esperimenti fisiologici, una curva di sintonizzazione per ogni recettore. Mediante le curve di sintonizzazione è possibile determinare la gamma di energia alla quale il recettore è sensibile, inclusa la gamma elettiva di energia dello stimolo nell'ambito della quale viene attivato dagli stimoli di minore ampiezza. Per valori più elevati o più bassi di energia l'intensità dello stimolo dev'essere sostanzialmente aumentata per ottenere l'eccitamento del recettore (Figura 21.4).

In condizioni normali ogni neurone sensoriale è sensibile principalmente ad un solo tipo di energia. Tuttavia, la sensibilità di una fibra nervosa sensoriale ad un particolare tipo di stimolo non è assoluta. Infatti, se uno stimolo è sufficientemente intenso, può attivare diversi tipi di fibre nervose. Per esempio, la retina è relativamente insensibile alla stimolazione meccanica, mentre è molto sensibile alla luce. Ciò nonostante, i fotorecettori rispondono ad un soffio d'aria diretto nell'occhio generando la sensazione di un lampo di luce (detto fosfene). Lo stimolo meccanico produce un'immagine visiva perché il recettore è connes-

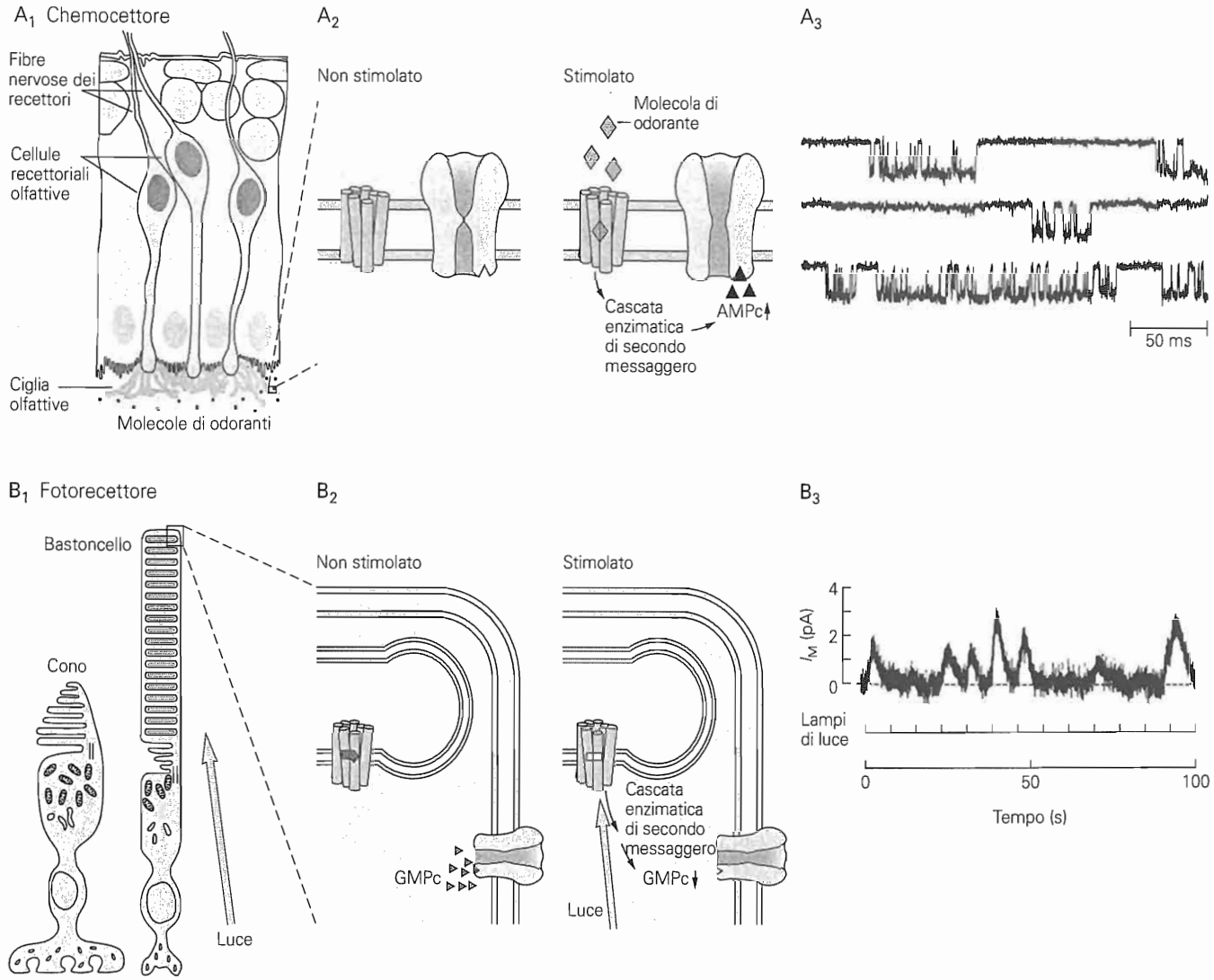


Figura 21.3 La trasduzione dell'energia dello stimolo in attività nervosa nei chemocettori e nei fotorecettori avviene per il tramite di secondi messaggeri. (Modificata, da Shepherd, 1994.)
A. 1. La cellula ciliata olfattiva è il chemocettore che media il senso dell'olfatto. Le ciglia olfattive, che si trovano sulla superficie della mucosa, si legano a particolari molecole di odoranti e ed a seguito di questo legame si ha la depolarizzazione della fibra sensitiva per il tramite di un sistema di secondo messaggero. La frequenza di scarica della fibra nervosa segnala la concentrazione dell'odorante nell'aria inspirata. 2. La trasduzione chemoelettrica si verifica a seguito del legame di un odorante appropriato con una proteina recettrice disposta sulla membrana cellulare, che attiva proteine G del recettore. L'apertura dei canali e la conseguente depolarizzazione dei recettori olfattivi e di alcuni tipi di recettori gustativi sono mediate da un secondo messaggero (AMPc), che viene attivato da una proteina G. 3. Correnti di recettore evocate da un odorante appropriato. (Riprodotta per concessione di Maue e Dionne, 1987.)
B. 1. I bastoncelli e i coni sono i fotorecettori della retina. Il segmento esterno di entrambi i tipi di recettori contiene il fotopigmento, che modifica la propria configurazione quando assorbe luce. 2. La stimolazione del cromoforo ad opera della luce riduce la concentrazione di GMPc a livello del citoplasma e ciò provoca l'iperpolarizzazione del fotorecettore, per la chiusura di canali cationici, e la conseguente diminuzione della liberazione di neurotrasmettitore a livello delle terminazioni del recettore, che si trovano nel suo segmento esterno. 3. Correnti di recettore evocate da lampi di luce. (Riprodotta per concessione di Baylor e collaboratori, 1979.)

so ai centri visivi del sistema nervoso centrale e questo esempio documenta il principio secondo il quale ogni via sensoriale è implicata in una specifica modalità.

La distribuzione spaziale dei neuroni sensoriali attivati da uno stimolo contiene informazioni sulla sua sede

All'interno di un organo di senso la disposizione spaziale dei recettori attivati da uno stimolo contiene importanti informazioni sulle caratteristiche dello stimolo stesso. Nelle modalità della sensibilità somatica e della visione la distribuzione spaziale dei recettori contiene informazioni circa la sede di uno stimolo sul corpo o nel mondo esterno. In queste modalità la consapevolezza spaziale comprende tre diverse capacità percettive: (1) la capacità di localizzare la sede di stimolazione sul corpo o la fonte dello stimolo nello spazio, (2) la capacità di valutare le dimensioni e la forma degli oggetti e (3) la capacità di rilevare i fini dettagli dello stimolo o dell'ambiente. Queste capacità spaziali si fondano sulla struttura del campo re-

 ISBN 88-408-1256-3

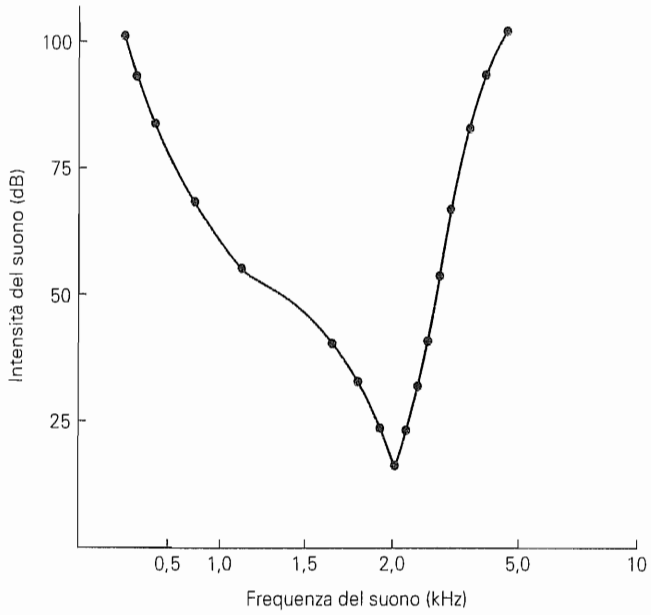


Figura 21.4 Le curve di sintonizzazione dei recettori sensoriali permettono di determinare l'intensità minima dello stimolo necessaria per attivarli, all'interno della gamma di energia specifica dello stimolo. Ogni neurone sensoriale risponde in modo ottimale ad ambiti ristretti di intensità di un solo tipo di energia. La curva riportata in figura è quella relativa a un recettore uditivo che presenta massima sensibilità per suoni di 2 kHz. Per frequenze di stimolazione più alte e più basse sono necessari stimoli più intensi per provocare una risposta del recettore. La curva di sintonizzazione documenta anche la gamma di energia dello stimolo che può eccitare il recettore ad una particolare intensità di stimolazione. Nell'esempio della figura si può osservare che, quando viene aumentato il livello sonoro, il recettore risponde ad una gamma più vasta di frequenze acustiche. Tuttavia, il recettore dà risposte più ampie quando viene stimolato alla frequenza ottimale che non ad altre frequenze. La capacità del recettore di fornire risposte graduate all'interno dell'ambito delle energie alle quali è sensibile costituisce un meccanismo attraverso il quale i neuroni sensoriali segnalano il particolare tipo di energia dello stimolo che viene applicato. Nel sistema uditivo i recettori di parti diverse dell'epitelio sensoriale sono sintonizzati per frequenze diverse dei suoni. L'ampiezza relativa della risposta di questi recettori a toni puri segnala la frequenza del suono.

cettivo di ciascun neurone sensoriale, che è quell'area della superficie recettiva a livello della quale la stimolazione eccita la cellula. La posizione del campo recettivo è un fattore importante per la percezione della sede dello stimolo sul corpo.

Nei sistemi somatosensitivo e visivo la risoluzione spaziale dello stimolo dipende dalle proprietà dei campi recettivi dei neuroni sensoriali

Il campo recettivo di un neurone sensoriale che media sensazioni somatiche o visive assegna all'informazione sensoriale trasmessa da questo neurone una specifica valenza topografica. Per esempio, il campo recettivo di un meccanocettore per il tatto è la regione della cute direttamente innervata dalle terminazioni della cellula recettoriale e perciò comprende tutta l'area cutanea attraverso la quale uno stimolo tattile può essere trasmesso fino alle terminazioni nervose (Figura 21.5). Il campo recettivo di un fotorecettore della retina è la regione del campo visivo proiettata dal cristallino sulla regione retinica nella quale è localizzato il fotorecettore.

Ogni recettore risponde solo a stimoli applicati all'interno del suo campo recettivo. Uno stimolo che agisce su un'area più grande del campo recettivo di un recettore attiva anche i recettori adiacenti. Le dimensioni di uno stimolo perciò influenzano il numero complessivo di recettori che vengono stimolati. Un oggetto di grandi dimensioni, come un pallone da pallacanestro, tenuto con entrambe le mani entrerà in contatto ed attiverà un numero di recettori maggiore di quello attivato da una matita tenuta fra il pollice e l'indice.

La densità di recettori a livello di una regione del corpo determina in quale misura il sistema sensoriale è in grado di risolvere i dettagli degli stimoli applicati in questa regione. Una elevata densità all'interno della popolazione di recettori presenti in una regione periferica consente una più fine risoluzione spaziale dei dettagli degli stimoli perché i recettori possiedono campi recettivi più piccoli (Figura 21.6). Tuttavia, la risoluzione spaziale di un sistema sensoriale non è uniforme per tutta l'estensione della superficie recettiva. Per esempio, la discriminazione spaziale è molto elevata a livello della punta delle dita e della parte centrale della retina (o *fovea*), dove i recettori sensoriali sono molto numerosi ed i campi recettivi sono piccoli. In altre regioni, come il tronco o le zone periferiche della retina, la risoluzione spaziale che sono in grado di codificare le singole fibre nervose è meno dettagliata in quanto i recettori presenti a livello di queste aree sono meno numerosi e perciò hanno campi recettivi di maggiori dimensioni. Queste differenze nella densità dei recettori si ripercuotono, a livello del sistema nervoso centrale, nelle mappe del corpo prodotte dalla disposizione topografica delle afferenze. In ogni mappa le rappresentazioni delle regioni del corpo più densamente innervate occupano aree di maggiori dimensioni, mentre quelle delle regioni meno innervate occupano aree più piccole per il minor numero di afferenze che raggiungono il sistema nervoso centrale.

I neuroni sensoriali che mediano l'udito, il gusto e l'olfatto presentano un'organizzazione spaziale che dipende dalla gamma di energia degli stimoli che li attivano

Per l'udito ed i sensi chimici (gusto ed olfatto) la distribuzione spaziale dei recettori è in rapporto con la gamma di energie che queste modalità codificano. Per esempio, la disposizione dei recettori acustici è in relazione con la frequenza dei suoni cui sono sensibili i recettori. I recettori di una particolare regione vibrano più energicamente quando vengono stimolati da suoni di particolare frequenza: i recettori sensibili alle frequenze elevate sono

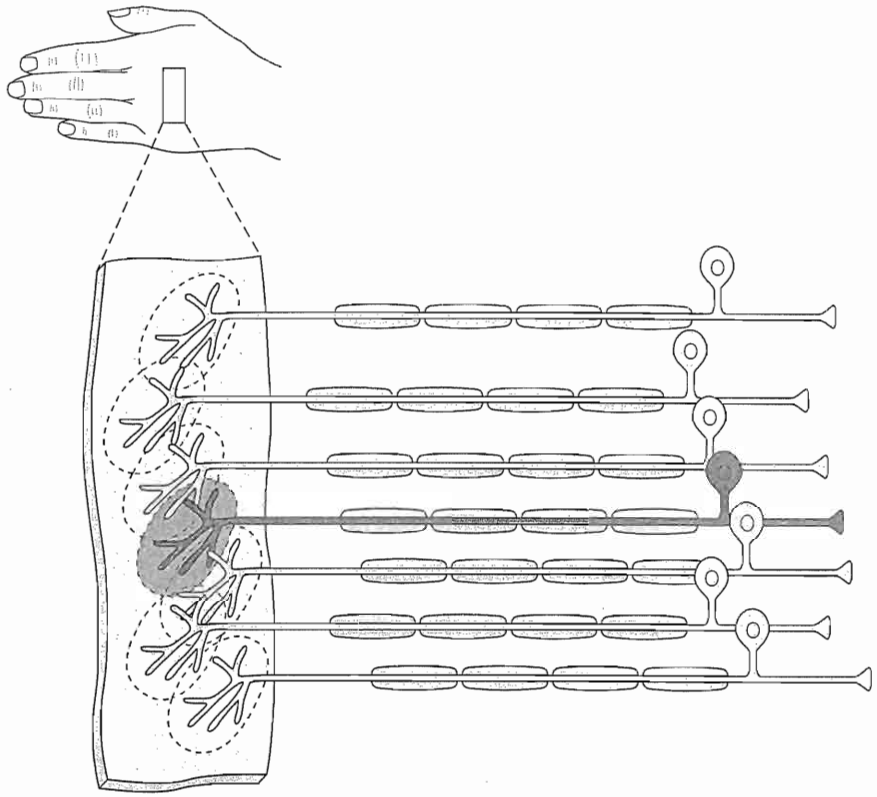


Figura 21.5 Basi strutturali del campo recettivo dei recettori che mediano il senso del tatto. Il campo recettivo di un neurone sensibile al tatto comprende l'apparato di trasduzione sensoriale delle terminazioni nervose e l'area cutanea nella quale sono localizzate le terminazioni stesse. In un lembo di cute si trovano i campi recettivi di numerose fibre nervose sensoriali, parzialmente sovrapposti fra di loro. Quando questo lembo cutaneo viene stimolato, a livello del nodo di Ranvier più vicino alle terminazioni nervose situate in quello stesso lembo di cute insorge una scarica di potenziali d'azione, che viene ritrasmessa al di là del soma cellulare, localizzato in un ganglio delle radici dorsali, fino alle terminazioni sinaptiche del neurone, situate nel midollo spinale o nel bulbo.

disposti a livello della base della coclea e quelli sensibili alla frequenze basse a livello dell'apice. Perciò, l'organizzazione della superficie recettoriale dell'orecchio interno rappresenta la gamma dei suoni, piuttosto che la sede dei suoni nella spazio.

Nel caso del gusto e dell'olfatto, i recettori che possiedono specifiche sensibilità chimiche sono situati in parti diverse della superficie recettoriale della lingua e delle cavità nasali. Per esempio, regioni specifiche della lingua contengono recettori sensibili ai sali, agli zuccheri, agli acidi, alle basi ed alle proteine. Cibi diversi eccitano combinazioni specifiche di questi recettori ed evocano gusti caratteristici. La distribuzione spaziale dell'attività all'interno della popolazione di recettori consente al sistema nervoso centrale di distinguere il gusto del salato da quello del dolce o dell'amaro.

L'intensità della sensazione è determinata dall'intensità dello stimolo

Storicamente, i primi studi scientifici sui processi mentali si sono indirizzati non tanto sulle percezioni soggettive della qualità degli stimoli come il colore o il gusto, ma piuttosto su fenomeni che potevano essere accuratamente *misurati* come le dimensioni, la forma, l'intensità, la velocità ed il decorso temporale degli stimoli. La psicofisica fece il suo esordio con lo studio sistematico dell'intensità delle sensazioni prodotte da stimoli di intensità nota. L'intensità degli stimoli naturali ha un grande ambito di variazione. Per esempio, possiamo udire una gamma di suoni che può andare da un bisbiglio ad un grido acutissimo. L'intensità della sensazione dipende dall'intensità dello stimolo. La capacità dei sistemi sensoriali di estrarre informazioni circa l'intensità dello stimolo è importante per due ragioni: (1) per distinguere stimoli che differiscono fra di loro solo per l'intensità (e non anche per modalità o per sede) e (2) per valutare l'intensità degli stimoli.

La percezione dell'intensità degli stimoli è regolata da leggi psicofisiche

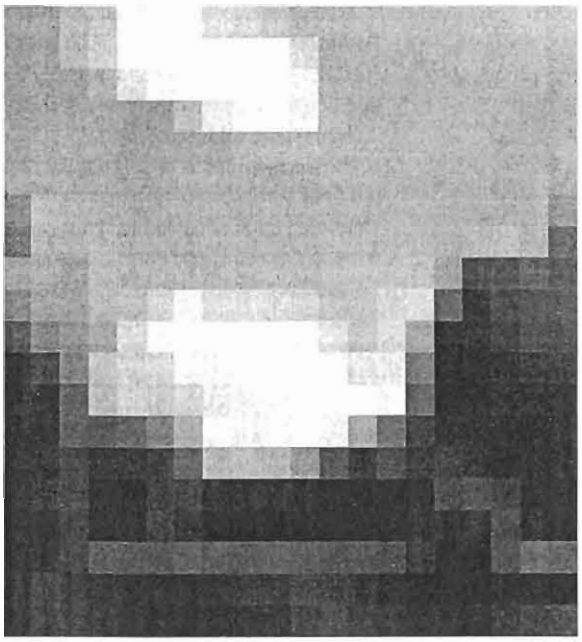
I primi studiosi di psicofisica, Weber, Fechner, Helmholz e von Frey, misero a punto semplici paradigmi sperimentali per studiare in che modo vengono distinti due stimoli di intensità diversa. Questi ricercatori riuscirono ad operare una quantificazione dell'intensità delle sensazioni sotto forma di leggi matematiche che permisero loro di predire le relazioni intercorrenti fra intensità degli stimoli e discriminazione sensoriale. Per esempio, nel 1834 Weber dimostrò che la sensibilità dei sistemi sensoriali alle differenze di intensità dipende dall'intensità degli stimoli stessi. Riconosciamo facilmente che un peso di 1 kg è diverso da un altro di 2 kg, ma è difficile distinguere tra due pesi di 50 e 51 kg. Tuttavia, in entrambe le serie la differenza è sempre di 1 kg! Questa relazione è stata espressa mediante l'equazione attualmente conosciuta come legge di Weber:

$$\Delta S = K \times S$$

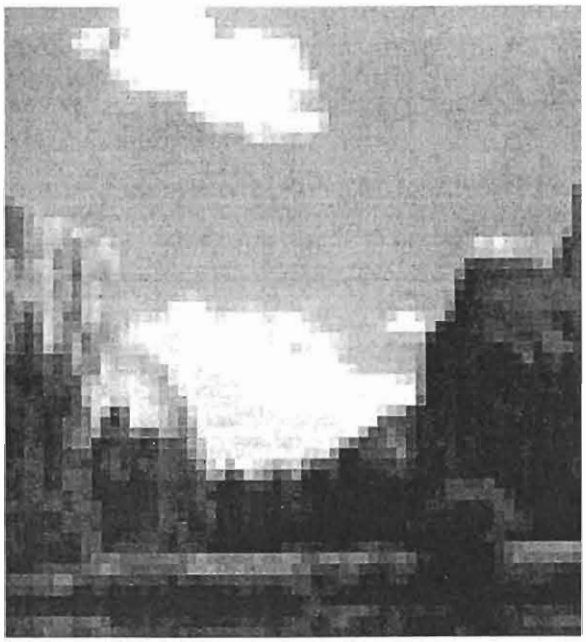
dove ΔS è la differenza minima di intensità fra uno stimolo di riferimento S ed un secondo stimolo di intensità

 ISBN 88-408-1256-3

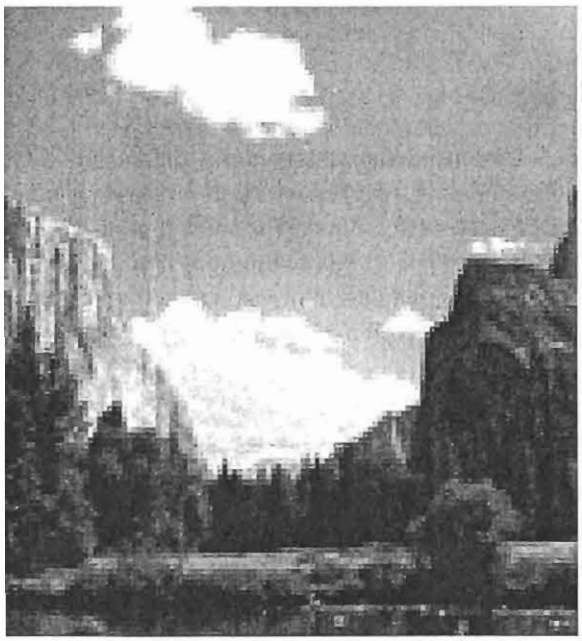
A 400 recettori



B 3.600 recettori



C 14.400 recettori



D 160.000 recettori

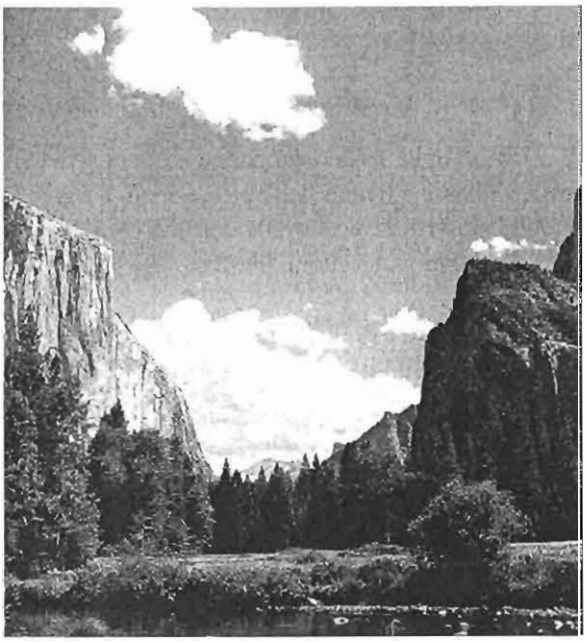


Figura 21.6 La risoluzione dell'immagine visiva dipende dalla densità dei recettori sensoriali presenti a livello della retina e dalle dimensioni del campo recettivo dei singoli recettori. Nelle immagini riprodotte in questa figura ogni quadratino o *pixel* rappresenta un campo recettivo. La scala di grigi è proporzionale al valor medio dell'intensità della luce in quella regione dell'immagine. I pixel bianchi rappresentano i recettori con la massima frequenza di scarica, mentre i pixel neri rappresentano i recettori con la frequenza di scarica minima. Se è presente un piccolo numero di recettori e ciascuno di essi è sensibile ad un'ampia area della scena visiva, si ottiene come risultato una rappresentazione sfocata, molto schematica, della scena visiva (A). Da questa rappresentazione non si riesce a capire cosa mostri in effetti l'immagine. Mano a mano che la densità dei recettori aumenta e le dimensioni dei campi recettivi dei singoli recettori diminuiscono, i dettagli dell'immagine diventano sempre più chiari (B-D). Si delineano sempre più le nuvole, le montagne, gli alberi, il terreno coperto di erbe e l'acqua, finché lo scenario permette di identificare la valle di Yosemite. Tuttavia, l'aumento della risoluzione richiede come contropartita l'aumento del numero complessivo dei recettori. Il conflitto fra il sovraccarico di informazioni provenienti da un numero enorme di recettori e l'esigenza di risolvere i dettagli spaziali delle immagini visive viene risolto dal sistema nervoso centrale attraverso una disposizione non uniforme dei recettori periferici, e cioè tramite una maggiore densità di recettori a livello delle regioni somatiche dove il conseguimento di un'elevata risoluzione dei dettagli è importante dal punto di vista comportamentale e da una densità progressivamente minore a livello delle regioni circostanti. Per quanto riguarda la visione e la sensibilità tattile, la risoluzione spaziale va di pari passo con la densità dei recettori a livello retinico e cutaneo. La risoluzione spaziale della punta delle dita è prossima a quella dell'immagine riprodotta in D. La densità dei recettori e la sensibilità tattile del palmo della mano forniscono un potere risolutivo assimilabile a quello dell'immagine riprodotta in C, mentre, per quanto riguarda l'avambraccio ed il tronco, i poteri risolutivi sono paragonabili a quelli che forniscono le immagini riprodotte rispettivamente in B e in A. (Le fotografie sono state riprodotte per concessione di Daniel Gardner.)

tale che possa essere riconosciuto come diverso dal primo e K è una costante. Questa differenza minima di intensità viene denominata *differenza appena percepibile* o differenza soglia. Da questa relazione si desume che la differenza di intensità necessaria per poter discriminare uno stimolo di riferimento da un secondo stimolo aumenta con l'intensità dello stimolo di riferimento.

Nel 1860 Fechner estese la validità della legge di Weber alla descrizione della relazione fra intensità dello stimolo (S) ed intensità della sensazione sperimentata dal soggetto (I):

$$I = \mathrm{K} \log S / S_0$$

dove S_0 è l'intensità soglia dello stimolo e K una costante. Nel 1953 Stanley Stevens notò che, per un'ampia gamma di intensità di stimolazione, l'intensità della sensazione viene descritta meglio da una funzione esponenziale piuttosto che da una funzione logaritmica:

$$I = K (S - S_0)^n$$

In alcune forme di esperienza sensoriale, quale il senso di pressione sulla mano, è stata riscontrata una relazione lineare fra intensità dello stimolo ed intensità della sua percezione. In questo caso, si tratta di una funzione esponenziale con esponente unitario (cioè $n = 1$).

La più bassa intensità dello stimolo che un soggetto può percepire viene detta *soglia sensoriale* e, di norma, viene determinata mediante un procedimento statistico. Ad un soggetto vengono presentate serie di stimoli di intensità casuale e la percentuale dei casi in cui il soggetto riferisce di avvertire lo stimolo viene riportata su un grafico in funzione dell'intensità dello stimolo. La relazione che si ottiene viene detta *funzione psicometrica* (Scheda 21.1). Per convenzione, la soglia viene definita come l'intensità dello stimolo che viene percepita nella metà dei casi. È possibile determinare le soglie anche con il metodo dei limiti: il soggetto riferisce l'intensità alla quale uno stimolo di intensità progressivamente decrescente non viene più percepito ovvero l'intensità alla quale uno stimolo progressivamente crescente viene percepito.

La determinazione delle soglie sensoriali costituisce una tecnica utile anche dal punto di vista diagnostico per la valutazione dello stato funzionale delle singole modalità sensoriali. Un aumento della soglia può suggerire l'esistenza di un processo patologico a carico dei recettori sensoriali (come nel caso della perdita di cellule ciliate dell'orecchio interno dovuta all'invecchiamento o all'esposizione a rumori molto intensi), di deficit nella conducibilità delle fibre nervose (come nel caso della sclerosi multipla) o di una lesione di aree cerebrali devolute all'elaborazione delle informazioni sensoriali. Le soglie sensoriali possono essere alterate anche ad opera di fattori emozionali o psicologici che interferiscano con le condizioni in cui vengono effettuate le misurazioni (Scheda 21.1).

La soglia sensoriale di una modalità dipende dalla sensibilità dei recettori. L'energia soglia dipende dall'intensità minima dello stimolo che è in grado di provocare l'insorgenza di potenziali d'azione nelle fibre sensoriali. La soglia viene definita in termini di potenziali d'azione perché i potenziali di recettore sono segnali locali, che si propagano passivamente, come i potenziali sinaptici, e perciò non vengono trasmessi a distanze maggiori di 1 mm. Per poter trasmettere un segnale sensoriale al sistema nervoso centrale l'informazione inerente gli stimoli deve essere rappresentata da una serie di potenziali d'azione.

L'intensità dello stimolo viene codificata dalla frequenza dei potenziali d'azione dei nervi di senso

Le caratteristiche quantitative degli stimoli sensoriali misurate nelle indagini psicofisiche vengono codificate dalle caratteristiche della scarica della popolazione di neuroni sensoriali attivati dagli stimoli. I vari aspetti dell'attività neuronale, quali la durata della scarica di un neurone, o il numero dei neuroni attivi e la loro frequenza di scarica, codificano l'intensità ed il decorso temporale dell'esperienza sensoriale. Negli anni intorno al 1920 Edgar Adrian e Yngve Zotterman notarono per primi che la frequenza di scarica delle fibre afferenti aumenta con l'aumentare dell'intensità dello stimolo. Ciò avviene perché l'attività dei recettori sensoriali è funzione dell'intensità dello stimolo. La modificazione del potenziale di membrana prodotta da uno stimolo sensoriale viene trasformata in un codice digitale di impulsi, per cui la frequenza di potenziali d'azione diventa funzione dell'ampiezza del potenziale di recettore. Stimoli intensi generano potenziali di recettore più ampi e frequenze di potenziali d'azione più elevate (Figura 21.8A).

La trasformazione dell'ampiezza del potenziale di recettore in un codice di frequenza è simile al processo che regola la scarica ripetitiva dei neuroni in risposta ai potenziali sinaptici. Il tempo di insorgenza dei potenziali d'azione che insorgono a seguito della depolarizzazione dipende dalla soglia di scarica del neurone, che, a sua volta, è condizionata dall'attività pregressa del neurone stesso. Il potenziale d'azione è immediatamente seguito da un periodo refrattario assoluto, della durata di 0,8-1 ms, durante il quale non può essere generato un nuovo potenziale d'azione perché i canali Na^+ sono inattivati. Il limite superiore della scarica di un neurone è di circa 1000-1200 potenziali d'azione al secondo.

La fibra nervosa genera un secondo impulso quando l'ampiezza del potenziale di recettore supera la soglia di scarica. I potenziali di recettore di piccola ampiezza sono solo leggermente più ampi del potenziale di riposo. Perciò, il secondo impulso viene generato verso la fine del periodo refrattario relativo o al suo termine, per cui si ha un lungo intervallo temporale fra il primo ed il secondo impulso prodotto dalla fibra del recettore. Al contrario, un potenziale di recettore di grande ampiezza prodotto da uno stimolo intenso fa sì che la soglia venga

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 21.1

Le soglie sensoriali sono modificate da fattori psicologici e farmacologici

Le soglie sensoriali dipendono da fattori psicologici e dal contesto in cui gli stimoli vengono applicati. La soglia per il dolore è spesso aumentata durante le competizioni sportive o durante il parto, come risulta dallo spostamento della funzione psicometrica verso intensità di stimolazione più elevate (Figura 21.7B, curva *c*). Si pensi ad un velocista sulla linea di partenza pronto a rispondere al colpo di pistola dello starter. In queste condizioni, risulta vantaggioso rispondere il più rapidamente possibile ed il più lieve rumore che assomigli al colpo di pistola dello starter può far scattare il balzo di partenza. La risposta dell'atleta ad uno stimolo di più bassa intensità è rappresentata come uno spostamento della funzione psicometrica ad intensità di stimolazione più basse (Figura 21.7, curva *a*).

Ci si può rendere conto del perché le soglie sensoriali possono variare se si considerano due caratteristiche della sensazione: (1) la rilevabilità assoluta dello stimolo e (2) il criterio che il soggetto usa per valutare la presenza di uno stimolo. La percettibilità è una misura della capacità di un sistema sensoriale di elaborare le informazioni relative allo stimolo, mentre il criterio della risposta è un indice dell'attitudine o inclinazione del soggetto verso l'esperienza sensoriale.

Negli anni intorno al 1950 Wilson Tanner e John Swets svilupparono la teoria della rilevazione del segnale per spiegare l'osservazione di soggetti che riferiscono di vivere un'esperienza sensoriale (cioè di avvertire uno stimolo) anche quando non viene presentato loro alcuno stimolo. Come conseguenza dell'abbassamento del criterio della risposta (o inclinazione alla risposta) aumenta la probabilità che il soggetto commetta degli errori. Per esempio, è probabile che il velocista ai blocchi di partenza faccia una falsa partenza in una gara particolarmente importante. Analogamente, i pazienti anziani con deficit sensoriali possono riferire erroneamente di avvertire degli stimoli nel corso di una visita neurologica per nascondere gli effetti dell'invecchiamento. Anche la condizione opposta, cioè quella di ignorare la presenza di uno stimolo, quale il dolore, è di comune osservazione.

Le due distinte misure della rilevabilità dello stimolo e del criterio della risposta possono essere fuse insieme nel concetto di *soglia* per spiegare il meccanismo d'azione degli stupefacenti. Per esempio, la morfina, che è un potente analgesico, aumenta la soglia per il dolore sia perché riduce la rilevabilità dello stimolo dolorifico sia perché innalza il criterio che il soggetto usa per stabilire se uno stimolo è doloroso o meno. Anche la marijuana aumenta la soglia per il dolore, ma ciò avviene perché essa innalza il criterio della risposta senza diminuire la rilevabilità dello stimolo, cioè lo stimolo è ugualmente doloroso, ma il soggetto è divenuto più tollerante.

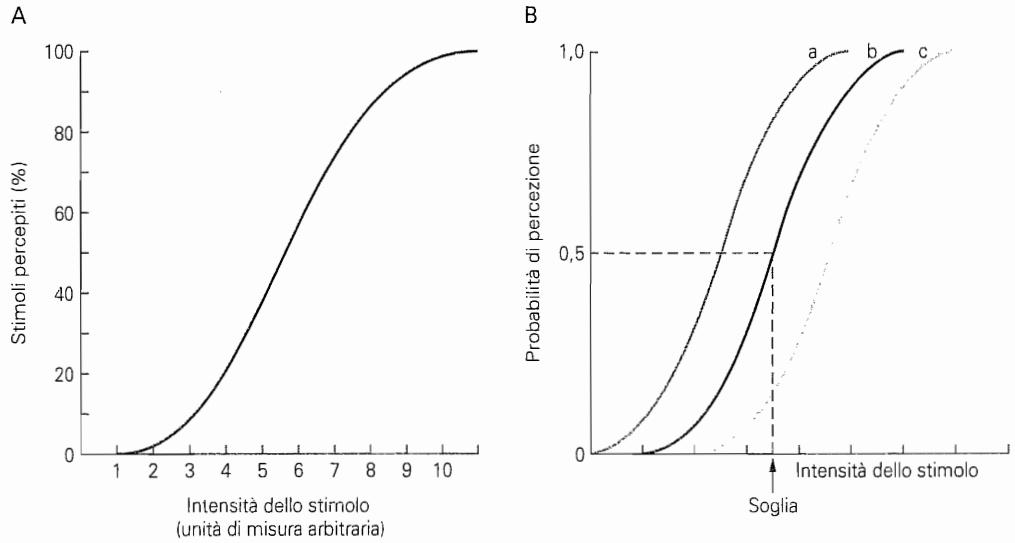


Figura 21.7 Le soglie sensoriali e la differenza appena percepibile fra stimoli che differiscono fra di loro per intensità, frequenza o altre caratteristiche parametriche sono quantificabili.
A. Rappresentazione grafica della funzione psicometrica relativa alla percentuale degli stimoli rilevati da un soggetto volontario in funzione della loro intensità. La soglia viene definita come l'intensità dello stimolo che viene percepito nel 50% dei casi.
B. La soglia sensoriale assoluta (curva b) è il rapporto idealizzato che intercorre tra l'intensità dello stimolo e la probabilità di percezione dello stimolo stesso. Se aumenta la capacità del sistema sensoriale di percepire lo stimolo o diminuisce il criterio della risposta, si ottiene la curva a; se avviene il contrario si ottiene la curva c.

raggiunta prima nel corso del periodo refrattario relativo e quindi l'intervallo fra gli impulsi si riduce. Perciò, un'ampia depolarizzazione fa sì che l'intervallo temporale fra gli impulsi nervosi sia breve e la frequenza di scarica elevata, mentre una depolarizzazione di piccola ampiezza produce lunghi intervalli fra i potenziali d'azione e basse frequenze di scarica.

Oltre ad aumentare la frequenza di scarica dei singoli neuroni sensoriali, gli stimoli più intensi attivano anche un maggior numero di recettori. Perciò l'intensità dello

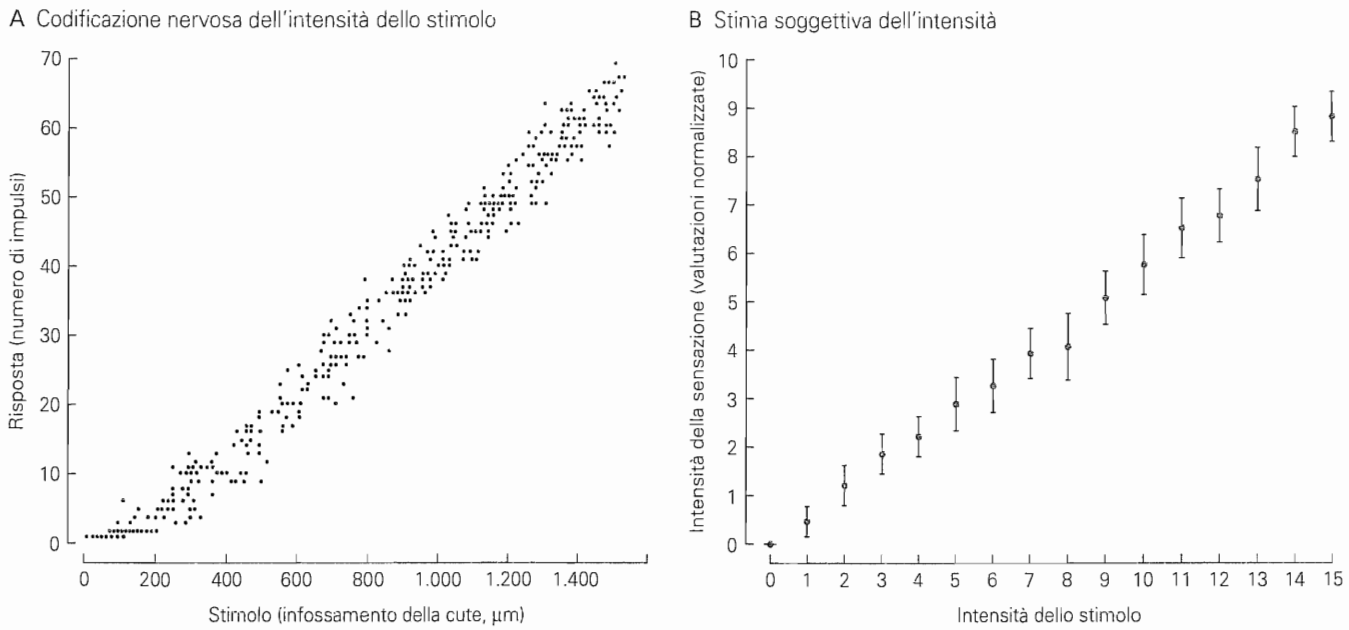


Figura 21.8 La frequenza di scarica delle fibre sensoriali codifica l'intensità dello stimolo. Modificata, da Mountcastle e collaboratori, 1966.) A. Il numero di potenziali d'azione al secondo di un meccanocettore a lento adattamento è funzione del grado di infossamento della cute prodotto dallo stimolo. Perché il recettore cominci a rispondere è necessario produrre un infossamento di 80 µm. La relazione fra l'aumento della frequenza di scarica e la pressione applicata alla cute è lineare.
B. La stima effettuata da un soggetto volontario dell'intensità delle sensazioni prodotte da stimoli pressori applicati alla mano aumenta linearmente in funzione del grado di infossamento della cute. La relazione che intercorre fra la valutazione soggettiva dell'intensità dello stimolo e l'intensità dello stimolo applicato assomiglia alla relazione che intercorre fra la frequenza di scarica di un neurone sensoriale e l'intensità dello stimolo. Queste osservazioni suggeriscono che la codificazione nervosa dell'intensità dello stimolo operata dai recettori periferici viene conservata fedelmente fino a livello dei centri corticali che mediano le sensazioni.

stimolo viene codificata anche dalla consistenza della popolazione di recettori attivati. Questi *codici di popolazione* dipendono dal fatto che i singoli recettori di un sistema sensoriale hanno soglie differenti. La maggior parte dei sistemi sensoriali hanno almeno due tipi di recettori: recettori a bassa e ad alta soglia. Quando l'intensità dello stimolo passa da un livello basso ad un livello più elevato, dapprima vengono reclutati i recettori a bassa soglia e poi quelli ad alta soglia.

La durata delle sensazioni è determinata in parte dalla velocità di adattamento dei recettori

Le proprietà temporali di uno stimolo sono codificate dalle variazioni della frequenza di scarica dei neuroni sensoriali. Gli stimoli iniziano, aumentano di intensità, fluttuano o rimangono stazionari e, alla fine, cessano. Molti recettori segnalano la velocità con cui lo stimolo aumenta o diminuisce di intensità modificando la loro frequenza di scarica. Per esempio, quando la cute viene toccata con uno specillo, la scarica iniziale di potenziali d'azione è proporzionale sia alla velocità con cui la cute viene deformata che al livello finale di pressione sviluppata dallo stimolo (Figura 21.9A). Durante il periodo in cui la pressione si mantiene stazionaria la frequenza di scarica diminuisce ad un livello proporzionale all'entità di infossamento della cute. La scarica cessa quando lo specillo viene allontanato. Perciò, i neuroni segnalano importanti proprietà degli stimoli non solo quando scaricano, ma anche quando cessano di scaricare.

Sebbene la scarica continuativa di un neurone sensoriale codifichi l'intensità dello stimolo, se questo persiste per parecchi minuti senza cambiare di posizione o di intensità, la scarica del neurone sensoriale diminuisce e la sensazione scompare. Questa diminuzione della frequenza di scarica viene detta *adattamento*. Tutti i recettori sensoriali si adattano ad una stimolazione costante. L'adattamento dei recettori viene considerato un importante meccanismo nervoso che sta alla base dell'adattamento percettivo, che è quel processo che fa sì che uno stimolo costante cessi di essere cosciente.

I recettori possono adattarsi lentamente o rapidamente. I recettori che rispondono ad uno stimolo prolungato e costante vengono denominati *recettori a lento adattamento*. Questi recettori sono in grado di segnalare l'intensità di uno stimolo per parecchi minuti. La durata dello stimolo viene segnalata dalla persistenza della depolarizzazione del recettore, che, a sua volta, genera una serie di potenziali d'azione per tutta la durata dello stimolo (Figura 21.9A). Questi recettori si adattano gradualmente allo stimolo per la lenta inattivazione dei canali Na^+ o Ca^{2+} o per l'attivazione di canali K^+ calcio-dipendenti.

Alcuni recettori *cessano* di scaricare in risposta ad una stimolazione di intensità costante e sono attivi solo quando l'intensità dello stimolo aumenta o diminuisce. Questi

 ISBN 88-408-1256-3

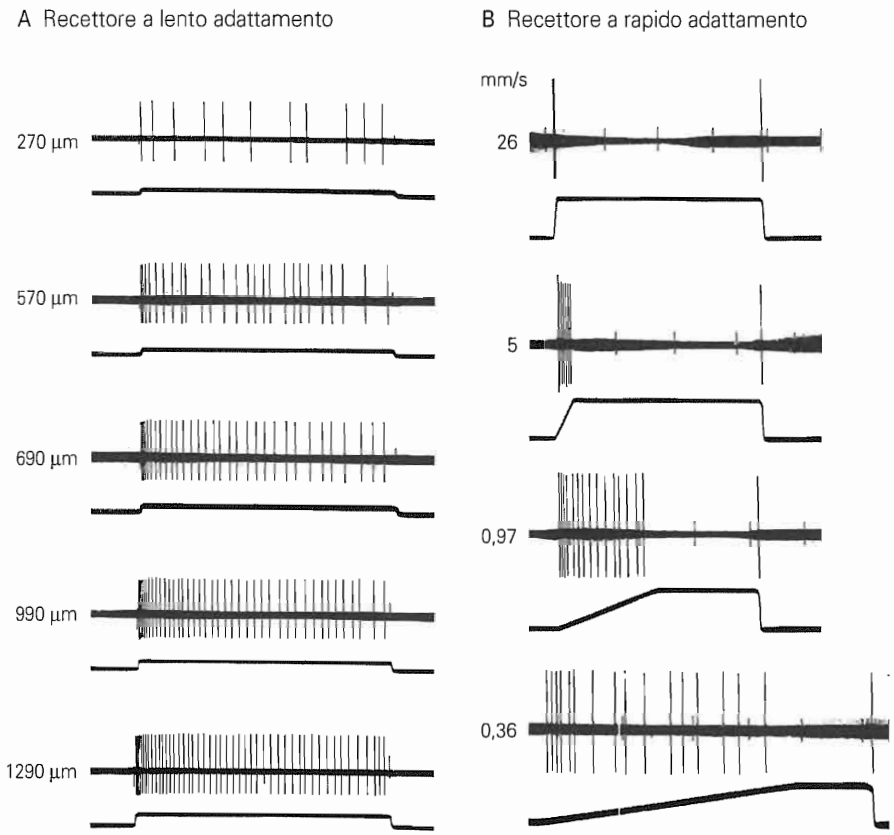


Figura 21.9 Dall'analisi della frequenza di scarica dei neuroni sensoriali è possibile determinare in quale modo viene rappresentata nel tempo l'intensità degli stimoli.
A. I meccanocettori a lento adattamento rispondono per tutta la durata dello stimolo. I tracciati riprodotti in figura documentano, in successione, le risposte di un neurone sensoriale a stimoli pressori di intensità crescente applicati alla cute. Il tracciato al di sotto delle singole registrazioni dei potenziali d'azione rappresenta l'intensità ed il decorso temporale di ogni stimolo. Mano a mano che la pressione aumenta, cresce il numero complessivo dei potenziali d'azione e si ha, perciò, un aumento della frequenza di scarica. La frequenza di scarica è più elevata all'inizio del contatto con la cute che non durante lo stato stazionario dello stimolo pressorio, in quanto questi recettori rilevano anche la velocità d'insorgenza dello stimolo pressorio applicato alla cute. I potenziali d'azione cessano quando lo specillo viene allontanato dalla cute. (Modificata, da Mountcastle e collaboratori, 1966.)
B. I meccanocettori a rapido adattamento rispondono solo all'inizio e alla fine dello stimolo e, perciò, segnalano la velocità con cui esso viene applicato e rimosso. La pendenza del tracciato dello stimolo pressorio indica la velocità di infossamento della cute in millimetri al secondo; tutti gli stimoli raggiungono lo stesso livello finale di intensità. Gli stimoli applicati lentamente evocano una scarica di potenziali d'azione di lunga durata e bassa frequenza, mentre gli infossamenti veloci della cute producono una breve raffica di potenziali d'azione ad alta frequenza. Il movimento dello specillo sulla cute viene segnalato sia dalla frequenza che dalla durata della scarica del recettore. Il recettore cessa di scaricare quando l'infossamento della cute viene mantenuto costante e riprende a scaricare quando lo specillo viene allontanato dalla cute. (Modificata, da Talbot e collaboratori, 1968.)

recettori a rapido adattamento rispondono solo all'inizio e alla fine dello stimolo e segnalano perciò la frequenza o la velocità dello stimolo (Figura 21.9B). In questi recettori l'adattamento dipende da due fattori. In primo luogo, in molti dei recettori di questo tipo la lunga durata del potenziale di recettore depolarizzante inattiva il meccanismo che genera i potenziali d'azione nella fibra nervosa. In secondo luogo, la struttura del recettore filtra la componente stazionaria dello stimolo modificandone la forma e provoca perciò una diminuzione del segnale elettrico generato dal recettore (Figura 21.10).

L'esistenza di due tipi di recettori, a rapido e a lento adattamento, documenta un altro importante principio della codificazione sensoriale. I sistemi sensoriali rilevano i *contrasti* fra i diversi stimoli, cioè le modificazioni delle caratteristiche degli stimoli nel tempo e nello spazio. I recettori a rapido adattamento rilevano le derivate degli stimoli che segnalano il movimento (velocità ed accelerazione). La frequenza di scarica di questi recettori è proporzionale alla velocità del movimento dello stimolo. Essi cessano di scaricare quando il movimento si arresta. L'attivazione dei recettori a rapido adattamento all'inizio e alla fine dello stimolo trasmette al sistema nervoso centrale informazioni circa le modificazioni sensoriali che si verificano nell'ambiente.

Molti recettori sensoriali rilevano anche contrasti spaziali. Nei Capitoli 22 e 25 vedremo che alcuni neuroni che mediano il tatto e la visione sono particolarmente sensibili ai margini degli stimoli. Questi recettori scaricano a frequenza molto più elevata quando le proprietà spaziali dello stimolo applicato all'interno del loro campo recettivo si modificano in modo netto rispetto a quanto avviene quando lo stimolo possiede proprietà spaziali uniformi.

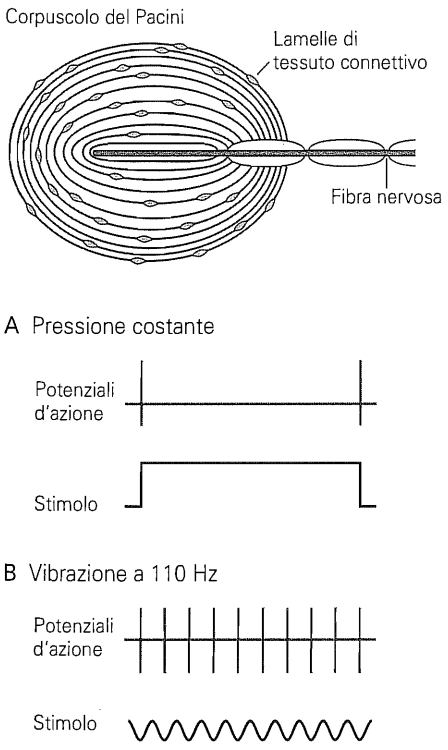


Figura 21.10 L'adattamento dei recettori a rapido adattamento viene influenzato dalle loro caratteristiche morfologiche. Il corpuscolo del Pacini è un recettore a rapido adattamento situato a livello della cute, delle capsule articolari e del mesentere. Esso è formato da lamelle concentriche di tessuto connettivo riempite di liquido, che formano una sorta di capsula che circonda la terminazione della fibra sensitiva. Per la presenza di questa capsula, la terminazione nervosa acquista la proprietà di rilevare stimoli in movimento. A. La capsula del corpuscolo del Pacini viene deformata dall'applicazione di una pressione stazionaria. Il recettore risponde con uno o due potenziali d'azione all'inizio e alla fine di uno stimolo pressorio, ma rimane silente quando lo stimolo è di intensità costante. Quando lo stimolo viene inizialmente in contatto con la cute, la capsula si deforma e, di conseguenza, comprime la terminazione nervosa. L'impulso pressorio attiva i canali della terminazione nervosa sensibili alla deformazione della sua superficie e provoca l'insorgenza della risposta all'inizio dello stimolo. Durante l'applicazione stazionaria dello stimolo pressorio, la capsula modifica la propria forma e perciò la deformazione della membrana della fibra nervosa si riduce. Le lamelle più esterne della capsula vengono compresse ed assorbono in tal modo il carico statico che viene loro applicato; di conseguenza, la deformazione meccanica non viene più trasmessa alle lamelle più profonde ed alla terminazione nervosa. Quando la pressione viene rimossa, la capsula riassume la sua forma originaria ed il conseguente movimento delle lamelle stimola di nuovo la terminazione nervosa, che dà la risposta alla cessazione dello stimolo.
B. Il corpuscolo del Pacini è sensibile agli stimoli vibratori. Il movimento rapido dello stimolo viene trasmesso, attraverso le lamelle, alla terminazione nervosa, che genera un potenziale generatore ed un potenziale d'azione ad ogni ciclo.

I sistemi sensoriali hanno un piano organizzativo comune

Abbiamo visto in precedenza che i vari sistemi sensoriali utilizzano codici nervosi simili per codificare le proprietà della modalità, della sede, dell'intensità e del decorso temporale degli stimoli fisici. Quando un neurone sensoriale scarica, comunica al sistema nervoso centrale che una particolare forma di energia è stata rilevata a livello di una particolare area dell'organo di senso. I dettagli della scarica di potenziali d'azione comunicano al sistema nervoso centrale quanta energia ha raggiunto quell'area, quando ha cominciato ad essere applicata, quando non è stata più applicata e con quale velocità si è modificata la sua intensità. Inoltre, tutti i sistemi sensoriali possiedono, a livello centrale, meccanismi di elaborazione delle informazioni simili, che verranno brevemente passati in rassegna in questa parte del capitolo e verranno analizzati in modo più approfondito nei prossimi capitoli.

Le informazioni sensoriali vengono ritrasmesse da popolazioni di neuroni sensoriali che agiscono di concerto

La ricchezza dell'esperienza sensoriale, si pensi alla complessità delle note che compongono una sinfonia di Mahler, alle delicate alternanze di colori e di forme dei panorami del Grand Canyon o alla ricchezza di sapori che si gustano in una *salsa*, non è comunicata, ovviamente, al sistema nervoso centrale da un solo recettore o da una sola fibra sensoriale, ma da una popolazione di fibre nervose. L'attività di tutta la popolazione di neuroni sensoriali è orchestrata, in generale, dalla miriade di stimoli che agiscono nel medesimo istante sui recettori. I messaggi dei singoli recettori vengono integrati, e non semplicemente sommati, mano a mano che i segnali convergono a livello dei centri di elaborazione del sistema nervoso centrale. Riuscire a capire in che modo le informazioni ritrasmesse dai recettori attivati simultaneamente vengano elaborati nelle diverse vie disposte in parallelo prima di venir fuse insieme nei centri di ordine superiore della corteccia cerebrale vuol dire riuscire a capire i meccanismi che stanno alla base della percezione sensoriale.

L'elaborazione in parallelo è di particolare importanza nella visione, in quanto quasi tutti i fotorecettori della retina ricevono simultaneamente immagini luminose che cambiano continuamente sia per sfumature di colore che per luminosità. Perché una scena visiva abbia senso, il sistema visivo deve ricevere tutti i segnali prodotti dai singoli oggetti, separarli e distinguere dallo sfondo gli oggetti che suscitano interesse. Perciò, nell'Uomo, fra tutte le modalità sensoriali, la visione è di gran lunga la più sviluppata; oltre metà della corteccia infatti elabora informazioni visive.

Specifiche submodalità, come il colore turchese o il sapore della pesca noce, dipendono dall'attività combinata di popolazioni di recettori sensibili a gamme di energia parzialmente sovrapposte piuttosto che dalle particolari proprietà di scarica di un unico tipo di recettore. L'esperienza soggettiva di un certo colore o sapore viene costruita dal sistema nervoso centrale integrando le informazioni ritrasmesse da diversi tipi di recettori.

 ISBN 88-408-1256-3

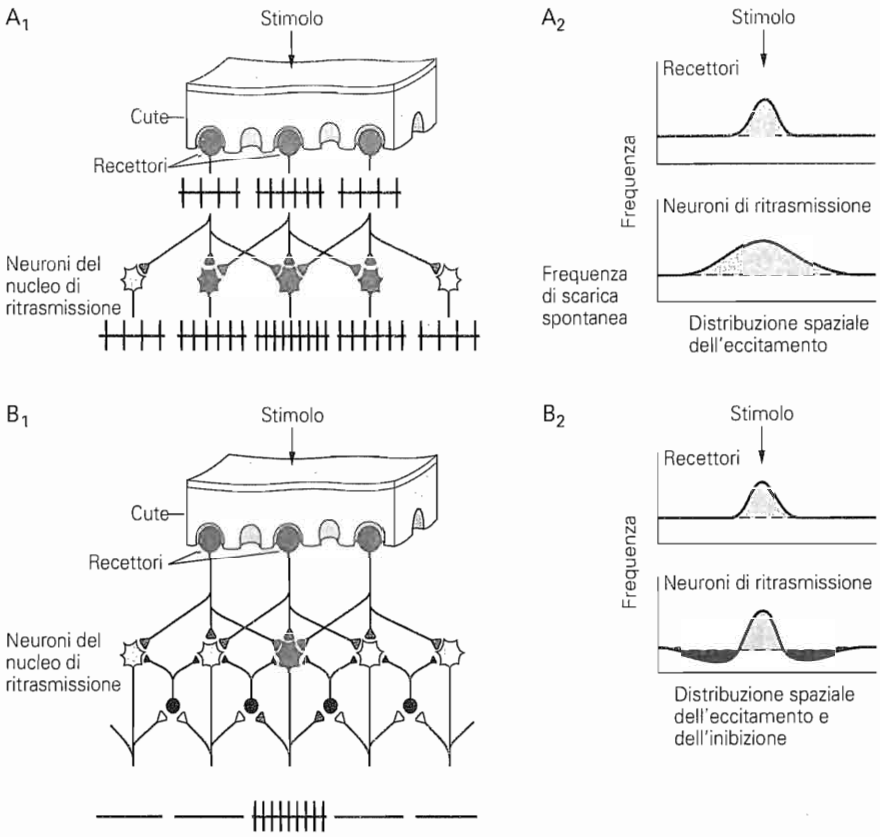


Figura 21.11 L'organizzazione funzionale ed anatomica delle reti nervose che elaborano le informazioni sensoriali è di tipo gerarchico. La stimolazione di una popolazione di recettori fa insorgere dei segnali che vengono ritrasmessi attraverso una serie di nuclei di ritrasmissione ai centri cerebrali superiori (in figura è stata riportata una sola stazione di ritrasmissione). Ad ogni livello di elaborazione i segnali vengono integrati in informazioni sensoriali più complesse. (Modificata, da Dudel, 1983.)
A. Nel sistema somatosensitivo, ogni recettore cutaneo stabilisce connessioni sinaptiche eccitatorie con un consistente gruppo di neuroni postsinaptici di ciascun nucleo di ritrasmissione. 1. Ogni nucleo di ritrasmissione riceve afferenze sensoriali da un gran numero di recettori e perciò possiede un campo recettivo più grande di quello dei neuroni che lo eccitano. 2. I recettori più prossimi allo stimolo rispondono in modo più vigoroso di quelli più lontani.
B. 1. Aggiungendo interneuroni inibitori (in nero) si ottiene una riduzione delle dimensioni della zona di scarica, 2. Da entrambi i lati della zona eccitatoria la frequenza di scarica viene portata al di sotto del livello di riposo dall'inibizione a feed-back.

I sistemi sensoriali elaborano le informazioni a livello di nuclei di ritrasmissione disposti in serie

Le vie che compongono i sistemi sensoriali hanno un'organizzazione di tipo seriale. I recettori proiettano a neuroni di primo ordine del sistema nervoso centrale, che, a loro volta, proiettano a neuroni di secondo ordine e di ordine superiore. Queste connessioni disposte in sequenza generano una particolare gerarchia funzionale. Nel sistema somatosensitivo, per esempio, le fibre afferenti primarie convergono su neuroni di secondo ordine, cui seguono neuroni di terzo e di quarto ordine (Figura 21.11).

I nuclei di ritrasmissione hanno la funzione di elaborare preliminarmente le informazioni sensoriali e di stabilire se trasmetterle o meno alla corteccia cerebrale. Essi filtrano il rumore di fondo e l'attività sporadica di singole fibre, ritrasmettendo soltanto le sequenze ripetitive di attività ben marcata di singole fibre sensoriali o l'attività trasmessa simultaneamente da parecchi recettori. Le connessioni convergenti che le fibre dei recettori sensoriali stabiliscono a livello dei nuclei di ritrasmissione permettono ai neuroni di ordine superiore di interpretare il messaggio nervoso nel contesto dell'attività dei canali di ritrasmissione contigui.

Al pari dei neuroni di primo ordine, anche i neuroni di ogni nucleo di ritrasmissione hanno un campo recettivo. Il campo recettivo di un neurone di un nucleo di ritrasmissione è definito dalla popolazione di cellule presinaptiche che convergono su di esso. I campi recettivi dei neuroni di secondo ordine e di ordine superiore sono più grandi e più complessi di quelli dei neuroni di primo ordine. Sono più grandi perché questi neuroni ricevono afferenze convergenti da parecchie centinaia di recettori, ciascuno dei quali è dotato di un campo recettivo leggermente diverso da quello dei recettori contigui, ma parzialmente sovrapposto a quello di questi recettori. Sono più complessi perché sono sensibili a particolari caratteristiche degli stimoli, quali, per esempio, il movimento in una particolare direzione all'interno del campo visivo.

Gli interneuroni inibitori dei nuclei di ritrasmissione contribuiscono ad accentuare il contrasto fra gli stimoli

A differenza dei campi recettivi eccitatori dei neuroni di primo ordine, che sono uniformi, i campi recettivi dei neuroni sensoriali di ordine superiore del sistema visivo e di quello somatosensitivo possiedono di norma sia regioni eccitatorie che regioni inibitorie. L'inibizione viene prodotta dagli interneuroni inibitori dei nuclei di ritrasmissione. La regione inibitoria del campo recettivo costituisce un importante meccanismo per aumentare il contrasto fra gli stimoli e perciò conferisce ai sistemi sensoriali un'ulteriore capacità di risolvere i dettagli spaziali degli stimoli.

Gli interneuroni inibitori vengono attivati attraverso tre differenti circuiti (Figura 21.12). Il più importante è quello formato dalle fibre afferenti dai recettori o dai neuroni di ritrasmissione di ordine inferiore, che stabiliscono connessioni con interneuroni inibitori che si connettono con neuroni di proiezione contigui del nucleo.

Questa *inibizione anterograda* (o *a feed-forward*) operata dalle fibre afferenti fa sì che le fibre afferenti più attive provochino una diminuzione dei segnali efferenti dei neuroni di proiezione contigui che sono meno attivi. Essa rende possibile ciò che Sherrington chiamò unicità d'azione, una strategia del tipo "chi vince prende tutto", che permette, fra due o più risposte concorrenti, di esprimerne una sola.

Gli interneuroni inibitori possono essere attivati anche dai neuroni di proiezione del nucleo di ritrasmissione attraverso collaterali assonali ricorrenti. Questa *inibizione a feed-back* fa sì che i neuroni di proiezione più attivi limitino l'attività dei neuroni meno attivi. Questo circuito inibitorio crea, all'interno del sistema nervoso centrale, zone con differenti livelli di attività: una zona centrale di neuroni molto attivi circondata da un'altra zona, a forma di anello, di neuroni meno attivi (Figura 21.11B). Come vedremo in seguito, nel sistema visivo queste interazioni fra neuroni forniscono un contributo all'attenzione selettiva, attraverso la quale prestiamo attenzione ad uno stimolo e ne trascuriamo altri.

Oltre che nei circuiti locali a feed-forward e a feed-back, che mediano l'inibizione a livello dei nuclei di ritrasmissione, gli interneuroni inibitori possono essere attivati da neuroni di altre stazioni sinaptiche, quale la corteccia cerebrale. In questo modo, i centri cerebrali superiori possono controllare il flusso di informazioni che passa attraverso i nuclei di ritrasmissione. A differenza dei meccanismi locali a feed-forward e a feed-back, l'inibizione operata da altre regioni cerebrali non è necessariamente correlata con l'intensità della risposta sensoriale evocata dagli stimoli.

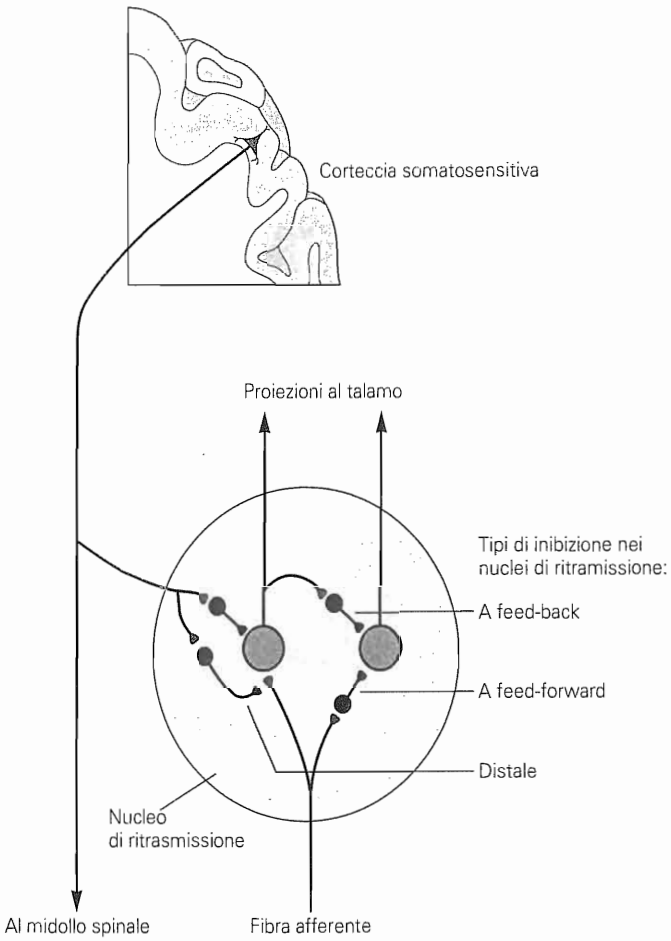


Figura 21.12 L'inibizione di neuroni di proiezione specifici, a livello di un nucleo di ritrasmissione, aumenta il contrasto fra gli stimoli. In figura sono riportati tre circuiti inibitori che sono stati identificati nei nuclei delle colonne dorsali, che costituiscono la prima stazione di ritrasmissione del sistema per il tatto. Le cellule di proiezione (o di ritrasmissione) (di colore grigio medio) inviano i loro assoni al talamo e ricevono afferenze eccitatorie dai recettori tattili, le cui fibre decorrono nelle colonne dorsali. Queste afferenze eccitano anche interneuroni inibitori (in grigio scuro) che stabiliscono connessioni inibitorie a *feed-forward* con neuroni di proiezione adiacenti. Inoltre, l'attività dei neuroni di proiezione può inibire le cellule circostanti per il tramite di connessioni a *feed-back*. Infine, i neuroni della corteccia cerebrale possono modulare la frequenza di scarica dei neuroni di proiezione mediante l'inibizione *distale* sia delle terminazioni dei neuroni sensitivi primari che dei neuroni di proiezione.

Una visione d'insieme

Per mezzo dei sistemi sensoriali percepiamo il mondo esterno, rimaniamo vigili, ci formiamo un'immagine del nostro corpo e regoliamo i nostri movimenti. Le sensazioni si hanno quando stimoli esterni interagiscono con i recettori. Le informazioni sensoriali vengono ritrasmesse al sistema nervoso centrale come treni di potenziali d'azione che si propagano attraverso singoli neuroni sensoriali e da popolazioni di neuroni sensoriali che agiscono di concerto. Tutti i sistemi sensoriali rispondono a quattro caratteristiche elementari degli stimoli: la modalità, la sede, l'intensità e la durata. Le diverse sensazioni di cui facciamo esperienza, le modalità sensoriali, vengono evocate da forme diverse di energia che vengono trasdotte dai recettori in segnali elettrici depolarizzanti o iperpolarizzanti detti potenziali di recettore. Recettori specializzati per particolari forme di energia o sensibili a particolari gamme di energia permettono all'Uomo di avvertire molti tipi di eventi meccanici, termici, chimici ed elettromagnetici. Per assicurare la conservazione della specificità di ciascuna modalità all'interno del sistema nervoso centrale le fibre afferenti provenienti dai recettori sono segregate in vie anatomiche specifiche e in specifiche aree di elaborazione.

Le informazioni relative alla sede e alle dimensioni spaziali dello stimolo vengono ritrasmesse secondo un codice topografico, sulla base della posizione dei recettori attivati all'interno dell'epitelio sensoriale che definisce il cosiddetto campo recettivo. Perciò, l'identità dei neuroni sensoriali attivati segnala non solo la modalità dello stimolo, ma anche la sede dove esso viene applicato. L'intensità e la durata dello stimolo si ripercuotono sull'ampiezza e sul decorso temporale del potenziale di recettore e sul numero complessivo di recettori attivati. A livello cerebrale, le informazioni relative all'intensità vengono ritrasmesse mediante il codice dei potenziali d'azione, la cui frequenza è proporzionale all'intensità

 ISBN 88-408-1256-3

dello stimolo. Le caratteristiche temporali dello stimolo, quali la durata e le variazioni di intensità, sono segnalate dalla dinamica dei treni di potenziali d'azione.

Le qualità complesse dei suoni, delle immagini visive, delle forme e delle caratteristiche della superficie degli oggetti, dei sapori e degli odori richiedono l'attivazione in parallelo di grandi aggregati di recettori, ognuno dei quali segnala un particolare attributo dello stimolo. Perché si possa apprezzare tutta la ricchezza e la diversità delle percezioni, il sistema nervoso centrale deve integrare l'attività di un'intera popolazione di neuroni sensoriali.

Nel sistema nervoso centrale le informazioni sensoriali vengono elaborate in stadi, a livello dei nuclei di ritrasmissione che sono disposti in ordine sequenziale nel midollo spinale, nel tronco dell'encefalo, nel talamo e nella corteccia cerebrale. Ogni stazione di elaborazione mette insieme le afferenze sensoriali provenienti da recettori adiacenti e, facendo uso di reti inibitorie, trasforma le informazioni per mettere in risalto i segnali più intensi.

Esther P. Gardner
John H. Martin

LETTURE SCELTE

Bell J, Bolanowski S, Holmes MH. 1994. The structure and function of Pacinian corpuscles: a review. Progr Neurobiol 42:79–128.

Corey DP, Roper SD (eds). 1992. *Sensory Transduction: Society of General Physiologists, 45th Annual Symposium. Marine Biological Laboratory, Woods Hole, Massachusetts, 5–8 September 1991.* New York: Rockefeller Univ. Press.

Miller GA. 1962. *Psychology: The Science of Mental Life.* New York: Harper & Row.

Mountcastle VB. 1975. The view from within: pathways to the study of perception. Johns Hopkins Med J 136:109–131.

Mountcastle VB. 1980. Sensory receptors and neural encoding: introduction to sensory processes. In: VB Mountcastle (ed). *Medical Physiology,* 14th ed., 1:327–347. St. Louis: Mosby.

Perkel DH, Bullock TH. 1969. Neural coding. Neurosci Res Symp Summ 3:405-527.

Stevens SS. 1961. The psychophysics of sensory function. In: WA Rosenblith (ed). *Sensory Communication,* pp. 1–33. Cambridge, MA: MIT Press.

Stevens SS. 1975. *Psychophysics: Introduction to Its Perceptual, Neural, and Social Prospects.* New York: Wiley.

BIBLIOGRAFIA

Adrian ED. 1928. *The Basis of Sensation: The Action of the Sense Organs.* London: Christophers.

Adrian ED, Zotterman Y. 1926. The impulses produced by sensory nerve-endings. Part 2. The response of a single end-organ. J Physiol (Lond) 61:151–171.

Andres KH, von Düring M. 1973. Morphology of cutaneous receptors. In: A Iggo (ed). *Handbook of Sensory Physiology.* Vol. 2, *Somatosensory System,* pp. 3–28. Berlin: Springer-Verlag.

Berkeley G. 1957. *A Treatise Concerning the Principles of Human Knowledge.* K Winkler (ed). Indianapolis: Bobbs-Merrill.

Boring EG. 1942. *Sensation and Perception in the History of Experimental Psychology.* New York: Appleton-Century.

Comte A. 1896. *Cours de philosophie positive* (The positive philosophy of Auguste Comte). H Martineau (transl). London: G. Bell & Sons.

Cowey A, Stoerig P. 1995. Blindsight in monkeys. Nature 373:247–249.

Dudel J. 1983. General sensory physiology. In: RF Schmidt, G Thews (eds), MA Biederman-Thorsen (transl). *Human Physiology,* pp. 177–192. Berlin: Springer

Fechner G. [1860] 1966. *Elements of Psychophysics,* Vol. 1. DH Howes, EG Boring (eds), HE Adler (transl). New York: Holt, Rinehart and Winston.

Helmholtz HLF. 1859. Über physikalische Ursuche der Harmonie und Disharmonie. Gesellsch Deutsch Naturf Aerzte Amtl Ber 34:157–159.

Hensel H. 1973. Cutaneous thermoreceptors. In: A Iggo (ed). *Handbook of Sensory Physiology.* Vol. 2, *Somatosensory System,* pp. 79–110. Berlin: Springer-Verlag.

Hudspeth AJ. 1989. How the ear's works work. Nature 341:397–404.

Hume D. 1984. *A Treatise of Human Nature.* EC Mossner (ed). London: Viking Penguin; New York: Penguin Books.

Humphrey NK, Weiskrantz L. 1967. Vision in monkeys after removal of the striate cortex. Nature 215:595–597.

Kant I. [1781/1787] 1961. *Critique of Pure Reason.* NK Smith (transl). London: Macmillan.

LaMotte RH, Mountcastle VB. 1975. Capacities of humans and monkeys to discriminate vibratory stimuli of different frequency and amplitude: a correlation between neural events and psychological measurements. J Neurophysiol 38:539–559.

Locke J. 1690. Chapter 1. In: *An Essay Concerning Human Understanding: In Four Books,* Book 2. London.

Loewenstein WR, Mendelson M. 1965. Components of receptor adaptation in a Pacinian corpuscle. J Physiol (Lond) 177:377–397.

Martin JH. 1996. *Neuroanatomy: Text and Atlas,* 2nd ed. Stamford, CT: Appleton & Lange.

Maue RA, Dionne VE. 1987. Patch-clamp studies of isolated mouse olfactory receptor neurons. J Gen Physiol 90:95–125.

Mountcastle VB, Talbot WH, Kornhuber HH. 1966. The neural transformation of mechanical stimuli delivered to the monkey's hand. In: AVS de Reuck, J Knight (eds). *Ciba Foundation Symposium: Touch, Heat and Pain,* pp. 325–351. London: Churchill.

Müller J. 1833–1840. *Handbuch der Physiologie des Menschen für Vorlesungen.* 2 vols. Coblenz: Hölscher.

Ottoson D, Shepherd GM. 1971. Transducer properties and integrative mechanisms in the frog's muscle spindle. In: WR Loewenstein (ed). *Handbook of Sensory Physiology.* Vol. 1, *Principles of Receptor Physiology,* pp. 442–499. Berlin: Springer-Verlag.

Sachs F. 1990. Stretch-sensitive ion channels. Sem Neurosci 2:49–57.

Savage CW. 1970. *The Measurement of Sensation: A Critique of Perceptual Psychophysics.* Berkeley: Univ. California Press.

Shepherd GM. 1994. *Neurobiology,* 3rd ed. New York: Oxford Univ. Press.

Sherrington C. 1947. *The Integrative Action of the Nervous System*, 2nd ed. New Haven: Yale Univ. Press.

Somjen G. 1972. *Sensory Coding in the Mammalian Nervous System*. New York: Appleton-Century-Crofts.

Stevens SS. 1953. On the brightness of lights and the loudness of sounds. Science 118:576.

Talbot WH, Darian-Smith I, Kornhuber HH, Mountcastle VB. 1968. The sense of flutter-vibration: comparison of the human capacity with response patterns of mechanoreceptive afferents from the monkey hand. J Neurophysiol 31:301–334.

Tanner WP Jr, Swets JA. 1954. A decision-making theory of visual detection. Psychol Rev 61:401–409.

Vallbo ÅB. 1995. Single-afferent neurons and somatic sensation in humans. In: MS Gazzaniga (ed). *The Cognitive Neurosciences*, pp. 237–252. Cambridge, MA: MIT Press.

Vallbo ÅB, Hagbarth K-E, Torebjörk HE, Wallin BG. 1979. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. Physiol Rev 59:919–957.

von Frey M. 1894. Beiträge zur Physiologie des Schmerzsinns. Ber Kgl Sächs Ges Wiss Leipzig, pp. 185–196.

von Frey M. 1895. Beiträge zue Sinnesphysiologie der Haut. III. Ber Sächs Ges (Akad) Wiss 47:166–184.

Weber EH. 1846. Der Tastsinn und das Gemeingefühl. In: R Wagner (ed). *Handwörterbuch der Physiologie*, vol. 3, part 2, pp. 481–588, 709–728. Braunschweig: Vieweg.

Weiskrantz L. 1986. *Blindsight: A Case Study and Implications*. Oxford: Clarendon.

Weiskrantz L, Warrington EK, Sanders MD, Marshall J. 1974. Visual capacity in the hemianopic field following a restricted occipital ablation. Brain 97:709–728.

Wundt WM. 1893–1895. *Logik. Eine Untersuchung der Prinzipien der Erkenntnis under der Methoden Wissenschaftlicher Forschung*. Stuttgart: Enke.

Wundt WM. 1896. *Lectures on Human and Animal Psychology*. Translated from 2nd German ed. by JE Creighton, EB Titchener. London/New York: S Sonnenschein/Macmillan.

22

Le sensazioni somatiche

- **I neuroni dei gangli delle radici dorsali sono le cellule di origine dei recettori periferici del sistema somatosensitivo**
- **Il tatto è mediato dai meccanocettori della cute**
  - I meccanocettori differiscono fra di loro per le caratteristiche morfologiche e per la sede in cui si trovano
  - I meccanocettori degli strati cutanei superficiali e profondi possiedono campi recettivi differenti
  - La risoluzione spaziale degli stimoli cutanei varia a seconda della regione corporea in quanto la densità dei recettori è diversa
  - I diversi tipi di meccanocettori hanno proprietà di adattamento e soglie sensoriali differenti
  - Le caratteristiche spaziali degli oggetti vengono segnalate da popolazioni di meccanocettori
- **Le altre sensazioni somatiche sono mediate da diversi tipi di recettori specializzati**
  - Le sensazioni di caldo e di freddo sono mediate dai termocettori
  - Il dolore è mediato dai nocicettori
  - La propriocezione è mediata dai meccanocettori dei muscoli scheletrici e delle capsule articolari
  - Nei visceri si trovano meccanocettori e chemocettori
- **Le fibre afferenti dei diversi recettori conducono i potenziali d'azione a velocità differenti**
- **Le fibre afferenti che ritrasmettono le singole modalità somatosensitive terminano in modo diverso a livello del midollo spinale e del bulbo**
  - Il sistema colonne dorsali-lemnisco mediale è la via più importante per il tatto e la propriocezione
  - Il sistema anterolaterale media le sensazioni di dolore ed il senso termico
- **Una visione d'insieme**

Lo studio dei meccanismi neurofisiologici delle sensazioni ha avuto inizio nel 1925, con le ricerche di Edgar Adrian e Yngve Zotterman che per primi riuscirono a registrare i potenziali d'azione delle fibre sensitive che innervano il fuso neuromuscolare. Questi studiosi scoprirono che le fibre nervose trasmettono le informazioni provenienti dai recettori modulando la frequenza di impulsi elettrici. Successivamente, Zotterman ed altri ricercatori contribuirono alla definizione, in termini scientifici moderni, della dottrina delle energie nervose specifiche la cui esistenza era stata ipotizzata da Johannes Müller all'inizio del secolo diciannovesimo. Questa dottrina, come abbiamo già visto, sostiene che recettori morfologicamente diversi sono deputati a trasdurre particolari forme di energia e trasmettono le relative informazioni al sistema nervoso centrale attraverso fibre nervose diverse a seconda della modalità sensoriale. Le ricerche di Zotterman, per esempio, condussero alla dimostrazione che il dolore non dipende dalla sovrastimolazione di qualsiasi recettore cutaneo, ma deriva dall'attività elettrica ritrasmessa da specifici recettori detti *nocicettori*.

Cominceremo lo studio dei singoli sistemi sensoriali con la sensibilità somatica, che è la modalità che per prima è stata studiata con metodi elettrofisiologici. Le sensazioni somatiche insorgono a seguito a dell'attivazione di diversi tipi di recettori che si trovano distribuiti in tutto il corpo. Nella sensibilità somatica si distinguono fondamentalmente quattro tipi di modalità: il *tatto discriminativo* (che è necessario per poter riconoscere le dimensioni, la forma e le caratteristiche della superficie degli oggetti ed il loro movimento sulla superficie cutanea), la *propriocezione* (il senso di posizione statica e di movimento degli arti e del corpo), la *nocicezione* (che segnala il danno o l'irritazione chimica dei tessuti, che in generale vengono percepiti come dolore o prurito) e il *senso termico* (sensazioni di caldo e di freddo).

Ognuna di queste modalità è mediata da un diverso sistema di recettori e vie centrali. Tuttavia, tutti questi sistemi hanno in comune una classe di neuroni: i neuroni dei gangli delle radici dorsali. I singoli neuroni dei gangli delle radici dorsali rispondono selettivamente a particolari tipi di stimoli per effetto delle particolari caratteristiche morfologiche e molecolari delle loro terminazioni periferiche.

In questo capitolo descriveremo per linee generali le proprietà di risposta sensoriale dei neuroni dei gangli delle radici dorsali che innervano la cute e mediano le sensazioni tattili, termiche e dolorifiche ed il prurito. Vedremo in quale modo regioni specializzate delle terminazioni nervose facciano sì che questi recettori rilevino particolari forme di energia. Cercheremo di capire in quale modo alcuni recettori riescano a mediare le sensazioni di tatto superficiale ed altri quelle di pressione ed attraverso quali meccanismi uno stimolo dolorifico, come una scottatura della cute, attivi fibre nervose sensitive di piccolo diametro e non abbia effetto sulle fibre nervose di maggiore diametro, che invece rispondono a leggeri toccamenti della cute. Inoltre, prenderemo brevemente in esame i nocicettori, i propriocettori ed i recettori dei visceri, che verranno analizzati in modo dettagliato nei capitoli successivi, quando esamineremo, rispettivamente, la percezione del dolore, il movimento volontario ed il sistema nervoso autonomo. Infine, passeremo in rassegna le due più importanti vie anatomiche che ritrasmettono informazioni somatosensitive al sistema nervoso centrale. La conoscenza dell'anatomia di queste vie è necessaria per capire per quali motivi certe lesioni del midollo spinale possano provocare, dal lato ipsilaterale, la perdita della sensibilità tattile ma non di quella dolorifica e termica, mentre provocano deficit di tipo opposto dal lato contralaterale. Nel capitolo successivo, nel quale porteremo la nostra attenzione sul tatto, vedremo in quale modo queste vie afferenti ritrasmettano informazioni somatosensitive alla corteccia cerebrale ed in quale modo la corteccia cerebrale elabori ed integri queste informazioni.

I neuroni dei gangli delle radici dorsali sono le cellule di origine dei recettori periferici del sistema somatosensitivo

Indipendentemente dalla loro modalità, tutte le informazioni somatosensitive provenienti dagli arti e dal tronco vengono ritrasmesse dai neuroni dei gangli delle radici dorsali. Le informazioni somatosensitive provenienti dalle regioni del capo (faccia, labbra, cavità orale, congiuntiva e dura madre) vengono ritrasmesse dai neuroni sensitivi trigeminali, che funzionalmente ed anatomicamente sono analoghi ai neuroni dei gangli delle radici dorsali. Come abbiamo visto nel Capitolo 5, i neuroni dei gangli delle radici dorsali sono in grado di svolgere efficacemente due funzioni: (1) la trasduzione dello stimolo e (2) la ritrasmissione in codice delle informazioni inerenti lo stimolo al sistema nervoso centrale. Il corpo cellulare di questi neuroni si trova in un ganglio delle radici dorsali. Gli assoni hanno due rami, uno dei quali proietta alla periferia e l'altro al sistema nervoso centrale (Figura 22.1). La terminazione del ramo periferico è l'unica parte di questi assoni sensibile agli stimoli naturali. Le proprietà delle terminazioni nervose determinano la funzione dei neuroni dei gangli delle radici dorsali. La rimanente parte del ramo periferico, insieme al ramo centrale, viene detta fibra afferente primaria e ritrasmette in codice, al midollo spinale ed al tronco dell'encefalo, informazioni relative allo stimolo.

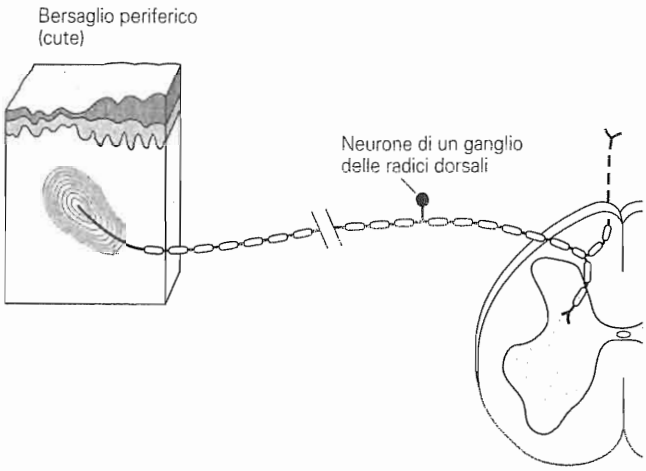


Figura 22.1 Morfologia di un neurone dei gangli delle radici dorsali. Il corpo cellulare è situato in un ganglio delle radici dorsali e l'assone ha due rami, uno dei quali proietta alla periferia e presenta terminazioni specializzate che sono sensibili ad una particolare forma di energia degli stimoli, e l'altro proietta al sistema nervoso centrale.

Le terminazioni periferiche dei neuroni dei gangli delle radici dorsali sono di due tipi: terminazioni nervose libere o terminazioni nervose incapsulate da strutture non nervose (Figura 22.2). I neuroni dei gangli delle radici dorsali con terminazioni nervose incapsulate mediano le modalità del tatto e della propriocezione (Tabella 22.1). Esse rilevano gli stimoli che modificano o deformano la superficie recettoriale. Al contrario, i neuroni dei gangli delle radici dorsali con terminazioni nervose libere mediano le sensazioni dolorifiche e termiche. I meccanocettori ed i propriocettori sono innervati da neuroni dei gangli delle radici dorsali dotati di assoni mielinici di grande diametro, che conducono i potenziali d'azione ad elevata velocità. I termocettori ed i nocicettori possiedono assoni di piccolo diametro, che possono essere amielinici o mielinici, e conducono gli impulsi a minor velocità.

I neurologi distinguono le sensazioni in due grandi gruppi: sensazioni epicritiche e protopatiche. Le *sensazioni epicritiche* concernono gli aspetti fini del tatto e sono mediate da recettori capsulati. Queste sensazioni comprendono la capacità di (1) rilevare i leggeri contatti degli stimoli con la cute e localizzare la sede cutanea che è stata toccata (*topognosia*); (2) riconoscere gli stimoli vibratori e determinarne la frequenza e l'ampiezza; (3) analizzare i dettagli spaziali delle sensazioni tattili, quali le caratteristiche delle superfici degli oggetti ed il riconoscimento che due punti toccati simultaneamente sono spazialmente distinti (discriminazione dei due punti); e (4) riconoscere la forma degli oggetti tenuti nella mano (*stereognosia*). Le *sensazioni protopatiche* comprendono il dolore e la sensibilità termica (ed anche il prurito e il solletico) e sono mediate da recettori con terminazioni nervose libe-

 ISBN 88-408-1256-3

Tabella 22.1 Tipi di recettori che mediano la sensibilità somatica.

Tipo di recettore	Gruppo di fibre[1]	Nome delle fibre[1]	Modalità
Meccanocettori cutanei e sottocutanei			Tatto
Corpuscolo di Meissner	Aα, β	RA	Strofinamento, tremolio
Recettore di Merkel	Aα, β	LA I	Pressione, caratteristiche della superficie degli oggetti
Corpuscolo del Pacini[2]	Aα, β	CP	Vibrazione
Corpuscolo di Ruffini	Aα, β	LA II	Deformazione della cute
Recettori annessi ai peli robusti e della giarda	Aα, β	G1, G2	Strofinamento, tremolio
Recettori annessi alla lanugine	Aδ	D	Strofinamento leggero
Recettore di campo	Aα, β	F	Deformazione della cute
Termocettori			Sensibilità termica
Recettori per il freddo	Aδ	III	Raffreddamento della cute (25 °C)
Recettori per il caldo	C	IV	Riscaldamento della cute (41 °C)
Recettori per il caldo intenso	Aδ	III	Temperature molto elevate (> 45 °C)
Recettori per il freddo intenso	C	IV	Temperature molto basse (< 5 °C)
Nocicettori			Dolore
Meccanici	Aδ	III	Dolore puntorio, acuto
Termo-meccanici	Aδ	III	Dolore urente
Termo-meccanici	C	IV	Dolore da freddo intenso
Polimodali	C	IV	Dolore urente, lento
Meccanocettori muscolari e scheletrici			Propriocezione degli arti
Terminazioni fusali primarie	Aα	Ia	Lunghezza e velocità di allungamento dei muscoli
Terminazioni fusali secondarie	Aβ	II	Stiramento dei muscoli
Organo tendineo del Golgi	Aα	Ib	Contrazione dei muscoli
Meccanocettori delle capsule articolari	Aβ	II	Angoli articolari
Terminazioni nervose libere sensibili allo stiramento	Aδ	III	Stiramenti o forze eccessive

1. V. Tabella 22.2.
2. I corpuscoli del Pacini si trovano anche nel mesentere, tra i fasci muscolari e nelle membrane interossee.

re. La distinzione fra sensazioni epicritiche e protopatiche aiuta a spiegare le modificazioni che si verificano a seguito di lesioni dei nervi periferici. Le sensazioni protopatiche vengono considerate più grossolane di quelle epicritiche, in parte perché sono necessari stimoli più intensi per provocare l'insorgenza di dolore. Tuttavia, non va dimenticato che i meccanismi di codificazione del dolore sono estremamente sensibili alle componenti degli stimoli che sono nocive o lesive dei tessuti.

Il tatto è mediato dai meccanocettori della cute

La sensibilità tattile è più sviluppata nella cute priva di peli (*glabra*) delle dita, della superficie palmare delle mani, della pianta dei piedi e delle labbra. La cute glabra è caratterizzata dalla presenza di creste formate da pliche dell'epidermide e disposte in modo regolare. Le creste sono organizzate in formazioni circolari dette *impronte digitali* e contengono una densa matrice di meccanocettori. Questi recettori, che mediano il senso del tatto, vengono eccitati dall'infossamento della cute o dal movimento di uno stimolo sulla superficie cutanea. Quando un oggetto viene compresso sulla cute, questa si adatta ai suoi margini. L'entità dell'infossamento dipende dalla forza applicata dall'oggetto sulla cute e dalla sua forma. Tutti i meccanocettori sono in grado di rilevare queste modificazioni del contorno cutaneo, ma le loro differenti caratteristiche morfologiche influenzano profondamente le funzioni fisiologiche che essi svolgono (Figura 22.2).

I meccanocettori differiscono fra di loro per le caratteristiche morfologiche e per la sede in cui si trovano

Praticamente tutti i meccanocettori sono dotati di formazioni specializzate che circondano la terminazione nervosa. Sebbene la sensibilità di questi recettori alla stimolazione meccanica sia una proprietà della membrana della terminazione nervosa, la loro risposta dinamica allo stimolo è determinata dalle proprietà delle loro capsule. Per poter eccitare le terminazioni nervose queste formazioni non nervose debbono essere deformate in modo caratteristico. Indagini istologiche e fisiologiche hanno condotto all'identificazione di quattro tipi principali di meccanocettori a livello della cute glabra. Due di questi sono situati negli strati superficiali della cute e gli altri due nel tessuto sottocutaneo (v. Figura 22.2). I piccoli recettori superficiali rilevano le deformazioni delle creste papillari in cui si trovano. I recettori sottocutanei, di maggiori dimensioni, rilevano le deformazioni di aree cutanee più vaste di quelle delle creste sovrastanti.

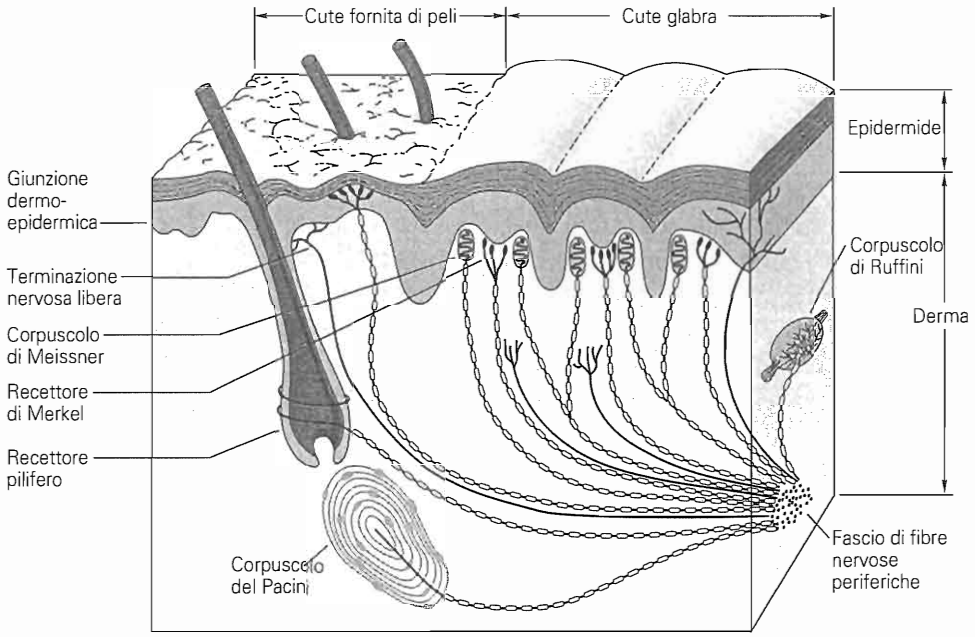


Figura 22.2 Localizzazione e morfologia dei meccanocettori della cute fornita di peli e di quella glabra della mano dell'Uomo. I recettori sono situati negli strati cutanei superficiali, a livello della giunzione tra derma ed epidermide, ed in quelli profondi, a livello del derma e del tessuto sottocutaneo. I recettori della cute glabra sono i corpuscoli di Meissner, che si trovano in corrispondenza delle papille dermiche, i recettori di Merkel, che sono disposti fra le papille dermiche, e le terminazioni nervose libere. I recettori della cute fornita di peli sono i recettori piliferi, i recettori di Merkel (che hanno una morfologia leggermente diversa di quelli della cute glabra) e le terminazioni nervose libere. I recettori del tessuto sottocutaneo sottostante sia la cute glabra che quella fornita di peli sono i corpuscoli del Pacini e quelli di Ruffini. Le fibre nervose che terminano negli strati cutanei superficiali si ramificano a livello delle loro terminazioni distali ed innervano parecchi recettori contigui, mentre le fibre nervose che si distribuiscono al tessuto sottocutaneo innervano un unico recettore. Le proprietà funzionali dei recettori dipendono dalla loro struttura.

I due principali meccanocettori degli strati superficiali della cute sono i corpuscoli di Meissner ed i dischi di Merkel. Il *corpuscolo di Meissner* è un recettore a rapido adattamento che è meccanicamente accoppiato ad un margine della cresta papillare ed è proprio questo ancoraggio che gli conferisce un'elevata sensibilità meccanica. Il recettore è una formazione globulare, ripiena di liquido, che contiene al suo interno un ammasso di cellule epiteliali appiattite; la terminazione nervosa sensitiva si avviluppa ai vari strati del corpuscolo. Il *recettore o disco di Merkel* è un recettore a lento adattamento formato da una cellula epiteliale che circonda la terminazione nervosa. La cellula di Merkel racchiude una struttura semirigida che trasmette la tensione sviluppata dalla compressione della cute alla terminazione nervosa, provocando l'insorgenza di una risposta a lento adattamento. In generale, i recettori di Merkel sono disposti a grappolo al centro della cresta papillare.

I due meccanocettori disposti nel tessuto sottocutaneo sono il corpuscolo del Pacini ed il corpuscolo di Ruffini. Questi recettori sono molto più grandi e meno numerosi dei recettori di Merkel e dei corpuscoli di Meissner. Il *corpuscolo del Pacini* è fisiologicamente simile al corpuscolo di Meissner. Risponde all'infossamento rapido della cute, ma non dà risposta alla pressione stazionaria per via delle lamelle di tessuto connettivale che circondano la terminazione nervosa (v. Figura 21.10). La sua capsula è attaccata in maniera flessibile alla cute e, per questa sua caratteristica, il recettore è in grado di rilevare stimoli vibratori applicati a parecchi centimetri di distanza. Questo recettore viene attivato in modo selettivo da un test neurologico molto diffuso facendo vibrare (alla frequenza di 200-300 Hz) un diapason posto a contatto con la cute o con una protuberanza ossea. Il *recettore di Ruffini* è un recettore a lento adattamento che mette in connessione il tessuto sottocutaneo con pliche cutanee a livello delle articolazioni, del palmo delle mani e delle unghie. Questo recettore è sensibile allo stiramento della cute o al piegamento delle unghie in quanto questi stimoli comprimono le sue terminazioni nervose. Le informazioni meccaniche rilevate dai recettori di Ruffini contribuiscono alla percezione della forma degli oggetti tenuti fra le mani. Nella Figura 22.2 si può apprezzare la disposizione anatomica dei meccanocettori della cute glabra.

Meccanocettori simili sono stati identificati nella cute fornita di peli che ricopre la maggior parte della superficie corporea. I principali meccanocettori a rapido adattamento della cute fornita di peli sono il recettore del follicolo pilifero ed il recettore di campo. Il recettore del follicolo pilifero risponde al movimenti dei peli. Si distinguono tre classi diverse di recettori (recettori annessi alla lanugine, ai peli robusti e ai peli della giarda) che differiscono fra di loro per la sensibilità al movimento dei peli e per la velocità di conduzione (v. Tabella 22.1). Il recettore di campo è localizzato principalmente al di sopra delle articolazioni delle dita, del polso e del gomito e rileva lo

 ISBN 88-408-1256-3

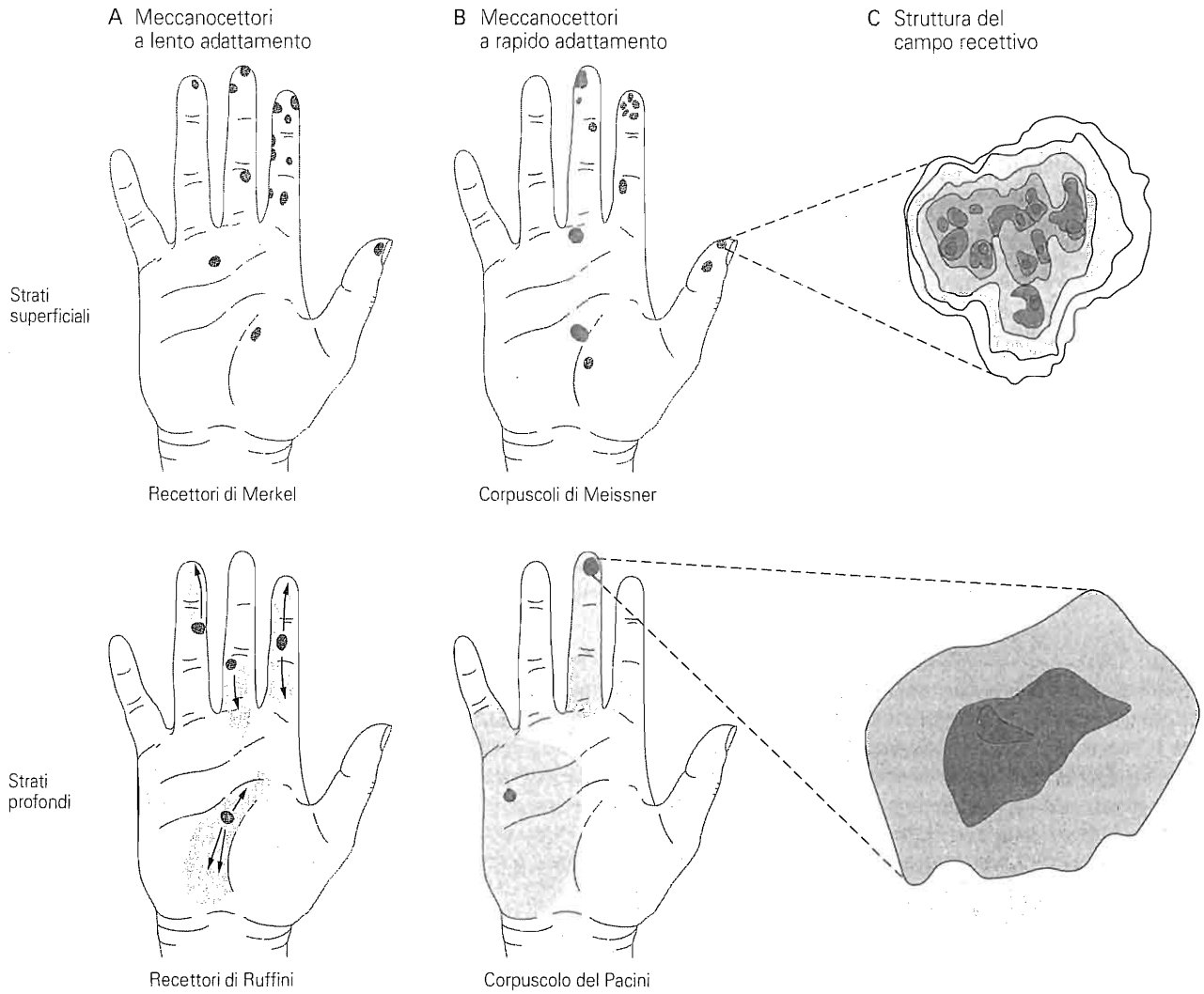


Figura 22.3 I vari meccanocettori della cute glabra differiscono sia per le dimensioni che per l'organizzazione dei loro campi recettivi. Le aree colorate della mano indicano i campi recettivi di singole fibre sensitive del nervo mediano. (Modificata, da Johansson e Vallbo, 1983.)
A. Il corpuscolo di Merkel, che è situato nella cute superficiale, e il corpuscolo di Ruffini, che si trova nel tessuto sottocutaneo, sono recettori a lento adattamento (v. Figura 21.9A). Il corpuscolo di Merkel è dotato di un campo recettivo piccolo e ben delimitato, mentre il corpuscolo di Ruffini possiede un campo recettivo di maggiori dimensioni (grigio chiaro) con una zona centrale di massima sensibilità (grigio scuro). A seconda della loro sede i corpuscoli di Ruffini vengono eccitati dallo stiramento della cute in direzioni particolari, indicate dalle frecce.
B. Il corpuscolo di Meissner, che si trova negli strati superficiali della cute, e il corpuscolo del Pacini, situato nel sottocutaneo, sono recettori a rapido adattamento (v. Figura 21.9B). I campi recettivi dei corpuscoli di Meissner situati in corrispondenza della punta delle dita hanno diametri di circa 2-3 mm mentre quelli del palmo della mano hanno, in media, un diametro di 10 mm. I campi recettivi dei corpuscoli del Pacini sono di maggiori dimensioni e si estendono sia alle dita che al palmo della mano (in grigio chiaro), ma presentano una zona centrale di massima sensibilità che si trova direttamente al di sopra del recettore (in grigio scuro).
C. Riproduzione espansa dei campi recettivi di meccanocettori degli strati superficiali e profondi della cute glabra. La sensibilità relativa agli stimoli pressori è indicata da aree di colore diverso delimitate da linee curve: le regioni più sensibili sono colorate in rosso e le meno sensibili in rosa pallido. I campi recettivi dei meccanocettori degli strati superficiali della cute presentano numerosi punti di elevata sensibilità, che corrispondono alla posizione dei corpuscoli di Meissner o dei corpuscoli di Merkel sottostanti. I campi recettivi dei meccanocettori degli strati profondi presentano un unico punto di elevata sensibilità, disposto al di sopra dei corpuscoli del Pacini o dei corpuscoli di Ruffini.

stiramento della cute quando l'articolazione viene flessa o quando la cute viene strofinata.

I meccanocettori degli strati cutanei superficiali e profondi possiedono campi recettivi differenti

Tutti i neuroni dei gangli delle radici dorsali ritrasmettono informazioni provenienti da aree cutanee circoscritte la cui estensione dipende dalla localizzazione delle loro terminazioni sensoriali. Come abbiamo visto nel Capitolo 21, la regione dalla quale può essere eccitato un neurone sensitivo viene detta campo recettivo.

Le dimensioni e la struttura dei campi recettivi sono diverse per i recettori degli strati superficiali e profondi della cute. Un neurone dei gangli delle radici dorsali riceve afferenze da un gruppo di 10-25 corpuscoli di Meissner o dischi di Merkel. La fibra afferente possiede

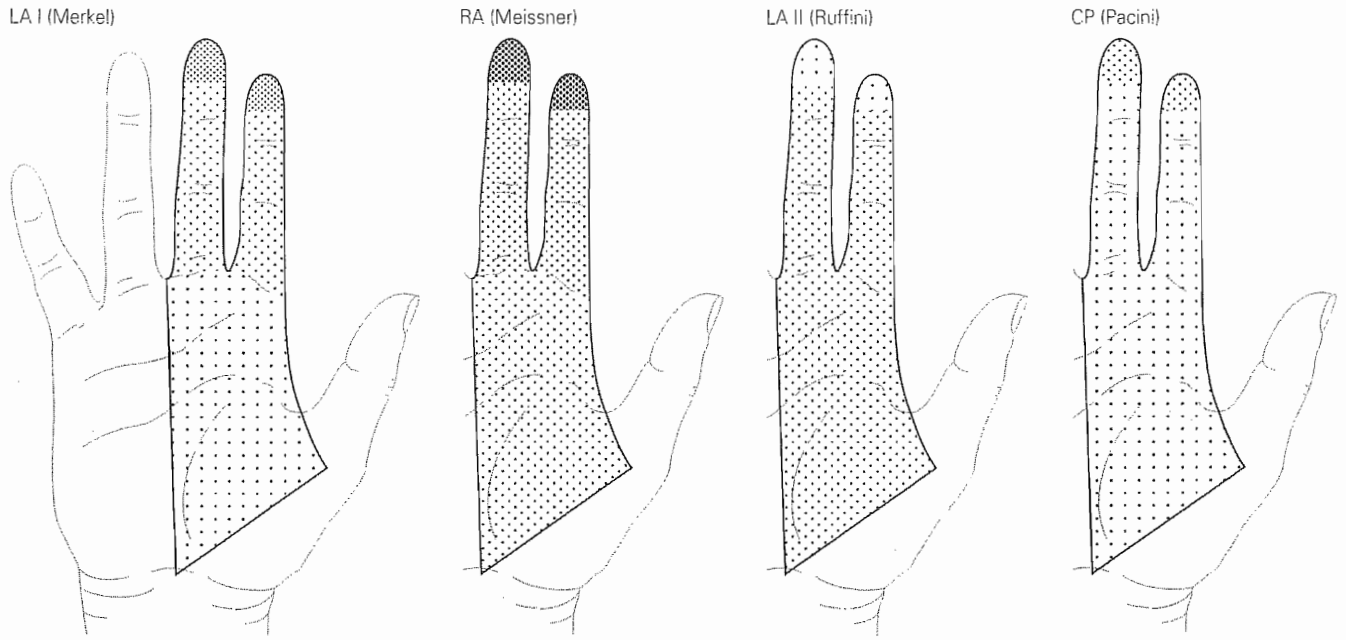


Figura 22.4 La distribuzione dei vari tipi di recettori della mano dell'Uomo è diversa. Il numero di fibre nervose sensitive che innervano le diverse aree è indicato dalla densità dei puntini. Le aree a più elevata densità recettoriale sono indicate dalla punteggiatura più fitta. (RA = a rapido adattamento; LA = a lento adattamento). I corpuscoli di Meissner (RA) e i corpuscoli di Merkel (LA I) sono i recettori più numerosi e si trovano elettivamente a livello della metà distale dei polpastrelli delle dita. I corpuscoli del Pacini (CP) e i corpuscoli di Ruffini (LA II) sono meno numerosi e non presentano alcuna distribuzione preferenziale fra regioni distali e prossimali. La punta delle dita è la regione a massima densità di innervazione, con circa 300 fibre nervose meccanocettive per centimetro quadrato. Il numero di fibre meccanocettive si riduce a 120/cm^2 a livello delle falangi prossimali e a 50/cm^2 a livello del palmo della mano. (Modificata, da Vallbo e Johansson, 1978.)

un campo recettivo che copre un'area circolare del diametro di 2-10 mm (Figura 22.3). Questi campi recettivi hanno un diametro maggiore di almeno un ordine di grandezza rispetto a quello dei singoli recettori. Perciò, le fibre nervose che innervano gli strati superficiali della cute vengono attivati da numerosi recettori dello stesso tipo. Al contrario, ogni fibra nervosa che termina negli strati profondi della cute innerva un unico corpuscolo del Pacini o di Ruffini. Di conseguenza, i campi recettivi di questi recettori coprono vaste aree cutanee, i cui confini sono indistinti (Figura 22.3). Di norma, questi campi recettivi possiedono un unico "punto caldo" a livello del quale la sensibilità al tatto è massima, situato direttamente al di sopra del recettore. Le grandi dimensioni dei campi recettivi sono in rapporto con il fatto che questi recettori sono in grado di rilevare lo spostamento meccanico ad una certa distanza dalla terminazione del recettore.

Le differenze nelle dimensioni dei campi recettivi dei recettori degli strati superficiali e profondi della cute svolgono un importante ruolo nella definizione delle proprietà funzionali dei diversi recettori. I corpuscoli di Meissner ed i corpuscoli di Merkel degli strati superficiali sono in grado di risolvere le fini differenze spaziali degli stimoli perché trasmettono informazioni da piccole aree cutanee. Poiché questi recettori hanno diametri più piccoli delle creste delle impronte digitali della cute glabra, i singoli recettori possono essere stimolati da piccolissimi rilievi presenti su una superficie. Quest'elevata risoluzione spaziale permette all'Uomo di eseguire fini discriminazioni tattili della superficie degli oggetti e di leggere l'alfabeto Braille. I corpuscoli del Pacini ed i recettori di Ruffini degli strati profondi della cute hanno la capacità di risolvere solo differenze spaziali relativamente grossolane e perciò sono poco adatti per la localizzazione spaziale fine e per la risoluzione fine dei dettagli spaziali. I meccanocettori degli strati profondi della cute rilevano le proprietà più globali degli oggetti e gli spostamenti degli stimoli a livello di estese aree cutanee.

La risoluzione spaziale degli stimoli cutanei varia a seconda della regione corporea in quanto la densità dei recettori è diversa

Le dimensioni dei campi recettivi, oltre che dalle proprietà funzionali dei diversi tipi di recettori, sulle quali si fonda la capacità di risoluzione spaziale delle caratteristiche degli stimoli, dipende anche dalla regione del corpo in cui i diversi tipi di recettori si trovano. I campi recettivi più piccoli si trovano sulla punta delle dita. I campi recettivi sono un po' più grandi sulle falangi prossimali ed ancora più grandi nel palmo della mano. Anche i campi recettivi a livello della cute fornita di peli aumentano progressivamente di dimensioni in senso prossimale, dal polso verso il tronco. Queste variazioni delle dimensioni dei campi recettivi sono in rapporto con la densità dei meccanocettori nelle diverse regioni cutanee. Sebbene i

 ISBN 88-408-1256-3

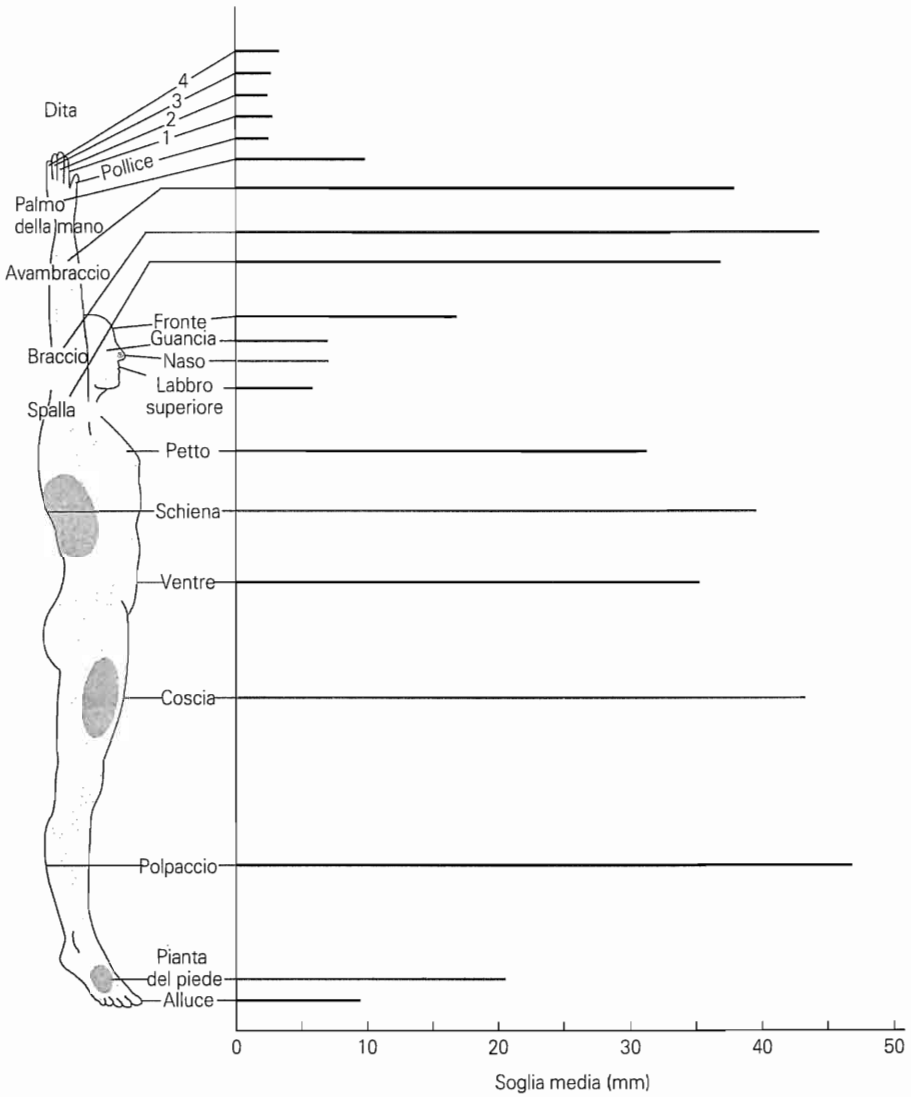


Figura 22.5 La discriminazione dei due punti è diversa nelle varie zone della superficie corporea. La soglia dei due punti è una misura della distanza minima che debbono avere due stimoli perché siano percepiti come distinti. Per distanze minori i due stimoli vengono percepiti in modo indistinto, come un unico stimolo che si estende per tutta la distanza che separa i due punti. Nella pratica clinica le soglie dei due punti vengono misurate mediante un compasso calibrato, che permette di variare in modo accurato la distanza fra le due punte. Le soglie dei due punti possono essere determinate anche misurando la capacità di soggetti volontari di discriminare l'orientamento di particolari griglie formate da linee in rilievo in funzione della distanza fra le linee. Questo metodo permette di misurare l'acuità spaziale in modo più accurato. La soglia dei due punti è diversa nelle varie regioni del corpo. A livello della punta delle dita è di circa 2 mm, ma raggiunge il valore di 10 mm a livello del palmo della mano e di 40 mm a livello del braccio. Le soglie dei due punti, evidenziate in grigio, corrispondono al diametro dei campi recettivi riprodotti in grigio nello schema del corpo di un uomo. La massima capacità discriminativa è posseduta dalla punta delle dita, dalle labbra e dalla lingua, che sono le regioni in cui i campi recettivi hanno le dimensioni minori. (Modificata, da Weinstein, 1968.)

singoli neuroni dei gangli delle radici dorsali innervino approssimativamente lo stesso numero di recettori cutanei, i corpuscoli di Meissner ed i recettori di Merkel sono molto più numerosi nella punta delle dita che nel palmo della mano. La distanza fra i recettori è perciò minore a livello della punta delle dita ed aumenta in direzione prossimale, a livello della mano, dove la loro distribuzione è meno densa (Figura 22.4).

Le dimensioni dei campi recettivi a livello di una particolare regione cutanea contribuiscono a determinare la capacità di rilevare la stimolazione di due o più punti. Un neurone sensitivo che innerva corpuscoli di Meissner o recettori di Merkel trasmette soltanto informazioni relative all'infossamento *massimo* applicato all'interno del suo campo recettivo. Se vengono stimolati due punti all'interno del medesimo campo recettivo, il neurone segnalerà solo l'infossamento maggiore. Se invece i punti si trovano all'interno dei campi recettivi di due neuroni diversi, allora verranno segnalate le informazioni relative ad entrambi i punti. Maggiore è la distanza fra i punti a livello della superficie cutanea, maggiore è la probabilità che due fibre attivate siano separate da una fibra non attivata. Per risolvere i dettagli spaziali sembra che sia necessaria la presenza di un contrasto fra fibre attive ed inattive.

La capacità di risoluzione spaziale degli stimoli nelle varie regioni cutanee può essere espressa in termini quantitativi misurando la capacità di percepire come distinti una coppia di stimoli vicini. La minima distanza

Scheda 22.1

La sensibilità vibratoria è codificata da treni di potenziali d'azione dei meccanocettori cutanei

La vibrazione è quella particolare sensazione prodotta dalle oscillazioni sinusoidali di un oggetto poggiato sulla cute. Essa può essere generata dal ronzio di un motore elettrico, dalle corde di uno strumento musicale o dal diapason utilizzato per l'esame neurologico dei pazienti. Alcuni meccanocettori cutanei rispondono a queste oscillazioni con un codice di impulsi in cui ogni potenziale d'azione segnala un ciclo dell'onda sinusoidale (Figura 22.6A). La frequenza delle vibrazioni viene codificata dalla frequenza dei potenziali d'azione generati dalle fibre nervose.

I vari meccanocettori differiscono fra di loro per la soglia di risposta alla stimolazione vibratoria (Figura 22.6B). I recettori di Merkel rispondono in modo ottimale a frequenze estremamente basse (5-15 Hz), i corpuscoli di Meissner presentano la massima sensibilità a frequenze intermedie (20-50 Hz) e, infine, i corpuscoli del Pacini raggiungono la soglia minima solo alle alte frequenze (60-400 Hz). Quando vengono stimolati a 250 Hz, questi ultimi recettori sono in grado di rilevare vibrazioni di appena 1 μm, ma la loro soglia aumenta marcatamente quando vengono stimolati a 30 Hz.

La capacità di avvertire gli stimoli vibratori dipende dalle soglie cui sono sintonizzati i recettori. L'Uomo presenta la massima sensibilità per le vibrazioni di 200-250 Hz. Stimoli vibratori di frequenza inferiore o superiore, per poter essere percepiti, debbono avere ampiezze maggiori.

La percezione di una stimolazione vibratoria come una serie di eventi ripetitivi dipende dal fatto che i recettori situati sotto il dispositivo che genera la vibrazione siano attivati in modo sincrono e generino perciò potenziali d'azione simultanei. L'intensità degli stimoli vibratori viene codificata dal numero complessivo di fibre nervose sensitive attivate più che dalla loro frequenza di scarica, che codifica invece la frequenza degli stimoli vibratori. Se vengono applicati stimoli vibratori a 250 Hz, di ampiezza appena superiore alla soglia, vengono attivati solo i corpuscoli del Pacini situati immediatamente al di sotto del punto di contatto della cute con il vibratore. Mano a mano che l'ampiezza viene fatta aumentare, diventano attivi i corpuscoli del Pacini meno prossimi al punto di contatto ed i corpuscoli di Meissner sottostanti il vibratore. Il numero complessivo delle fibre nervose sensitive attivate è correlato linearmente con l'ampiezza dello stimolo vibratorio.

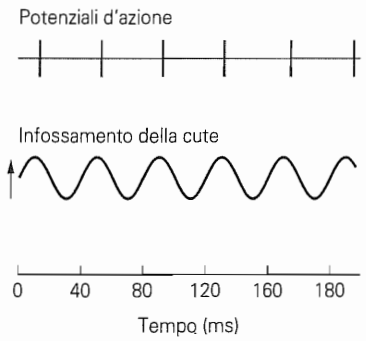


Figura 22.6A I meccanocettori a rapido adattamento rispondono alla stimolazione meccanica sinusoidale con un potenziale d'azione ad ogni ciclo. Le registrazioni della figura sono state ottenute da un recettore stimolato con uno stimolo vibratorio di 25 Hz che faceva scaricare il recettore alla frequenza di 25 potenziali d'azione al secondo. La minima intensità dello stimolo sinusoidale che evoca un potenziale d'azione per ogni ciclo viene detta "soglia di sintonizzazione" del recettore. (Modificata, da Talbot e collaboratori, 1968.)

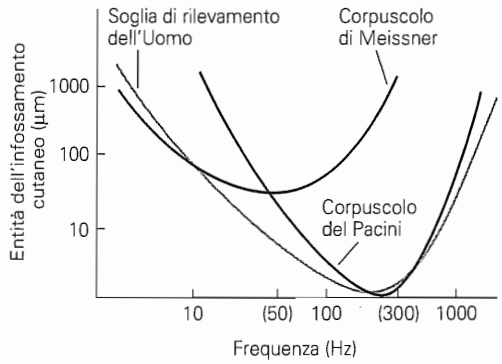


Figura 22.6B La soglia di percezione di uno stimolo vibratorio corrisponde alla soglia di sintonizzazione del meccanocettore. La soglia del corpuscolo di Meissner raggiunge i valori più bassi a frequenze di 20-50 Hz. Il corpuscolo del Pacini, al contrario, rileva frequenze più elevate. (Modificata, da Mountcastle e collaboratori, 1972.)

percepibile fra due stimoli viene detta *soglia dei due punti*. Questa soglia è diversa nelle varie regioni del corpo (Figura 22.5). Queste differenze sono correlate con le dimensioni dei campi recettivi e con la densità d'innervazione periferica dei meccanocettori degli strati superficiali della cute. Perciò, le misurazioni delle capacità funzionali della mano dell'Uomo forniscono importanti informazioni sull'organizzazione degli organi di senso periferici.

I diversi tipi di meccanocettori hanno proprietà di adattamento e soglie sensoriali differenti

Per quale ragione a livello di ogni strato cutaneo si trovano due tipi diversi di meccanocettori con campi recettivi simili? La risposta a questa domanda è rintracciabile nelle proprietà funzionali di questi meccanocettori. Sebbene tutti e quattro i tipi di meccanocettori vengano eccitati dall'infossamento della cute, ognuno di loro trasmette

 ISBN 88-408-1256-3

informazioni differenti. Come abbiamo visto nel Capitolo 21, alla stimolazione tattile i meccanocettori danno risposte prolungate a lento adattamento oppure rispondono con una raffica di attività a rapido adattamento all'inizio ed alla fine della stimolazione. I recettori a lento adattamento segnalano la pressione esercitata dagli oggetti e la loro forma attraverso il valor medio della loro frequenza di scarica (v. Figura 21.9A). Il numero complessivo di potenziali d'azione al secondo è proporzionale alla forza che induce l'infossamento in corrispondenza del recettore. I recettori a rapido adattamento rilevano il movimento degli oggetti sulla cute (v. Figura 21.9B). Questi recettori rispondono quando cambia la posizione dello stimolo e cessano di scaricare quando il movimento dello stimolo si arresta. La loro frequenza di scarica è proporzionale alla velocità del movimento dello stimolo e la durata della loro scarica segnala la durata del movimento dello stimolo. Essi rilevano l'impatto dello stimolo con la cute, come si verifica nel caso dell'onda pressoria che si produce quando la mano viene in contatto con un oggetto, o le vibrazioni prodotte dalle oscillazioni di un oggetto (v. Scheda 22.1). I recettori a rapido adattamento vengono stimolati anche dal movimento laterale sulla cute, come avviene quando si fa una carezza o si strofina la cute o la si palpa.

I meccanocettori differiscono anche per la loro soglia, che è l'intensità minima di uno stimolo necessaria per generare un potenziale d'azione a livello di una fibra afferente. I recettori a rapido adattamento hanno soglie più basse dei recettori a lento adattamento alla stimolazione tattile. I meccanocettori più sensibili sono i corpuscoli del Pacini (Figura 22.6). Questi recettori sono in grado di rilevare le piccolissime vibrazioni prodotte dall'urto di un oggetto su un piano al quale è appoggiata la mano o quelle generate dal ronzio di un motore elettrico. I corpuscoli del Pacini rilevano anche gli spostamenti minimi della cute provocati dal suo sfregamento, come avviene quando la mano si muove su un oggetto, indipendentemente dal fatto che la superficie sia liscia o ruvida. I corpuscoli di Meissner sono particolarmente sensibili alle nette variazioni di forma degli oggetti che si verificano a livello dei loro margini e dei loro angoli e alle piccole irregolarità della loro superficie quando gli oggetti vengono esplorati con la mano. Questi recettori vengono utilizzati per rilevare e localizzare le piccole protuberanze o creste eventualmente presenti su superfici lisce.

Per attivare i recettori di Merkel, che sono a lento adattamento, occorrono protuberanze o margini più marcati. Tuttavia, quando vengono attivati, questi recettori sono in grado di fornire un'immagine più netta dei contorni degli oggetti modificando la propria frequenza di scarica. Se la superficie di un oggetto è piatta, questi recettori scaricano in modo continuativo a bassa frequenza. L'eventuale presenza sulla superficie di un oggetto di convessità che provochino infossamenti della cute determina un aumento della loro frequenza di scarica, mentre se sono presenti delle concavità questi recettori cessano di scaricare. Le loro risposte sono proporzionali alla superficie di curvatura degli oggetti, per cui oggetti con superfici di curvatura di grande diametro evocano risposte di minore intensità degli oggetti con superfici di curvatura di diametro minore (Figura 22.7). Questi recettori danno le risposte più intense quando spigoli acuti o oggetti appuntiti, come la punta di una matita, vengono a contatto con il loro campo recettivo. Le modificazioni della frequenza di scarica di questi recettori influenzano la percezione della forma degli oggetti, come avviene quando, per esempio, teniamo con il pollice e l'indice corpi di forma sferica di diametro diverso. Sfere piccole, come quelle di un cuscinetto a sfera, vengono avvertite come relativamente aguzze, mentre una palla da ping-pong viene avvertita come relativamente piatta.

Le caratteristiche spaziali degli oggetti vengono segnalate da popolazioni di meccanocettori

Se la frequenza di scarica dei recettori a lento adattamento codifica sia la pressione che esercita un oggetto che la sua forma, come fa il sistema nervoso centrale a decifrare quale dei due parametri viene segnalato da un recettore? In effetti, un unico recettore non è in grado di segnalare queste due proprietà in modo non ambiguo. Di fatto, le informazioni relative alle dimensioni ed alla forma degli oggetti vengono segnalate da popolazioni di recettori che vengono stimolati da parti diverse degli oggetti. Un oggetto di piccolo diametro che determini un infossamento di una piccola area cutanea provoca un focolaio di attività ben delimitato perché fa scaricare ad alta frequenza un piccolo numero di recettori adiacenti fra di loro. Al contrario, un oggetto dalle forme lievemente arrotondate che venga in contatto con un'ampia area cutanea evoca risposte più deboli su una vasta popolazione di recettori, generando perciò un profilo di attività ampio e di bassa intensità (Figura 22.7A).

Anche le informazioni relative alle caratteristiche della superficie degli oggetti sono mediate dai meccanocettori. L'Uomo è in grado di rilevare le scabrosità di una superficie e le distanze e l'orientamento degli elementi che compongono una trama in corrispondenza della superficie di un oggetto, come quelli di un reticolo o come la disposizione dei puntini dell'alfabeto Braille. Quando la mano viene fatta passar sopra una riga di lettere composte con l'alfabeto Braille, i recettori di Merkel ed i corpuscoli di Meissner producono una raffica di potenziali d'azione ogni qual volta un puntino viene in contatto con il loro campo recettivo e cessano di scaricare quando il campo recettivo si trova in corrispondenza degli spazi fra i puntini. La scarica periodica di questi recettori segnala la disposizione spaziale della trama dei puntini (Figura 22.8).

Tuttavia, ogni fibra afferente viene stimolata soltanto da una piccola parte di tutta la trama. Le informazioni sulla trama complessiva non vengono fornite dall'attività delle singole fibre afferenti, ma da quella complessiva di tutte le fibre afferenti sia attive che inattive, la cui distribu-

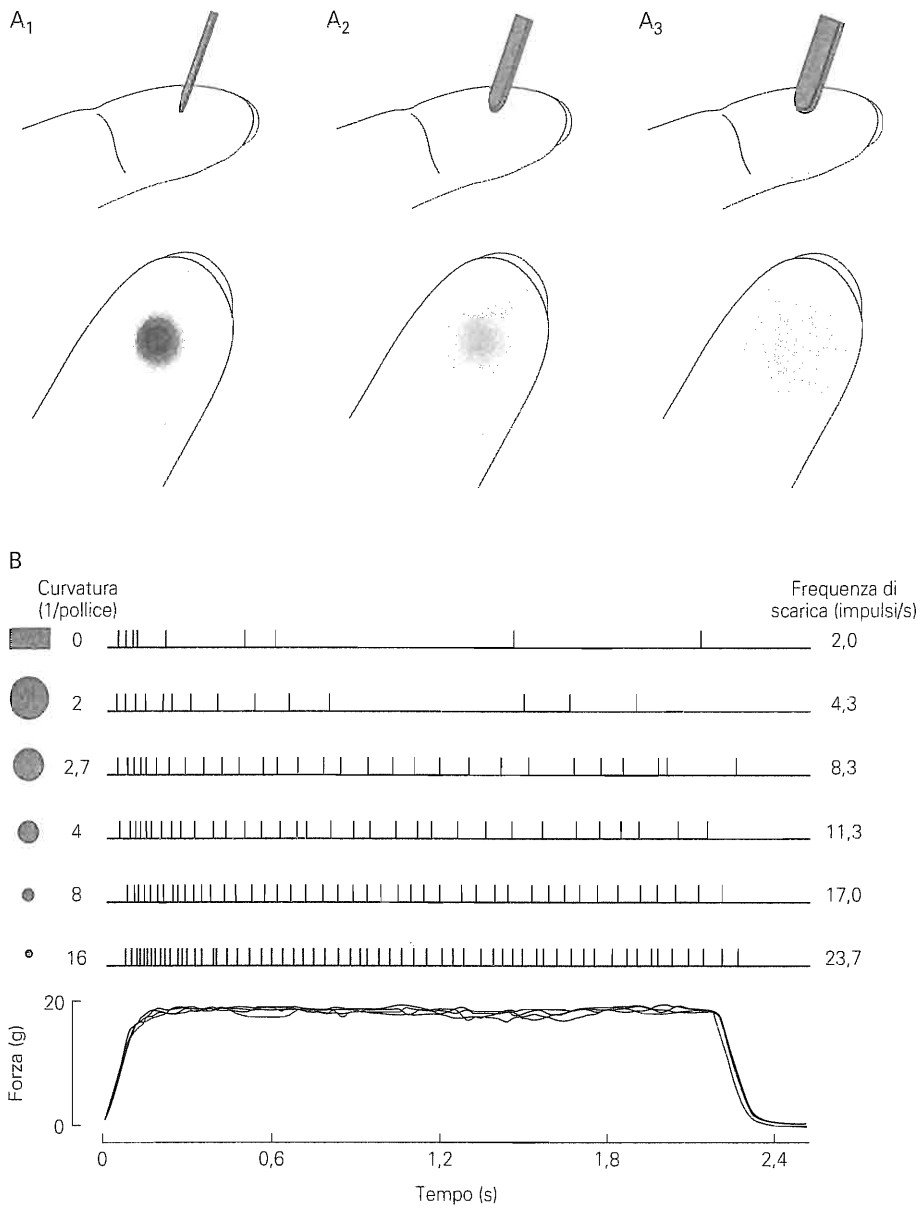


Figura 22.7 La forma e le dimensioni degli oggetti che vengono in contatto con la mano vengono codificate da popolazioni di corpuscoli di Merkel.
A. L'area di contatto sulla cute determina il numero di recettori stimolati. La regione della punta del dito evidenziata in grigio indica la zona di diffusione dell'eccitamento quando stimoli pressori di uguale forza vengono applicati alla cute mediante specilli di diverso diametro. L'intensità del colore è proporzionale alla frequenza di scarica dei recettori. 1. Uno specillo aguzzo di piccolo diametro attiva una piccola popolazione di recettori di Merkel. Tuttavia, i recettori attivati scaricano vivacemente perché tutta la forza è concentrata in corrispondenza della punta del piccolo specillo. 2. Uno specillo di diametro intermedio attiva un maggior numero di recettori, ma la massima frequenza di scarica di questa popolazione di recettori è meno elevata. Lo specillo viene percepito meno aguzzo di quello di diametro inferiore. 3. Uno specillo di diametro maggiore e dalla punta arrotondata stimola una vasta popolazione di recettori in tutta la punta del dito. Questi recettori scaricano a bassa frequenza perché la forza dello stimolo si distribuisce ad un'area cutanea maggiore. (Modificata, da Goodwin e collaboratori, 1995.)
B. La frequenza di scarica dei singoli corpuscoli di Merkel codifica il diametro dello specillo. Le registrazioni dei potenziali d'azione di un recettore di Merkel mostrano le risposte evocate dalla stimolazione del campo recettivo con specilli di dimensioni decrescenti. Tutti gli specilli evocano un'intensa risposta iniziale quando vengono a contatto con la cute. La frequenza di scarica del recettore durante la fase di pressione stazionaria è proporzionale al grado di curvatura della punta dello specillo. Le risposte meno intense vengono evocate da specilli dalla punta relativamente piatta (di grande diametro). La frequenza di scarica aumenta mano a mano che la punta dello specillo diventa minore. (Modificata, da Srinivasan e LaMotte, 1991.)

zione rappresenta la distanza e l'orientamento dei puntini presenti nella trama. Perciò, la rappresentazione della trama dell'intera superficie verrà trasmessa dall'attività di un gruppo di fibre afferenti del nervo periferico che innerva il dito. Vedremo nel Capitolo 23 in quale modo il sistema nervoso centrale utilizzi l'insieme di connessioni convergenti stabilite dai neuroni per confrontare l'attività dei componenti di una popolazione di neuroni e quindi per ricostruire l'orientamento dei punti che compongono la trama di una superficie.

La risoluzione spaziale dei dettagli di una trama come quella dei puntini dell'alfabeto Braille dipende dall'entità totale dell'area innervata da ogni fibra sensitiva (v. Figura 21.6). I recettori di Merkel sono la classe di recettori che fornisce la più elevata risoluzione spaziale in quanto ognuno di essi controlla l'area di un puntino.

ISBN 88-408-1256-3

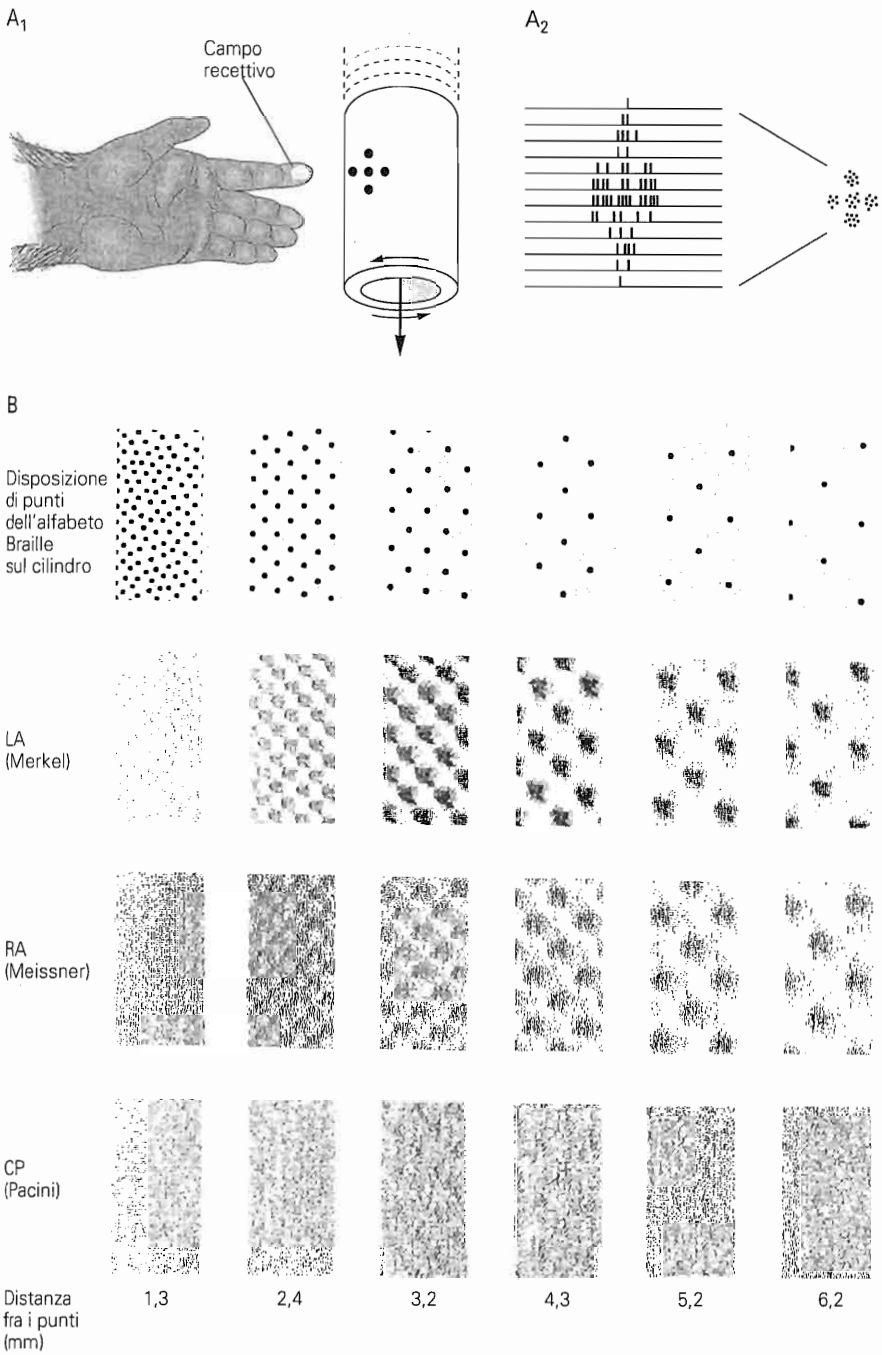


Figura 22.8 Le caratteristiche di scarica dei meccanocettori degli strati cutanei superficiali codificano le caratteristiche della superficie degli oggetti strofinati sulla cute.
A. 1. Le risposte dei meccanocettori alle caratteristiche della superficie del dispositivo di stimolazione venivano registrate mentre il braccio della scimmia era immobilizzato. I campi recettivi di singoli neuroni del dito di una scimmia venivano stimolati mediante una schiera di punti in rilievo su un cilindro ruotante. Quando il cilindro veniva fatto ruotare, la sua superficie si spostava sulla superficie del campo recettivo. Lo sperimentatore poteva far variare la velocità del movimento della superficie del cilindro e la sede della trama dei punti all'interno del campo recettivo. La trama dei punti veniva spostata lateralmente ad ogni ciclo di rotazione del cilindro in modo tale che i punti potessero stimolare in successione le parti mediale, centrale e laterale del campo recettivo. La risposta complessiva di un recettore ad una serie di stimolazioni con la trama dei punti simula la distribuzione dei recettori attivati e non attivati. 2. Le sequenze di potenziali d'azione generati da singoli recettori durante un giro completo del cilindro sono rappresentate nei diagrammi spaziali degli eventi, nei quali ogni punto rappresenta un potenziale d'azione e ogni fila orizzontale di punti rappresenta una scansione del dispositivo di stimolazione, spostato di volta in volta lateralmente.
B. Diagrammi spaziali degli eventi relativi a tre tipi di meccanocettori stimolati mediate schiere di punti disposti a distanze diverse. I recettori di Merkel, a lento adattamento, ed i corpuscoli di Meissner, a rapido adattamento, riescono ad operare una distinzione fra i punti e gli spazi interposti fra di essi quando la distanza fra i punti è superiore al diametro del campo recettivo. Ogni recettore scarica una salva di potenziali d'azione ad ogni punto ed è silente negli intervalli fra punti successivi. Quando la distanza fra i punti viene ridotta, i recettori non sono più in grado di codificare separatamente la presenza dei singoli punti. I corpuscoli del Pacini non sono in grado di riconoscere le caratteristiche della superficie del dispositivo di stimolazione perché i loro campi recettivi sono più grandi della distanza che separa i singoli punti. (Riprodotta, da Connor e collaboratori, 1990.)

Anche i corpuscoli di Meissner possiedono questa proprietà, ma le informazioni relative alla distribuzione spaziale dei puntini non sono altrettanto nettamente delimitate in quanto i loro campi recettivi sono leggermente più ampi. I corpuscoli del Pacini non sono in grado di segnalare le variazioni dei contorni della superficie in quanto i loro campi recettivi includono parecchi puntini della trama superficiale. Al contrario, questi recettori scaricano in modo continuativo, segnalando la velocità con la quale la mano si muove sulla superficie esplorata. L'attività dei corpuscoli del Pacini fornisce quindi una serie di informazioni di natura temporale che permettono al sistema nervoso centrale di convertire il numero di raffiche di potenziali d'azione al secondo, ritrasmesse dai corpuscoli di Meissner e dai corpuscoli di Merkel, in informazioni spaziali relative al numero di puntini presenti nella trama esplorata per centimetro di superficie.

Le esperienze sensoriali pure evocate dagli stimoli utilizzati nell'esame neurologico, quali un leggero tocco, la pressione esercitata con uno specillo od uno stimolo vibratorio di tipo sinusoidale, sono molto diverse dalle sensazioni tattili evocate dagli stimoli naturali più complessi, con cui veniamo abitualmente in contatto. Gli stimoli naturali raramente attivano un solo tipo di recettore, ma al contrario attivano combinazioni diverse di meccanocettori che inviano i loro segnali in modo sinergico. Per esempio, quando afferriamo un oggetto, lo solleviamo e lo ricollochiamo su un piano di appoggio, le quattro classi di recettori segnalano fasi diverse del movimento. I corpuscoli di Meissner sono vivacemente attivi durante la fase iniziale del contatto, quando la forza sviluppata per afferrare l'oggetto tende a crescere e scaricano una seconda raffica quando la presa dell'oggetto viene a cessare. Anche i corpuscoli di Merkel vengono stimolati all'inizio della fase di afferramento dell'oggetto e continuano a scaricare anche durante la fase di sollevamento dell'oggetto, segnalando la forza sviluppata con la presa, ma cessano di scaricare quando la presa dell'oggetto viene meno. I corpuscoli del Pacini sono particolarmente sensibili alle pressioni meccaniche transitorie che si sviluppano all'inizio e alla fine del movimento, quando l'oggetto viene riportato in basso e posato sul piano di appoggio. Le forze gravitazionali che entrano in gioco quando l'oggetto viene sollevato vengono segnalate dai corpuscoli di Ruffini. I segnali trasmessi in modo coordinato da questi recettori forniscono importanti informazioni al sistema motorio che controlla la mano e che verrà preso in esame nel Capitolo 38.

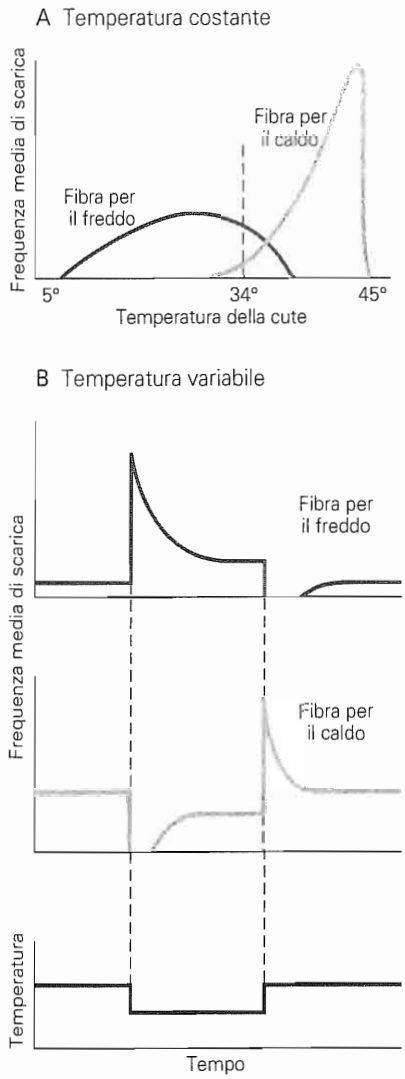


Figura 22.9 I recettori per il caldo e per il freddo codificano la temperatura della cute.
A. Temperature costanti. I recettori per il freddo e per il caldo rispondono a gamme diverse di temperature costanti ed hanno sensibilità massimali per stimoli termici differenti. I recettori per il freddo rispondono a temperature costanti comprese fra 5 e 40 °C, mentre quelli per il caldo sono tonicamente attivi fra 29 e 45 °C. I recettori per il freddo raggiungono la massima frequenza di scarica quando la temperatura della cute è di 25 °C, mentre i recettori per il caldo scaricano in modo massimale a 45 °C. Quando la temperatura cutanea è al valore normale di 34 °C, i recettori per il freddo sono più attivi dei recettori per il caldo. (Modificata, da Darian-Smith, 1973.)
B. Variazioni di temperatura. Entrambi i tipi di recettori sono più sensibili alle variazioni di temperatura piuttosto che alle temperature costanti. Il raffreddamento della cute al di sotto del livello normale provoca un brusco innalzamento della frequenza di scarica dei recettori per il freddo e fa cessare la scarica dei recettori per il caldo. Se la temperatura viene mantenuta bassa, la frequenza di scarica dei recettori per il freddo si adatta. Quando la temperatura viene riportata al livello normale, i recettori per il freddo cessano transitoriamente di scaricare, mentre i recettori per il caldo scaricano una salva di potenziali d'azione. Il riscaldamento della cute ha effetti opposti sulla scarica dei recettori per il freddo e per il caldo. (Modificata, da Hensel, 1973.)

Le altre sensazioni somatiche sono mediate da diversi tipi di recettori specializzati

Le sensazioni di caldo e di freddo sono mediate dai termocettori

Mentre le dimensioni, la forma e le caratteristiche della superficie degli oggetti possono essere rilevati anche con la vista, le qualità termiche degli oggetti vengono riconosciute solamente per il tramite del sistema somatosensitivo. L'Uomo è in grado di riconoscere quattro diversi tipi di sensazioni termiche: di freddo intenso, di freddo, di caldo e di caldo intenso. Queste sensazioni termiche deri-

 ISBN 88-408-1256-3

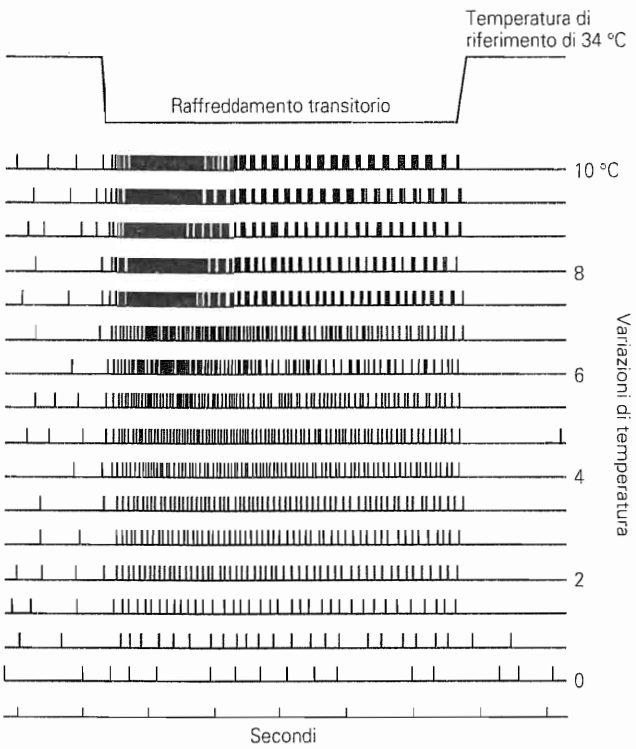


Figura 22.10 La velocità e l'entità del raffreddamento della cute vengono codificate dalla frequenza di scarica dei recettori per il freddo. Potenziali d'azione registrati dalla fibra di un recettore per il freddo a seguito del raffreddamento rapido della cute. I tracciati riportano la risposta del recettore ad una serie di stimoli di intensità decrescente. La fibra risponde con un rapido aumento della frequenza di scarica quando la temperatura della cute viene abbassata di 10 °C, partendo da una temperatura iniziale di 34 °C, fino alla temperatura di 24 °C. Decrementi minori della temperatura (per esempio da 34 °C a 30 °C) provocano incrementi meno pronunciati della frequenza di scarica della fibra. La frequenza di scarica della fibra è correlata in maniera lineare con l'entità del decremento di temperatura della cute. Il riscaldamento della cute alla fine del raffreddamento fa cessare la scarica della fibra. (Riprodotta, da Darian-Smith e collaboratori, 1973.)

vano dalle differenze fra la temperatura esterna dell'aria o degli oggetti che vengono in contatto con il corpo e la temperatura della cute, che di norma è di 34 °C.

I recettori termici modulano la loro frequenza di scarica in funzione della temperatura. A temperatura costante hanno un'attività tonica, scaricando potenziali d'azione a frequenza costante in funzione della temperatura rilevata. A differenza dei meccanocettori, che sono silenti in assenza di stimoli tattili, i recettori per il freddo e per il caldo generano continuamente potenziali d'azione a bassa frequenza (2-5 al secondo) quando la temperatura cutanea è al valore normale di 34 °C (Figura 22.9A). La frequenza di scarica in stato stazionario non aumenta o diminuisce monotonicamente quando la cute viene riscaldata o raffreddata lentamente. Al contrario, ogni classe di recettori termici presenta un picco di scarica ad una particolare temperatura. I recettori per il freddo scaricano in modo più vivace a 25° C, mentre i recettori per il caldo raggiungono la massima frequenza di scarica a 45 °C. Temperature al di sopra o al di sotto di questi valori evocano risposte progressivamente meno vivaci. Perciò, i singoli recettori per il freddo e per il caldo non sono in grado di fornire direttamente indicazioni sulla temperatura cutanea, in quanto la stessa frequenza di scarica può essere provocata da stimoli termici superiori ed inferiori a quello ottimale. Al contrario, la codificazione della temperatura cutanea richiede il confronto dell'attività relativa di diverse popolazioni di recettori termici e di nocicettori.

La codificazione della temperatura degli oggetti avviene in modo analogo alla rappresentazione dei colori nel sistema visivo. In entrambe queste modalità vi sono popolazioni di recettori sensibili a gamme limitate di bande di energia. Ogni popolazione presenta un picco di sensibilità per una particolare posizione all'interno della banda di energia. La percezione della temperatura o del colore dipende dall'attività relativa di ogni popolazione di recettori attivati.

I recettori termici sono molto sensibili alle differenze fra la temperatura della cute e quella degli oggetti con cui veniamo in contatto. Variazioni rapide della temperatura cutanea evocano risposte dinamiche: l'aumento di temperatura viene segnalato dai recettori per il caldo e la diminuzione da recettori per il freddo (Figura 22.9B). Se il contatto con un oggetto viene mantenuto per parecchi secondi, la frequenza di scarica dei recettori si riduce (Figura 22.10). L'adattamento della frequenza di scarica corrisponde al fenomeno dell'adattamento sensoriale.

I recettori per il caldo rispondono proporzionalmente all'aumento di temperatura al di sopra del valore di riposo di 34 °C. Tuttavia, se la temperatura supera i 45 °C, i recettori per il caldo generano un'intensa raffica di impulsi e poi cessano di scaricare anche se lo stimolo viene mantenuto. I recettori per il caldo non rispondono a temperature molto elevate, in quanto stimoli termici di temperatura superiore ai 50 °C non sono in grado di eccitarli. A queste temperature elevate l'Uomo percepisce dolore da calore piuttosto che sensazioni di caldo.

Il dolore è mediato dai nocicettori

I recettori che rispondono selettivamente a stimoli lesivi per i tessuti vengono detti *nocicettori* (dal latino *nocere*, ledere). Essi rispondono direttamente a certi tipi di stimoli nocivi ed indirettamente ad altri, attraverso l'intermediazione di una o più sostanze chimiche liberate dalle cellule dei tessuti lesi. È stato ipotizzato che nell'Uomo parecchie sostanze possano fungere da intermediari chimici del dolore: l'istamina, i K^+ liberati dalle cellule lese, la bradichinina, la sostanza P ed altri peptidi ad essa correlati, l'acidità (cioè la diminuzione locale del pH a livello delle terminazioni nervose), l'ATP, la serotonina e l'acetilcolina. L'Uomo avverte un dolore urente quando queste sostanze stimolano i nocicettori. Perciò, è probabile che la maggior parte dei nocicettori siano in realtà chemocettori sensibili a sostanze chimiche irritanti liberate nei tessuti circostanti da stimoli nocivi, termici o meccanici, o a sostanze esogene che possono attraversare la

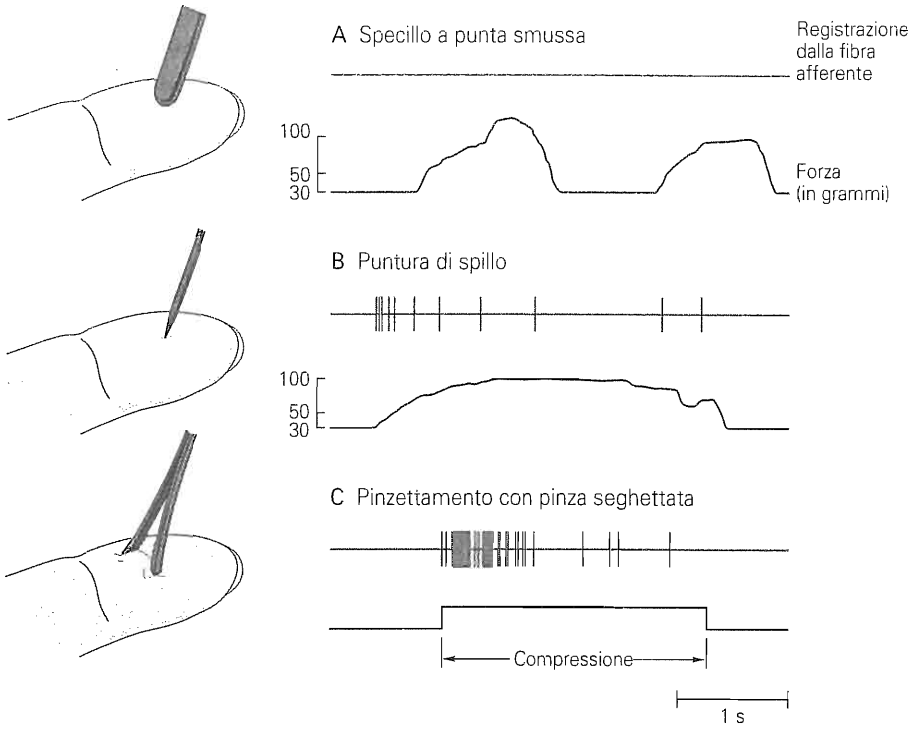


Figura 22.11 I nocicettori meccanici vengono attivati da stimoli intensi e mediano le sensazioni di dolore acuto puntorio. Stimoli pressori applicati al campo recettivo del recettore mediante una punta smussa non provocano alcuna risposta anche quando la cute viene infossata di ben 2 mm (A), mentre la puntura di un ago genera una risposta ben evidente (B). Nelle tracce inferiori delle parti A e B sono riportati i segnali di uscita di un trasduttore di forza montato sullo stimolatore. Un pizzicotto applicato alla cute con una pinza seghettata (C) è più lesivo della puntura di spillo e produce una risposta più intensa. (Modificata, da Perl, 1968.)

cute e legarsi alle terminazioni nervose sensitive. Alcuni nocicettori rispondono a sostanze chimiche come l'istamina evocando sensazioni di prurito. Queste fibre sono tonicamente attive quando in un tessuto è presente un processo infiammatorio a causa della liberazione di istamina e di peptidi o della presenza di sostanze chimiche esogene come gli allergeni.

Sulla base del tipo di stimolo efficace si distinguono tre tipi di nocicettori: i nocicettori meccanici e termici, che vengono attivati da particolari tipi di stimoli nocivi, e i nocicettori polimodali, che costituiscono la classe più numerosa e sono invece sensibili agli effetti lesivi degli stimoli piuttosto che alle loro proprietà fisiche.

I *nocicettori meccanici* per essere attivati richiedono stimoli meccanici intensi che spesso sono dolorifici. Vengono attivati anche da oggetti aguzzi che penetrano nella cute o da stimoli che la schiacciano o la pizzicano (Figura 22.11) evocando quindi sensazioni di dolore puntorio. La loro frequenza di scarica aumenta mano a mano che aumenta il grado di lesività degli stimoli meccanici, da quelli quasi lesivi a quelli nettamente distruttivi. Le fibre afferenti dei nocicettori meccanici possiedono terminazioni nervose libere e, poiché sono mieliniche, sono anche le fibre afferenti nocicettive a più elevata velocità di conduzione.

I *nocicettori termici* vengono eccitati da stimoli termici particolarmente bassi od elevati nonché da stimoli meccanici intensi. Un gruppo di nocicettori termici viene eccitato dal calore elevato quando diventa nocivo per i tessuti (per temperature superiori ai 45 °C). Un altro gruppo risponde al freddo intenso quando diventa lesivo per i tessuti (per temperature al di sotto dei 5 °C).

I *nocicettori polimodali* rispondono a diversi tipi di stimoli nocivi siano essi meccanici, termici o chimici. Vengono attivati da stimoli meccanici nocivi, quali un pizzicotto o una puntura, dal calore e dal freddo lesivi per i tessuti e da sostanze irritanti, ma non sono sensibili a stimoli meccanici lievi, quali lo strofinamento o la pressione leggera della cute. Nell'Uomo la stimolazione di questi recettori evoca sensazioni di dolore lento e urente. I nocicettori polimodali sono i recettori più numerosi della polpa dentaria.

La propriocezione è mediata dai meccanocettori dei muscoli scheletrici e delle capsule articolari

Per propriocezione (dal latino *proprius*, appartenente a se stesso) si intende il senso di posizione e di movimento degli arti e del corpo che si ha indipendentemente dalla vista. Questa qualità sensitiva comprende due submodalità: il senso di posizione statica degli arti (senso di posizione degli arti) e il senso di movimento degli arti (cinestesia). Queste sensazioni sono importanti per il controllo dei movimenti degli arti, per la manipolazione di oggetti di forma e massa diverse e per il mantenimento della postura eretta.

La posizione statica di un arto e la velocità e la direzione del suo movimento possono essere segnalate da tre tipi di meccanocettori presenti nei muscoli e nelle articolazioni: (1) particolari recettori da stiramento situati nei muscoli, denominati *recettori del fuso neuromuscolare*; (2) gli organi tendinei del Golgi, che sono recettori localizzati a livello dei tendini, che rilevano la forza contrattile del muscolo o la tensione sviluppata da un gruppo di fibre muscolari; e (3) recettori presenti a livello delle capsule articolari, che sono sensibili alla flessione o all'estensione delle articolazioni. Le caratteristiche morfologiche e le proprietà fisiologiche di questi propriocettori saranno

 ISBN 88-408-1256-3

Tabella 22.2 Gruppi di fibre afferenti dei nervi periferici

	Nervo muscolare[1]	Nervo cutaneo[1]	Diametro delle fibre (μm)	Velocità di conduzione (m/s)
Mieliniche				
Grandi	I	Aα	12-20	72-120
Intermedie	II	Aβ	6-12	36-72
Piccole	III	Aδ	1-6	4-36
Amieliniche	IV	C	0,2-1,5	0,4-2

1. Le fibre sensitive dei nervi muscolari vengono classificate in base al loro diametro. Le fibre sensitive dei nervi cutanei vengono classificate in base alla velocità di conduzione. I tipi di recettori innervati da ogni gruppo di fibre sono riportati nella Tabella 22.1.

prese in esame dettagliatamente nel contesto dell'analisi del ruolo che essi hanno nei riflessi spinali (Capitolo 36).

Inoltre, alcuni recettori sensibili alla deformazione della cute (i corpuscoli di Ruffini, i corpuscoli di Merkel della cute fornita di peli e i recettori di campo) forniscono anche informazioni di natura posturale. La propriocezione cutanea è particolarmente importante per il controllo dei movimenti delle labbra nel corso dell'emissione della parola e nell'espressione facciale.

Nei visceri si trovano meccanocettori e chemocettori

Sebbene, in generale, l'Uomo non abbia sensazioni coscienti che provengano dai visceri, l'innervazione sensitiva di questi ultimi svolge un importante ruolo nel controllo nervoso delle loro funzioni. (I disturbi gastrointestinali sono mediati da recettori situati a livello peritoneale.) I visceri sono innervati da neuroni dei gangli delle radici dorsali mediante terminazioni nervose libere. I meccanocettori dei visceri hanno caratteristiche morfologiche simili a quelle dei nocicettori meccanici della cute e vengono attivati dalla distensione dei visceri e dallo stiramento della muscolatura viscerale, che possono evocare sensazioni di dolore. Le terminazioni nervose chemosensitive dei visceri svolgono un importante ruolo nel monitoraggio delle funzioni viscerali e formano la branca afferente di molti riflessi vegetativi. Queste funzioni sensitive verranno analizzate in dettaglio nel capitolo sul sistema nervoso autonomo (Capitolo 49).

Le fibre afferenti dei diversi recettori conducono i potenziali d'azione a velocità differenti

Le diverse modalità della sensazione somatica, e cioè il tatto, la propriocezione, il dolore e il senso termico, sono mediate da terminazioni delle cellule dei gangli delle radici dorsali aventi morfologia e sensibilità differenti. Le fibre di queste cellule sono di dimensioni diverse e conducono i potenziali d'azione a velocità differenti. I meccanocettori ed i propriocettori sono innervati da fibre mieliniche di grande diametro, mentre i recettori termici ed i nocicettori possiedono fibre mieliniche di piccolo diametro o amieliniche. Queste differenze nelle dimensioni delle fibre sono importanti dal punto di vista fisiologico, in quanto influenzano la velocità con la quale i potenziali d'azione vengono condotti al sistema nervoso centrale (Tabella 22.2).

Le fibre di grandi dimensioni conducono i potenziali d'azione a velocità più elevate perché la loro resistenza interna al flusso longitudinale di corrente è bassa e la distanza fra i nodi di Ranvier è maggiore (v. Capitolo 8). La velocità di conduzione (in metri al secondo) delle fibre mieliniche di grande diametro è approssimativamente uguale a sei volte il loro diametro (in micron), mentre quella delle fibre mieliniche più sottili è uguale a cinque volte il loro diametro. Per le fibre amieliniche il fattore di conversione del diametro delle fibre in velocità di conduzione è molto più piccolo (1,5-2,5).

In clinica, la cognizione della velocità di conduzione delle fibre afferenti dei nervi periferici viene utilizzata per la diagnosi delle malattie degenerative che colpiscono le fibre afferenti. In certe condizioni patologiche si verifica una perdita selettiva di certi tipi di fibre nervose; nel diabete, per esempio, degenerano le grandi fibre sensitive (neuropatia delle fibre di grande diametro). Questa perdita selettiva di fibre si ripercuote sulla forma d'onda del potenziale d'azione composto, che presenta una riduzione d'ampiezza dei relativi picchi (Figura 22.12), sulla velocità di conduzione delle fibre nervose, che risulta ridotta, e sulle corrispondenti capacità sensitive, che appaiono diminuite. Analogamente, nella sclerosi multipla il rivestimento mielinico delle fibre di grande diametro va incontro a degenerazione, provocando riduzione della velocità di conduzione ed incapacità a trasmettere gli impulsi nervosi.

Le fibre afferenti che ritrasmettono singole modalità somatosensitive terminano in modo diverso a livello del midollo spinale e del bulbo

Dopo il loro ingresso nel midollo spinale, attraverso le radici dorsali, i rami centrali dei neuroni dei gangli delle

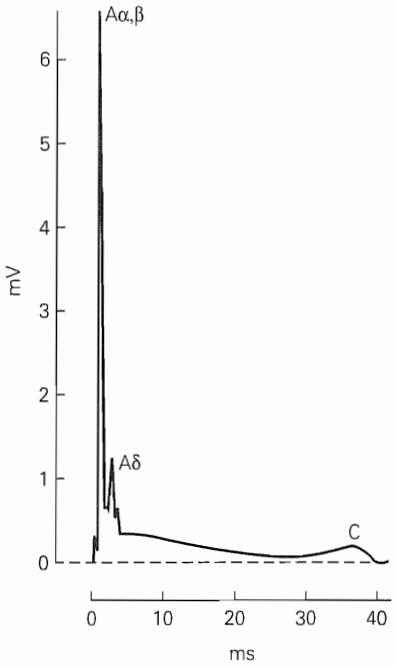


Figura 22.12 Nella pratica clinica la velocità di conduzione dei nervi periferici viene valutata mediante la registrazione dei potenziali d'azione composti. Stimolando elettricamente un nervo periferico con stimoli di intensità diversa, vengono attivate popolazioni differenti di fibre nervose. I potenziali d'azione di tutte le fibre nervose attivate da una corrente di una data intensità si sommano generando un potenziale d'azione composto. Nell'esempio riportato in figura si distinguono due deflessioni principali, che corrispondono ai potenziali d'azione che si propagano nelle fibre mieliniche di grande e piccolo diametro (fibre Aα, β e Aδ). La velocità di conduzione di ogni gruppo di fibre viene calcolata dividendo la latenza del picco corrispondente (la latenza è l'intervallo di tempo compreso fra l'applicazione dello stimolo elettrico e la comparsa della risposta nervosa) per la distanza fra gli elettrodi di stimolazione e di registrazione misurata lungo il nervo. Sebbene nel nervo qui raffigurato il numero delle fibre nervose mieliniche di grande diametro sia approssimativamente uguale a quello delle fibre mieliniche di piccolo diametro, il picco del potenziale d'azione composto generato dalle fibre Aδ è più piccolo perché l'ampiezza dei potenziali d'azione delle singole fibre è proporzionale al diametro della fibra. I potenziali d'azione delle fibre amieliniche (fibre C) vengono condotti lentamente e generano un picco tardivo di piccola ampiezza. (Riprodotta da Gasser, 1941.)

radici dorsali conservano la stessa disposizione topografica dei recettori cutanei. L'area cutanea innervata dalle fibre nervose di una radice dorsale viene detta *dermatomero*. La distribuzione dei dermatomeri di tutti i segmenti spinali è stata determinata studiando la sensibilità e la reattività riflessa residue dopo sezioni di singole radici dorsali (Scheda 22.2). I dermatomeri sono disposti secondo una sequenza caudo-rostrale, con le fibre che innervano l'ano ed i genitali disposte più caudalmente e quelle che innervano le spalle, il collo e la parte dorsale del capo più rostralmente. Anche le tre branche del trigemino conservano la disposizione topografica dei recettori della faccia nelle loro proiezioni ai nuclei trigeminali del tronco dell'encefalo.

Dopo il loro ingresso nel midollo spinale i rami centrali dei neuroni dei gangli delle radici dorsali si suddividono ripetutamente e proiettano ai nuclei della sostanza grigia del midollo spinale ed al tronco dell'encefalo. La sostanza grigia del midollo spinale viene suddivisa in tre regioni funzionalmente distinte: il corno dorsale, la zona intermedia e il corno ventrale. In base alle sue caratteristiche citoarchitettoniche la sostanza grigia del midollo spinale viene suddivisa anche in 10 strati (o lamine). Ogni strato contiene nuclei funzionalmente distinti che hanno proiezioni differenti. Le lamine I-VI corrispondono al corno dorsale, la lamina VII è all'incirca equivalente alla zona intermedia e le lamine VIII e IX formano il corno ventrale. La lamina X è costituita dalla sostanza grigia che circonda il canale centrale.

La specializzazione sensitiva dei neuroni dei gangli delle radici dorsali viene conservata a livello del sistema nervoso centrale per il tramite di vie ascendenti distinte a seconda delle modalità somatiche. Le informazioni relative alle modalità del tatto e della propriocezione vengono ritrasmesse direttamente al bulbo attraverso le colone dorsali ipsilaterali. Le informazioni relative al dolore ed alla sensibilità termica vengono ritrasmesse, per il tramite di sinapsi a livello spinale, al quadrante anterolaterale contralaterale, a livello del quale gli assoni dei neuroni del corno dorsale assumono un decorso ascendente per portarsi al tronco dell'encefalo ed al talamo.

Il sistema colonne dorsali-lemnisco mediale è la via più importante per il tatto e la propriocezione

Il ramo centrale principale degli assoni dei neuroni che mediano la sensibilità tattile e la propriocezione degli arti e del tronco sale nelle colonne dorsali del midollo spinale fino al bulbo, mentre i rami secondari terminano nel corno dorsale. Nelle colonne dorsali, gli assoni che penetrano nel midollo spinale a livello sacrale sono disposti in vicinanza della linea mediana, mentre gli assoni che penetrano nel midollo spinale a livelli progressivamente più craniali assumono posizioni via via più laterali.

A livello dei segmenti spinali più craniali le colonne dorsali si suddividono in due fasci (o fascicoli) di fibre distinti: il *fascicolo gracile* ed il *fascicolo cuneato*. Il fascicolo gracile è situato medialmente e contiene le fibre che ascendono dai segmenti sacrali, lombari e toracici inferiori ipsilaterali. Il fascicolo cuneato è disposto più lateralmente e contiene le fibre provenienti dai segmenti toracici superiori e cervicali. Gli assoni dei due fascicoli terminano rispettivamente nei nuclei gracile e cuneato (Figura 22.14A). Le informazioni meccanocettive provenienti dalla faccia e dallo scalpo vengono ritrasmesse al nucleo sensitivo principale del trigemino (Figura 22.14), che è situato nel ponte, rostralmente ai nuclei delle colonne dorsali.

L'organizzazione somatotopica degli assoni che ritrasmettono le informazioni provenienti dai recettori della cute e delle articolazioni viene mantenuta lungo tutta la via ascendente somatosensitiva, a livello talamico e fino

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 22.2

Determinazione del territorio di innervazione delle radici dorsali

L'area cutanea innervata da una radice dorsale, nota come *dermatomero*, può essere determinata negli animali da esperimento stimolando la cute con stimoli diversi ed analizzando le risposte delle fibre della radice stessa. La distribuzione dei dermatomeri è estremamente regolare (Figura 22.13).

Le mappe dermatomeriche costituiscono un importante mezzo diagnostico per la determinazione della sede delle lesioni del midollo spinale e delle radici dorsali. Per esempio, sulla base della mappa dermatomerica dell'avambraccio dell'Uomo possiamo stabilire che i deficit sensitivi localizzati alla parte distale dell'avambraccio e al quarto e quinto dito derivano da lesioni delle radici dorsali C8 e T1.

In realtà, i confini dei dermatomeri sono meno netti di quanto non appaia nella figura, perché gli assoni che compongono una radice dorsale prendono origine da nervi periferici diversi. A loro volta, i singoli nervi periferici inviano assoni a più radici dorsali adiacenti e, di conseguenza, l'area d'innervazione di un segmento spinale si sovrappone all'area d'innervazione dei segmenti adiacenti. I dermatomeri dolorifici, delimitati mediante punture di spillo, presentano un grado di sovrapposizione minore dei dermatomeri tattili, delimitati mediante stimoli meccanici lievi.

Questo riarrangiamento degli assoni dei nervi periferici ha importanti conseguenze dal punto di vista clinico. Infatti, la lesione di una radice dorsale provoca l'insorgenza di modesti deficit sensitivi a livello della vasta area che essa innerva. Al contrario, la sezione della porzione distale di un nervo periferico cutaneo determina la perdita completa della sensibilità a livello della piccola area da esso innervata.

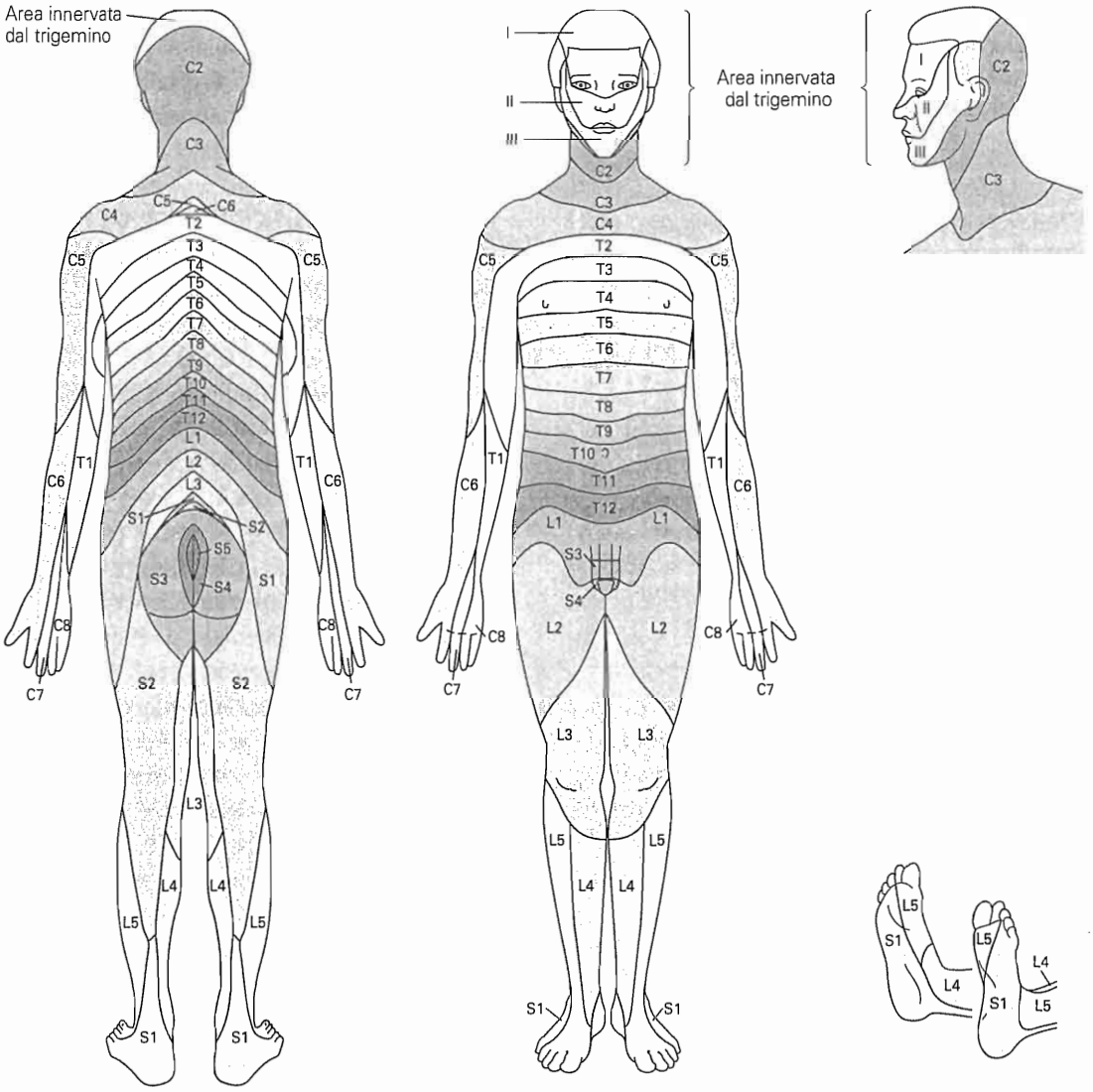


Figura 22.13 Distribuzione dei dermatomeri. Il nome delle radici dorsali deriva dal forame vertebrale attraverso il quale passa la corrispondente radice dorsale. Si distinguono 7 radici cervicali (C), 12 toraciche (T), 5 lombari (L) e 5 sacrali (S), la cui numerazione progredisce in senso rostro-caudale per ciascuna suddivisione della colonna vertebrale. Si noti che a livello C1 non è presente alcuna radice dorsale, ma solo una radice ventrale (o motoria), e che il dermatomero S5, situato nella regione perineale, non è stato riportato nella figura. La cute della faccia è innervata dalle tre branche del trigemino: oftalmica (I), mascellare (II) e mandibolare (III).

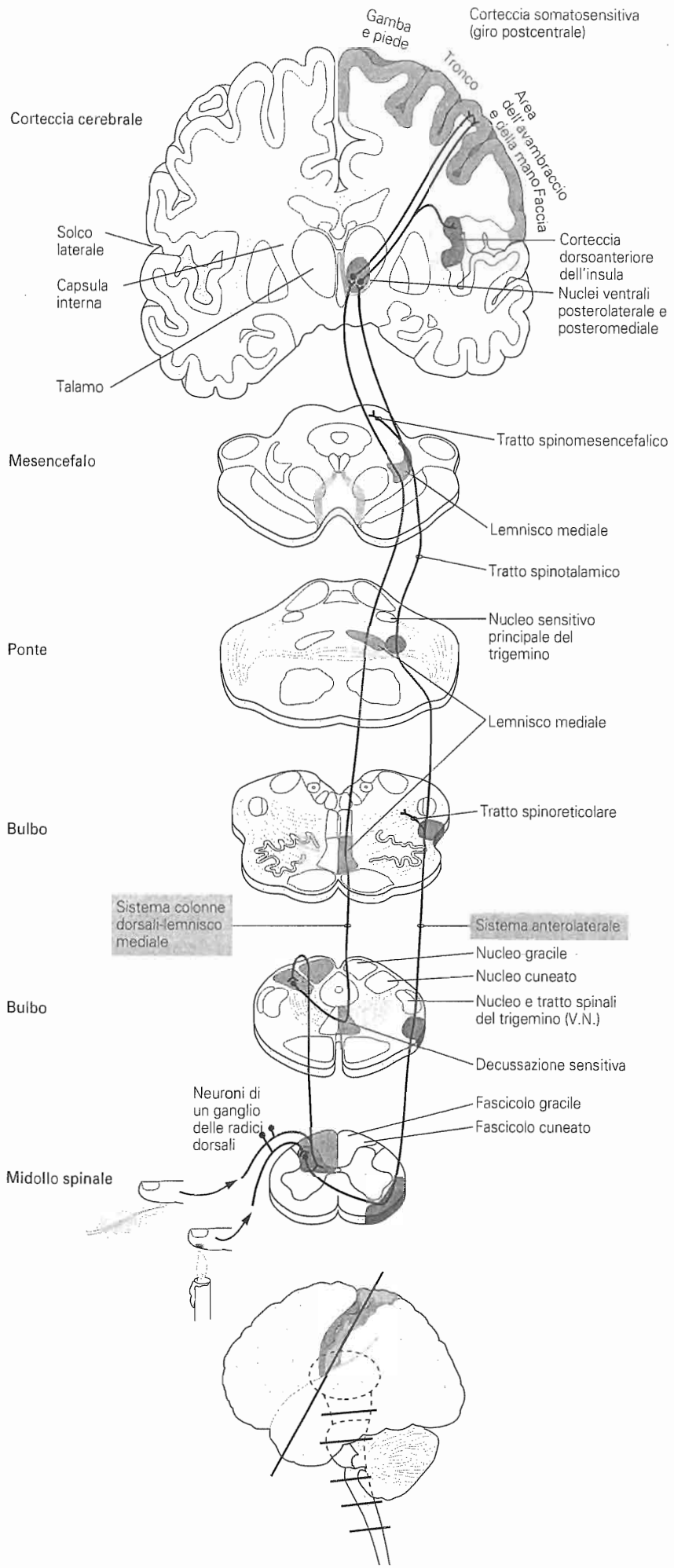


Figura 22.14 Le informazioni sensitive provenienti dagli arti e dal tronco vengono ritrasmesse al talamo e alla corteccia cerebrale attraverso due vie ascendenti.
L'organizzazione anatomica di queste due viene illustrata attraverso una serie di sezioni cerebrali. Quella più in alto è una sezione schematica obliqua passante per il giro postcentrale, a livello del quale è situata la corteccia somatosensitiva primaria. Le cinque sezioni più in basso sono sezioni schematiche trasverse passanti per livelli diversi del tronco dell'encefalo e per il midollo spinale. Le informazioni tattili e propriocettive vengono ritrasmesse al talamo dal sistema colonne dorsali-lemnisco mediale (color grigio medio). Le informazioni dolorifiche e termiche vengono ritrasmesse al talamo dal sistema anterolaterale (color grigio scuro).
Nel midollo spinale gli assoni di grande diametro dei neuroni dei gangli delle radici dorsali, che mediano la sensibilità tattile e la propriocezione, assumono un decorso diverso da quello degli assoni di minore diametro, che mediano la sensibilità dolorifica e quella termica. Le fibre di maggiore diametro salgono nelle colonne dorsali ipsilaterali e raggiungono il tronco dell'encefalo, terminando a livello dei nuclei gracile e cuneato. Le fibre di piccolo diametro terminano su neuroni di secondo ordine del corno dorsale del midollo spinale, i cui assoni attraversano la linea mediana e formano il tratto anterolaterale. Perciò, nel midollo spinale gli assoni che mediano la sensibilità tattile e la propriocezione ascendono *ipsilateralmente*, mentre quelli che mediano la sensibilità dolorifica e quella termica ascendono *contralateralmente*.
Gli assoni dei neuroni di secondo ordine dei nuclei delle colonne dorsali, dopo aver attraversato la linea mediana, formano il lemnisco mediale. Mano a mano che questi assoni salgono nel tronco dell'encefalo si portano lateralmente; a livello del mesencefalo si uniscono alle fibre del tratto spinotalamico e terminano quindi a livello del nucleo ventrale posterolaterale del talamo. Le fibre spinotalamiche terminano anche a livello di altri nuclei talamici che non sono stati riportati nella figura. I neuroni talamici che mediano la sensibilità tattile e la propriocezione inviano i loro assoni alla corteccia somatosensitiva primaria del giro postcentrale. I neuroni talamici che mediano la sensibilità dolorifica e quella termica proiettano alla corteccia somatosensitiva primaria, alla regione anterodorsale della corteccia dell'insula e al giro del cingolo, che è disposto rostralmente al livello della sezione riprodotta nella figura. (Modificata, da Carpenter e Sutin, 1983.)

 ISBN 88-408-1256-3

alle aree somatosensitive del giro postcentrale della corteccia cerebrale. Nel Capitolo 23 vedremo in quale modo la disposizione topografica delle fibre nervose sensitive crei delle mappe sensitive del corpo a livello di ogni nucleo di ritrasmissione. Queste mappe costituiscono il meccanismo di base per l'integrazione delle informazioni provenienti dai recettori di aree adiacenti della cute o da coppie di muscoli agonisti ed antagonisti.

Le informazioni sensitive dei nuclei gracile e cuneato e del nucleo sensitivo principale del trigemino vengono ritrasmesse direttamente al talamo. Gli assoni dei neuroni dei nuclei gracile e cuneato si portano dal lato opposto del tronco dell'encefalo ed ascendono fino a nucleo ventrale posterolaterale del talamo, formando un fascio di fibre denominato *lemnisco mediale* (Figura 22.14). Per effetto dell'incrociamento delle fibre del lemnisco mediale, la mappa somatica si inverte: i segmenti sacrali sono rappresentati più lateralmente ed i segmenti cervicali più medialmente. In prossimità del lemnisco mediale, e disposta parallelamente ad esso, decorre un'altra via, il *lemnisco trigeminale*, che è costituito dagli assoni provenienti dal nucleo sensitivo principale del trigemino che trasmettono informazioni tattili e propriocettive provenienti dalla faccia e terminano nel nucleo ventrale posteromediale. Nell'ultima parte del suo decorso il lemnisco trigeminale si congiunge con gli assoni del lemnisco mediale che ritrasmettono informazioni dall'arto superiore e dalla parte dorsale del capo.

Per effetto dell'incrociamento delle fibre a livello del bulbo e del ponte, l'emisfero cerebrale destro riceve informazioni sensitive provenienti dagli arti di sinistra e dalla metà di sinistra del tronco e viceversa. Mano a mano che gli assoni salgono lungo il tronco dell'encefalo la loro disposizione topografica si modifica, cosicché, quando essi penetrano nel talamo, hanno la stessa organizzazione topografica mediolaterale che troviamo nei nuclei ventrali posteriori. Le afferenze dalle gambe sono disposte lateralmente e quelle del braccio medialmente. Le afferenze dalla faccia sono disposte ancora più medialmente.

Sebbene le colonne dorsali contengano assoni che trasportano sia segnali tattili che segnali propriocettivi, le informazioni relative a queste due modalità rimangono anatomicamente segregate. Nelle colonne dorsali gli assoni che trasmettono informazioni di natura propriocettiva sono disposti più ventralmente degli assoni che trasmettono informazioni tattili, che sono invece disposti dorsalmente. Inoltre, nei nuclei gracile e cuneato gli assoni dei propriocettori terminano più rostralmente. Una segregazione simile fra assoni dei recettori cutanei e dei propriocettori è presente anche a livello del midollo spinale. I neuroni che mediano la sensibilità tattile terminano nel nucleo proprio (lamine III e IV) del corno dorsale, mentre le afferenze dai propriocettori terminano più ventralmente, nel nucleo della colonna di Clarke (situato nella lamina VII), su interneuroni delle lamine V e VI e sui motoneuroni della lamina IX.

Il sistema anterolaterale media le sensazioni di dolore ed il senso termico

I neuroni che mediano le sensazioni di dolore e quelle termiche che provengono dagli arti e dal tronco terminano a livello del corno dorsale ipsilaterale del midollo spinale. Questi neuroni hanno assoni e corpi cellulari più piccoli di quelli che mediano le sensazioni tattili e propriocettive e sono in gran parte amielinici. Nella sostanza bianca i loro assoni si ramificano abbondantemente, formando il *tratto di Lissauer*, e terminano nelle regioni più superficiali del corno dorsale. Perciò, i neuroni della zona marginale e della substantia gelatinosa (lamina I e II) rispondono quasi esclusivamente a stimoli dolorifici e termici. Le fibre afferenti trigeminali che mediano sensazioni dolorifiche e termiche provenienti dal capo e dalla faccia formano il *tratto spinale del trigemino*, che termina nel nucleo spinale del trigemino (una parte del quale viene detta anche corno dorsale bulbare). La zona marginale e la substantia gelatinosa del nucleo spinale del trigemino ricevono informazioni nocicettive, mentre la zona magnocellulare, che corrisponde al nucleo proprio del midollo spinale, è innervata dalle fibre dei meccanocettori.

Al pari delle informazioni di natura tattile e propriocettiva ritrasmesse dal sistema colonne dorsali-lemnisco mediale, anche le informazioni inerenti gli stimoli dolorifici e termici vengono inviate al talamo, per il tramite di una via situata nel quadrante anterolaterale contralaterale del midollo spinale (Figura 22.14). Il sistema anterolaterale si origina dai neuroni della zona marginale (lamina I), del nucleo proprio (lamina IV), degli strati profondi del corno dorsale (lamine V e VI) e della zona intermedia (lamina VII). Gli assoni di questi neuroni attraversano la linea mediana ed ascendono nella colonna anterolaterale del lato opposto. Anche gli assoni dei neuroni trigeminali si decussano a livello del tronco dell'encefalo e si uniscono alle fibre ascendenti provenienti dai segmenti spinali più rostrali.

Al pari degli assoni delle colonne dorsali, gli assoni che decorrono nel sistema anterolaterale sono disposti anch'essi in modo somatotopico. A livello di ogni segmento spinale gli assoni del sistema anterolaterale che si originano da quel segmento si dispongono accanto a quelli provenienti dai segmenti più caudali. Perciò, le fibre del sistema anterolaterale provenienti dai segmenti sacrali sono disposte più lateralmente, quelle provenienti dai segmenti lombari si trovano più medialmente, mentre ancora più medialmente si trovano le fibre provenienti dai segmenti toracici e cervicali. Quest'organizzazione somatotopica delle fibre ascendenti è importante dal punto di vista clinico perché è di ausilio nella diagnosi e nella terapia di alcune forme patologiche del sistema nervoso centrale che provocano l'insorgenza di dolore.

A differenza del lemnisco mediale, che trasmette informazioni sensitive direttamente al talamo, il sistema anterolaterale è costituito da vie che proiettano al talamo sia direttamente che indirettamente. Infatti, questo siste-

ma è composto da tre vie ascendenti: i tratti spinotalamico, spinoreticolare e spinomesencefalico. Il tratto spinotalamico trasmette informazioni di natura dolorifica e termica direttamente al nucleo ventrale posterolaterale del talamo. Gli assoni del tratto spinoreticolare contraggono sinapsi con i neuroni della formazione reticolare del bulbo e del ponte, che, a loro volta, proiettano ai nuclei intralaminari e posteriori del talamo e ad altre formazioni del diencefalo, quale l'ipotalamo.

Una visione d'insieme

Il sistema somatosensitivo trasmette informazioni su quattro principali modalità sensitive: il tatto, la propriocezione, il dolore e la sensibilità termica. Anche se queste quattro modalità hanno in comune il medesimo tipo di neurone sensitivo costituito dai neuroni dei gangli delle radici dorsali, i recettori che mediano ognuna di queste modalità possiedono specializzazioni morfologiche e molecolari diverse, che permettono loro di rilevare tipi diversi di stimoli.

Il tatto discriminativo e la propriocezione dipendono da meccanocettori capsulati, sensibili alla deformazione fisica prodotta dall'infossamento della cute o dal movimento di stimoli sulla cute, dallo stiramento o dalla contrazione dei muscoli, o dall'assunzione di particolari angolature delle articolazioni. I meccanocettori cutanei possono essere ulteriormente suddivisi in base alla loro capacità di trasdurre specifiche forme di energia, come la pressione o il movimento degli stimoli, ed in base a queste loro proprietà sono in grado di fornire informazioni relative alla forma e alle caratteristiche della superficie degli oggetti. La capacità di risoluzione spaziale di questi recettori dipende dalle dimensioni dei loro campi recettivi ed è massima a livello della punta delle dita e delle labbra, dove la loro densità è massima.

La sensibilità termica è mediata da terminazioni nervose libere di sottili fibre nervose mieliniche o amieliniche, sensibili a specifiche gamme di energia termica. Classi distinte di termocettori sono sensibili a stimoli termici che vengono percepiti come intensamente freddi, freddi, caldi ed intensamente caldi, perché differiscono sia per la temperatura cui sono più sensibili che per la gamma di temperature in grado di attivarli. Le sensazioni dolorifiche sono mediate dai cosiddetti nocicettori, che sono costituiti da terminazioni nervose libere sensibili a stimoli meccanici lesivi, quali lo schiacciamento, il pinzamento e le punture della cute, a stimoli termici molto caldi o molto freddi che sono in grado di bruciare o gelare la cute stessa nonché alle sostanze chimiche liberate dalle cellule lesionate.

Le informazioni relative alle quattro modalità del sistema somatosensitivo vengono ritrasmesse da vie ascendenti diverse fino al talamo ed alla corteccia cerebrale. Le informazioni tattili e propriocettive vengono ritrasmesse da assoni di grande diametro che conducono i potenziali d'azione ad elevata velocità al corno dorsale e poi al tronco dell'encefalo ed al talamo attraverso il sistema colonne dorsali-lemnisco mediale. Le informazioni relative alla sensibilità dolorifica e termica sono ritrasmesse da fibre mieliniche di piccolo diametro ed amieliniche che terminano negli strati più superficiali del corno dorsale del midollo spinale e del bulbo. Da qui, vengono convogliate al talamo, sia direttamente che indirettamente per il tramite di vie multisinaptiche, attraverso la via anterolaterale contralaterale.

Gli stimoli somatosensitivi con i quali ci imbattiamo nella vita di tutti i giorni sono complessi, interessano vaste aree cutanee e sono molto diversi fra di loro. Ogni tipo di recettore viene selettivamente attivato da proprietà spaziali e qualitative diverse degli stimoli. I diversi tipi di informazioni circa gli oggetti vengono ritrasmessi da popolazioni diverse di neuroni sensitivi e convogliati, attraverso vie disposte in parallelo, alla corteccia somatosensitiva, a livello della quale esse vengono combinate insieme dando origine a percezioni somatiche unitarie. Il modo in cui viene operata quest'analisi costituirà l'oggetto del prossimo capitolo.

Esther P. Gardner
John H. Martin
Thomas M. Jessell

LETTURE SCELTE

Burgess PR, Perl ER. 1973. Cutaneous mechanoreceptors and nociceptors. In: A Iggo (ed). *Handbook of Sensory Physiology*. Vol. 2, *Somatosensory System*, pp. 29–78. Berlin/New York: Springer-Verlag.

Darian-Smith I. 1984. The sense of touch: performance and peripheral neural processes. In: I Darian-Smith (ed). *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts*. Sect. 1, *The Nervous System*. Vol. 3, *Sensory Processes*, Part 2, pp. 739–788. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Darian-Smith I. 1984. Thermal sensibility. In: I Darian-Smith (ed). *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts*. Sect. 1, *The Nervous System*. Vol. 3, *Sensory Processes*, Part 2, pp. 879–913. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Dellon AL. 1981. *Evaluation of Sensibility and Re-Education of Sensation in the Hand*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins.

Iggo A, Andres KH. 1982. Morphology of cutaneous receptors. Annu Rev Neurosci 5:1–31.

Johnson KO, Hsiao SS. 1992. Neural mechanisms of tactual form and texture perception. Annu Rev Neurosci 15: 227–250.

Light AR, Perl ER. 1984. Peripheral sensory systems. In: PJ Dyck, PK Thomas, EH Lambert, R Burge (eds). *Peripheral Neuropathy*, 2nd ed. 1:210–230. Philadelphia: Saunders.

Vallbo ÅB. 1995. Single-afferent neurons and somatic sensation in humans. In: MS Gazzaniga (ed). *The Cognitive Neurosciences*, pp. 237–252. Cambridge, MA: MIT Press.

Vallbo ÅB, Hagbarth K-E, Torebjörk HE, Wallin BG. 1979.

 ISBN 88-408-1256-3

Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. Physiol Rev 59:919–957.
Willis WD, Coggeshall RE. 1978. *Sensory Mechanisms of the Spinal Cord*. New York: Plenum.

BIBLIOGRAFIA

Adrian ED. 1928. *The Basis of Sensation: The Action of the Sense Organs*. London: Christophers.
Adrian ED, Zotterman Y. 1926. The impulses produced by sensory nerve-endings. Part 2. The response of a single end-organ. J Physiol (Lond) 61:151–171.
Adrian ED, Zotterman Y. 1926. The impulses produced by sensory nerve-endings. Part 3. Impulses set up by touch and pressure. J Physiol (Lond) 61:465–483.
Carpenter MB, Sutin J. 1983. *Human Neuroanatomy*, 8th ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins.
Connor CE, Hsiao SS, Phillips JR, Johnson KO. 1990. Tactile roughness: neural codes that account for psychophysical magnitude estimates. J Neurosci 10:3823–3836.
Connor CE, Johnson KO. 1992. Neural coding of tactile texture: comparison of spatial and temporal mechanisms for roughness perception. J Neurosci 12:3414–3426.
Darian-Smith I, Johnson KO, Dykes R. 1973. "Cold" fiber population innervating palmar and digital skin of the monkey: responses to cooling pulses. J Neurophysiol 36:325–346.
Edin BB, Abbs JH. 1991. Finger movement responses of cutaneous mechanoreceptors in the dorsal skin of the human hand. J Neurophysiol 65:657–670.
Gardner EP, Palmer CI. 1990. Simulation of motion on the skin. III. Mechanisms used by rapidly adapting cutaneous mechanoreceptors in the primate hand for spatiotemporal resolution and two-point discrimination. J Neurophysiol 63:841–859.
Gasser HS. 1941. The classification of nerve fibers. Ohio J Sci 41:145.
Goodwin AW, Browning AS, Wheat HE. 1995. Representation of curved surfaces in responses of mechanoreceptive afferent fibers innervating the monkey's fingerpad. J Neurosci 15:798–810.
Goodwin AW, John KT, Sathian JK, Darian-Smith I. 1989. Spatial and temporal factors determining afferent fiber responses to a grating moving sinusoidally over the monkey's fingerpad. J Neurosci 9:1280–1293.
Hensel H. 1973. Cutaneous thermoreceptors. In: A Iggo (ed). *Handbook of Sensory Physiology*. Vol. 2, *Somatosensory System*, pp. 79–110. Berlin/New York: Springer-Verlag.
Hensel H, Zotterman Y. 1951. The response of the cold receptors to constant cooling. Acta Physiol Scand 22:96–113.
Johansson RS, Vallbo ÅB. 1983. Tactile sensory coding in the glabrous skin of the human hand. Trends Neurosci 6:27–32.
Kimura J. 1989. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice*, 2nd ed. Philadelphia: FA Davis.
LaMotte RH, Srinivasan MA. 1987. Tactile discrimination of shape: responses of slowly adapting mechanoreceptor afferents to a step stroked across the monkey fingerpad. J Neurosci 7:1655–1671.
Mountcastle VB, LaMotte RH, Carli G. 1972. Detection thresholds for stimuli in humans and monkeys: comparison with threshold events in mechanoreceptive afferent nerve fibers innervating the monkey hand. J Neurophysiol 35:122–136.
Müller J. 1838–1840. *Handbüch der Physiologie des Menschen für Vorlesungen*, 2 vols. Coblenz: J Hölscher.
Perl ER. 1968. Myelinated afferent fibres innervating the primate skin and their response to noxious stimuli. J Physiol (Lond) 197:593–615.
Phillips JR, Johansson RS, Johnson KO. 1992. Responses of human mechanoreceptive afferents to embossed dot arrays scanned across fingerpad skin. J Neurosci 12:827–839.
Srinivasan MA, LaMotte RH. 1991. Encoding of shape in the responses of cutaneous mechanoreceptors. In: O Franzen, J Westman (eds). *Wenner-Gren International Symposium Series: Information Processing in the Somatosensory System*, pp. 59–69. London: Macmillan.
Talbot WH, Darian-Smith I, Kornhuber HH, Mountcastle VB. 1968. The sense of flutter-vibration: comparison of the human capacity with response patterns of mechanoreceptive afferents from the monkey hand. J Neurophysiol 31:301–334.
Vallbo ÅB, Johansson RS. 1978. The tactile sensory innervation of the glabrous skin of the human hand. In: G Gordon (ed). *Active Touch*, pp. 29–54. New York: Pergamon.
Vallbo ÅB, Olausson H, Wessberg J, Kakuda N. 1995. Receptive field characteristics of tactile units with myelinated afferents in hairy skin of human subjects. J Physiol (Lond) 483:783–795.
Vallbo ÅB, Olsson KÅ, Westberg K-G, Clark FJ. 1984. Microstimulation of single tactile afferents from the human hand: sensory attributes related to unit type and properties of receptive fields. Brain 107:727–749.
Van Boven RW, Johnson KO. 1994. A psychophysical study of the mechanism of sensory recovery following nerve injury in humans. Brain 117:149–167.
Weinstein S. 1968. Intensive and extensive aspects of tactile sensitivity as a function of body part, sex, and laterality. In: DR Kenshalo (ed). *The Skin Senses*, pp. 195–222. Springfield, IL: Thomas.
Westling G, Johansson RS. 1987. Responses in glabrous skin mechanoreceptors during precision grip in humans. Exp Brain Res 66:128–140.
Zotterman Y. 1933. Studies in the peripheral nervous mechanism of pain. Acta Med Scand 80:185–242.
Zotterman Y. 1935. Action potentials in the glossopharyngeal nerve and in the chorda tympani. Skand Arch Physiol 72:73–77.

23

Il tatto

- **Le informazioni tattili relative ad un oggetto vengono rilevate in modo frammentario dai recettori periferici e perciò debbono essere integrate dal sistema nervoso centrale**
- **La corteccia somatosensitiva primaria integra le informazioni tattili**
  - I neuroni corticali vengono definiti in base al loro campo recettivo e alla modalità che mediano
  - Le proprietà dei campi recettivi derivano dalle connessioni convergenti e divergenti che si stabiliscono a livello dei nuclei di ritrasmissione
  - Le afferenze alla corteccia somatosensitiva sono organizzate in colonne a seconda dei diversi campi recettivi e delle modalità che esse mediano
- **Nel sistema nervoso centrale la superficie corporea è rappresentata in base all'organizzazione somatotopica delle afferenze sensitive**
  - La capacità di risoluzione spaziale della corteccia cerebrale è correlata con la densità d'innervazione della cute
  - I campi recettivi corticali vengono modificati dalle modalità di utilizzo della mano
- **La capacità di risoluzione spaziale viene affinata da circuiti inibitori che riducono la diffusione dell'eccitamento**
  - L'inibizione laterale fornisce un contributo alla discriminazione di due punti
  - I dettagli spaziali sono rappresentati in modo accurato a livello corticale
- **I neuroni delle aree corticali di ordine superiore presentano proprietà complesse di rilevazione delle caratteristiche degli stimoli**
  - Le caratteristiche degli stimoli vengono elaborate in parallelo in aree distinte della corteccia cerebrale
  - Le risposte corticali vengono modificate dalla rilevanza comportamentale degli stimoli tattili
- **Le lesioni delle aree somatosensitive cerebrali provocano l'insorgenza di deficit sensitivi specifici**
- **Una visione d'insieme**

Le informazioni ritrasmesse al sistema nervoso centrale dai meccanocettori delle dita ci permettono di rilevare la forma e le caratteristiche della superficie degli oggetti, di suonare uno strumento musicale, di pigiare i tasti della tastiera del computer e di eseguire complessi interventi chirurgici. In questo capitolo esamineremo in quale modo l'attività dei meccanocettori della cute dà origine alle percezioni discriminative tattili e vedremo perché le dita sono particolarmente adatte a svolgere tale funzione.

Poiché questo capitolo è il primo nel quale analizzeremo le proiezioni centrali di un sistema sensoriale alla corteccia cerebrale in base alle proprietà dei neuroni che fanno parte di questo sistema, affronteremo anche due importanti problemi che riguardano la corteccia cerebrale. Quali sono i meccanismi funzionali che le sue cellule utilizzano? In che modo vengono integrate e trasformate le informazioni provenienti dalla periferia? Esamineremo pertanto come la corteccia cerebrale costruisce le immagini degli oggetti che tocchiamo a partire dalle informazioni frammentarie fornite dai recettori cutanei. Utilizzeremo inoltre la sensibilità tattile quale modello per analizzare i principi che stanno alla base dell'organizzazione corticale che genera le percezioni coscienti. Più specificatamente, valuteremo il grado di segregazione funzionale delle diverse modalità somatosensitive a livello del sistema nervoso centrale ed esamineremo come queste modalità vengano elaborate in modo tale da produrre una percezione tattile coerente. Abbiamo scelto la modalità del tatto per introdurre i principi funzionali che regolano l'attività della corteccia cerebrale perché questi principi sono stati definiti per la prima volta proprio a livello della corteccia somatosensitiva e solo successivamente la loro validità è stata riconosciuta anche per le altre aree sensoriali e motorie, come avremo modo di vedere nei capitoli successivi.

Le informazioni tattili relative ad un oggetto vengono rilevate in modo frammentario dai recettori periferici e perciò debbono essere integrate dal sistema nervoso centrale

La capacità di riconoscere esclusivamente in base al tatto gli oggetti posti sulla mano è una delle più importanti e

 ISBN 88-408-1256-3

complesse funzioni del sistema somatosensitivo. Quando teniamo un oggetto in mano, possiamo rilevarne le dimensioni, la forma, le caratteristiche della superficie, il peso e la temperatura. Nel loro complesso queste proprietà generano una percezione coerente dell'oggetto. I neurologi hanno denominato *stereognosia* la capacità di percepire, mediante il tatto, la forma di un oggetto. La stereognosia non è solo il risultato della capacità del sistema colonne dorsali-lemnisco mediale di ritrasmettere informazioni dalla mano, ma si fonda anche sulle capacità dei processi cognitivi del sistema nervoso centrale di integrare queste informazioni.

Molti oggetti familiari, come una mela, un cacciavite, un mazzo di chiavi, sono più grandi dei campi recettivi dei recettori della mano. Questi oggetti stimolano un'ampia popolazione di fibre nervose sensitive, ognuna delle quali rileva informazioni da una piccola parte dell'oggetto. L'apparato sensitivo periferico scompone l'oggetto in piccoli frammenti perché, come abbiamo visto nel Capitolo 22, una singola fibra sensitiva trasmette informazioni provenienti solo da una piccola area della superficie recettoriale. Quando una fibra nervosa scarica un potenziale d'azione, segnala che il suo territorio è venuto a contatto con uno stimolo sufficientemente intenso per la sua attivazione. Mediante l'analisi delle fibre nervose che sono state eccitate il sistema nervoso centrale ricostruisce le caratteristiche complessive della stimolazione fornita dall'oggetto.

Inoltre, gli oggetti eccitano diversi tipi di recettori. Per esempio, una superficie strutturata, come un insieme di puntini dell'alfabeto Braille, stimola i recettori di Merkel, i corpuscoli di Meissner e i corpuscoli del Pacini, ma provoca in ogni tipo di recettore scariche diverse perché ogni tipo di recettore segnala una particolare proprietà dello stimolo. Analogamente, la forma di un oggetto viene segnalata dalle proprietà di scarica dei recettori di Merkel che sono in grado di rilevare il grado di curvatura della superficie dell'oggetto, dai corpuscoli di Meissner che segnalano la presenza di spigoli (dei punti dove la curvatura della superficie dell'oggetto cambia bruscamente) e da informazioni posturali fornite dai recettori dei muscoli e delle articolazioni della mano.

Perciò, né i singoli recettori sensitivi né i singoli tipi di recettori sono in grado di segnalare tutte le informazioni pertinenti. Le proprietà spaziali vengono elaborate da popolazioni di recettori che con le loro proiezioni formano numerose vie disposte in parallelo. È compito del sistema nervoso centrale quello di costruire un'immagine coerente degli oggetti sulla base delle informazioni frammentarie ritrasmesse da queste vie. In questo capitolo esamineremo in quale modo i circuiti nervosi del sistema colonne dorsali-lemnisco mediale e le aree somatosensitive della corteccia cerebrale integrano le informazioni provenienti da aree contigue della cute e da popolazioni diverse di recettori, generando una *percezione* coerente.

La corteccia somatosensitiva primaria integra le informazioni tattili

Il piano anatomico del sistema somatosensitivo è conforme ad un principio organizzativo comune a tutti i sistemi sensoriali: le informazioni vengono elaborate a livello di una serie di stazioni cerebrali di ritrasmissione. Abbiamo visto nel Capitolo 22 che fra i recettori cutanei e la corteccia cerebrale sono interposte solo tre stazioni di ritrasmissione (v. Figura 22.14). I meccanocettori cutanei inviano i loro assoni alla parte caudale del bulbo, dove terminano a livello dei nuclei gracile e cuneato. Questi neuroni di secondo ordine proiettano direttamente al talamo contralaterale, dove terminano a livello del nucleo ventrale posterolaterale. Una via parallela a quest'ultima si porta dal nucleo sensitivo principale del trigemino, dove è presente la rappresentazione della faccia, al nucleo ventrale posteromediale. I neuroni di terzo ordine inviano i loro assoni dal talamo alla corteccia somatosensitiva primaria (S-I), situata nel giro postcentrale del lobo parietale.

Come abbiamo visto nel Capitolo 20, la corteccia somatosensitiva primaria (S-I) è formata da quattro aree citoarchitettoniche: le aree 3a, 3b, 1 e 2 di Brodmann (Figura 23.1). La maggior parte delle fibre talamiche terminano nelle aree 3a e 3b. A loro volta, le cellule delle aree 3a e 3b proiettano alle aree 1 e 2. I neuroni talamici inviano anche modeste proiezioni direttamente alle aree 1 e 2. Queste quattro regioni corticali hanno proprietà funzionali diverse. Le aree 3b e 1 ricevono informazioni dai recettori cutanei, mentre le aree 3a e 2 ricevono informazioni propriocettive dai recettori muscolari ed articolari. Tuttavia, queste quattro aree corticali sono estensivamente interconnesse fra di loro, per cui nell'elaborazione di ordine superiore delle informazioni sensitive vengono utilizzati sia meccanismi di analisi in serie che meccanismi di analisi in parallelo.

La *corteccia somatosensitiva secondaria* (S-II) è situata a livello del labbro superiore della scissura laterale e riceve proiezioni da tutte e quattro le aree della S-I (Figura 23.1C). Per il normale funzionamento della S-II sono indispensabili le proiezioni dalla S-I. Per esempio, quando vengono interrotte le proiezioni dall'area della mano della S-I, gli stimoli applicati alla cute della mano non attivano più i neuroni della S-II, mentre, al contrario, l'ablazione della S-II non ha alcun effetto sulle risposte dei neuroni della S-I. L'area S-II proietta alla *corteccia dell'insula*, che, a sua volta, proietta ad aree del lobo temporale che si ritiene siano importanti per la memoria tattile.

Infine, come abbiamo visto nei Capitoli 19 e 20, nella *corteccia parietale posteriore* (aree 5 e 7 di Brodmann) si trovano altre importanti aree corticali somatosensitive. Queste aree ricevono afferenze dalla S-I e dal pulvinar e sono implicate in funzioni comuni con tali formazioni. Queste aree sono anche interconnesse bilateralmente attraverso il corpo calloso. L'area 5 integra informazioni tattili provenienti dai meccanocettori cutanei con informazioni propriocettive provenienti dai muscoli e dalle

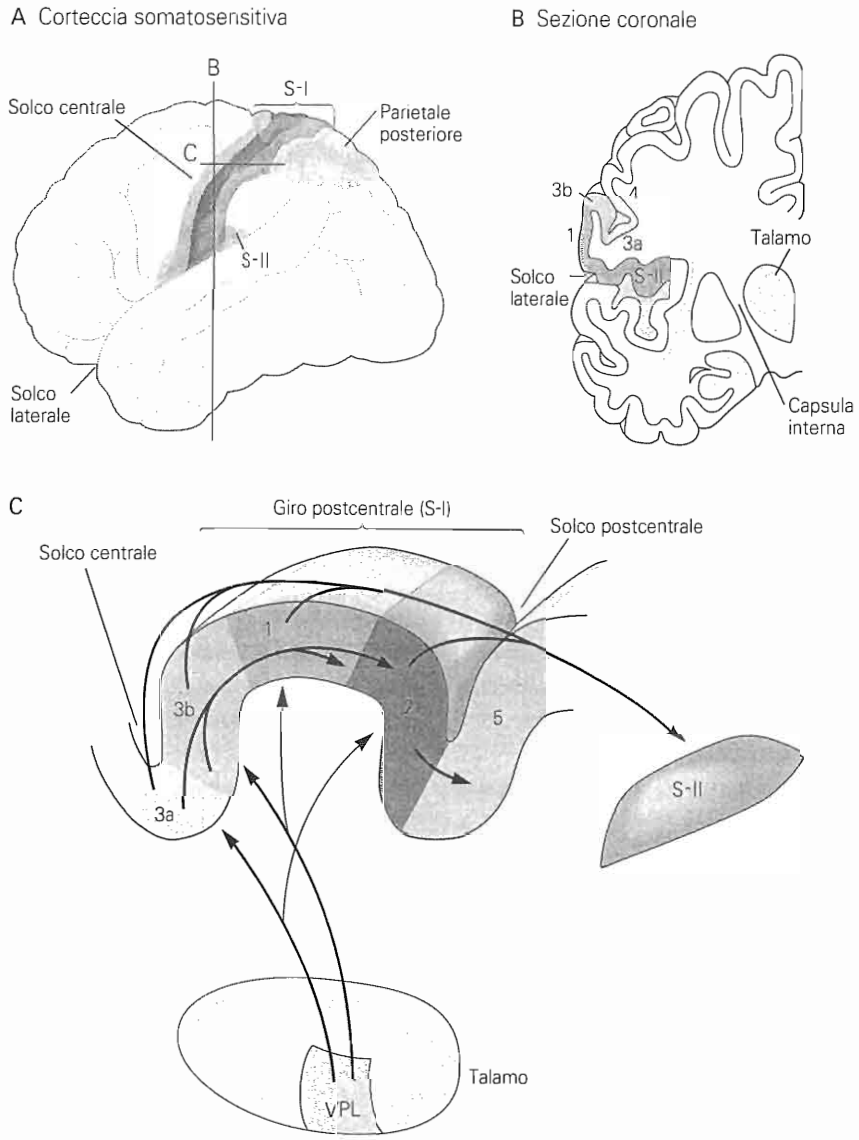


Figura 23.1 La corteccia somatosensitiva presenta tre suddivisioni principali: le cortecce somatosensitive primaria e secondaria e la corteccia parietale posteriore.
A. Le sedi anatomiche delle tre suddivisioni della corteccia somatosensitiva si valutano meglio da una veduta laterale della corteccia cerebrale. La *corteccia somatosensitiva primaria* (S-I) occupa la parte più rostrale del lobo parietale. È situata nel giro postcentrale, fra il fondo del solco centrale rostralmente e i solchi postcentrale ed intraparietale posteriormente. Il giro postcentrale si estende anche sulla superficie mediale di ogni emisfero, fino a livello del giro del cingolo. La *corteccia parietale posteriore* (aree di Brodmann 5 e 7) è situata posteriormente alla S-I. La *corteccia somatosensitiva secondaria* (S-II) si trova nell'opercolo parietale del solco laterale (scissura di Silvio).
B. I rapporti fra la S-I e la S-II sono illustrati in una sezione coronale della corteccia. La S-II è disposta lateralmente alla S-I e si estende lateralmente nella corteccia dell'insula, occupando il labbro superiore del solco laterale. I numeri riportati nella sezione della corteccia indicano le aree citoarchitettoniche di Brodmann.
C. La S-I viene suddivisa in quattro aree citoarchitettoniche distinte (aree di Brodmann). In questa sezione sagittale della corteccia si possono apprezzare le relazioni spaziali di queste quattro aree con l'area 5 della corteccia parietale posteriore. Le afferenze somatosensitive alla corteccia prendono origine dal nucleo ventrale posterolaterale del talamo. I neuroni di questo nucleo proiettano a tutte le aree della S-I, ma soprattutto alle aree di Brodmann 3a e 3b, con una modesta proiezione alle aree 1 e 2. A loro volta, i neuroni delle aree 3a e 3b proiettano alle aree 1 e 2, e i neuroni di tutte e quattro le aree proiettano alla S-II e alla corteccia parietale posteriore. Anche le aree somatosensitive di ordine superiore vengono suddivise in regioni citoarchitettoniche e funzionali distinte, non illustrate nella figura. (Modificata, da Jones e Friedman, 1982.)

articolazioni sottostanti. Inoltre, integra informazioni provenienti dalle due mani. L'area 7 riceve sia informazioni visive che informazioni tattili e propriocettive e perciò è in grado di integrare informazioni stereognosiche con informazioni visive. La corteccia parietale posteriore proietta alla corteccia motrice del lobo frontale e svolge un importante ruolo funzionale nel processo d'inizio e nella guida del movimento.

I neuroni corticali vengono definiti in base al loro campo recettivo e alla modalità che mediano

Per poter capire le funzioni che svolgono le diverse aree della corteccia somatosensitiva cominceremo esaminando le proprietà di singoli neuroni corticali. Fra i neuroni della corteccia somatosensitiva primaria ed i recettori periferici sono interposte almeno tre sinapsi. Perciò, le ri-

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 23.1

L'attività dei neuroni del sistema nervoso centrale viene analizzata mediante tecniche di registrazione extracellulare

Molte delle nostre conoscenze sui processi di analisi delle informazioni somatosensitive a livello cerebrale, e segnatamente a livello della corteccia cerebrale, sono state acquisite mediante ricerche condotte sulle scimmie. Questi studi si sono rivelati particolarmente utili perché i primati hanno recettori sensoriali identici a quelli dell'Uomo. Inoltre, le valutazioni delle capacità discriminative somatosensitive ottenute mediante tecniche psicofisiche indicano che l'Uomo e le scimmie hanno esperienze sensitive simili quando rilevano stimoli vibratori, palpano oggetti o esplorano le caratteristiche delle loro superfici con le mani.

Le tecniche di analisi delle proprietà fisiologiche della corteccia cerebrale a livello cellulare sono state sviluppate da Vernon Mountcastle e collaboratori negli anni intorno al 1950. Utilizzando microelettrodi extracellulari (che erano appena entrati in uso), essi riuscirono a registrare le risposte elettriche di singoli neuroni. Le registrazioni extracellulari rilevano solo i potenziali d'azione della cellula e non evidenziano l'attività sinaptica se non in rare circostanze. (Tuttavia, nel cervello intatto le registrazioni extracellulari sono più facili da ottenere di quelle intracellulari perché il cervello pulsa e quindi è difficile mantenere la punta dell'elettrodo all'interno dei neuroni). Ciononostante, le registrazioni extracellulari si sono rivelate un'utile tecnica per acquisire importanti informazioni sulle modalità con cui gli stimoli sensitivi modulano la scarica delle singole cellule.

Le registrazioni extracellulari permettono di analizzare in sequenza i campi recettivi di parecchi neuroni situati in sedi cerebrali vicine (Figura 23.2). Facendo avanzare sistematicamente gli elettrodi ad intervalli di millesimi di millimetro, è possibile ricostruire le mappe tridimensionali presenti a livello della corteccia cerebrale. Questa tecnica, detta micromappatura, costituisce la base sperimentale di ciò che conosciamo circa le colonne e l'organizzazione somatotopica della corteccia cerebrale.

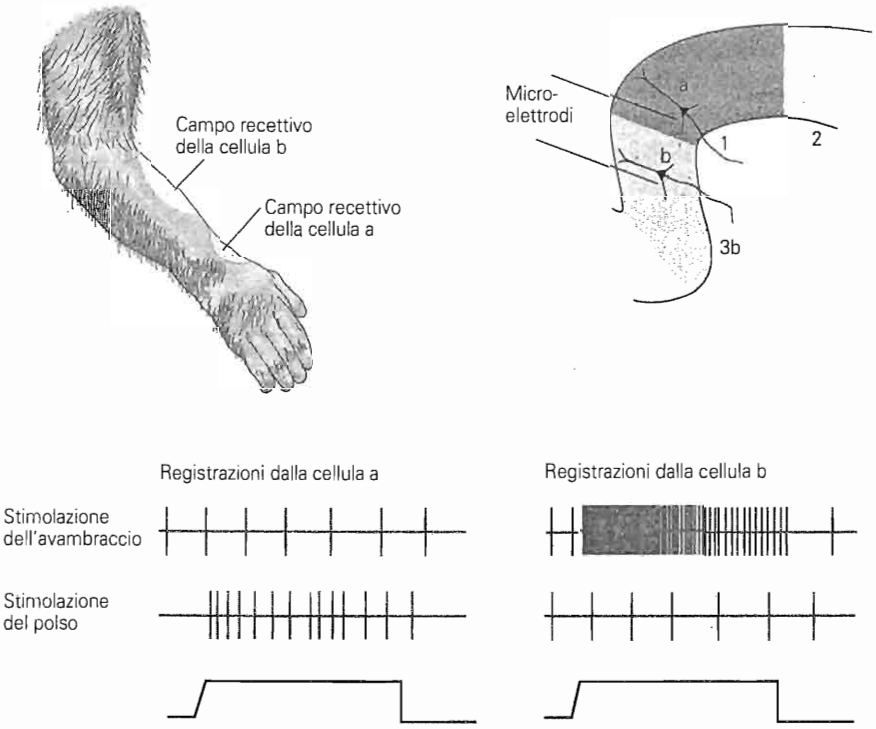


Figura 23.2 Le mappe funzionali tridimensionali della corteccia cerebrale vengono ricostruite mediante lo studio, in sequenza, dei campi recettivi di neuroni corticali adiacenti. Nell'esempio della figura una coppia di microelettrodi veniva fatta avanzare nella corteccia S-I. Il neurone isolato a livello del punto **a** dell'area 1 dà una vivace risposta a lento adattamento ad uno stimolo pressorio applicato al polso mediante uno specillo a punta smussa e cessa di scaricare quando lo specillo viene allontanato dalla cute. Questo neurone non risponde a stimoli pressori applicati all'avambraccio. Il neurone isolato a livello del punto **b** dell'area 3b risponde vivacemente ad uno stimolo pressorio applicato all'avambraccio ma non risponde alla stimolazione del polso. Si noti che i neuroni corticali, a differenza delle fibre afferenti periferiche, scaricano potenziali d'azione a bassa frequenza in assenza di stimolazione periferica.

sposte di questi neuroni dipendono dall'elaborazione delle informazioni che ha luogo nei nuclei delle colonne dorsali, nel talamo e nella corteccia stessa. I neuroni corticali, al pari dei neuroni di tutte le altre regioni cerebrali, vengono usualmente studiati mediante tecniche di registrazione extracellulare (v. Scheda 23.1). Per poter registrare sia i potenziali d'azione spontanei che quelli evocati da stimoli appropriati vengono inseriti all'interno della corteccia dei microelettrodi.

Al pari dei meccanocettori, i neuroni corticali ricevono informazioni sensitive dalla cute e sono sia a lento che a rapido adattamento, codificando così l'ampiezza dell'infossamento della cute o la sua velocità. Inoltre, poiché ogni neurone corticale riceve afferenze dai recettori di una particolare area cutanea, esso possiede anche un campo recettivo. Perciò ogni neurone corticale viene definito dal suo campo recettivo e dalla sua modalità di attivazione. Ogni punto della cute è rappresentato, a livello corticale, da una popolazione di neuroni connessi con le fibre afferenti che innervano un particolare punto della cute. Quando tale punto viene toccato, viene eccitata la popolazione dei neuroni corticali connessi con i recettori

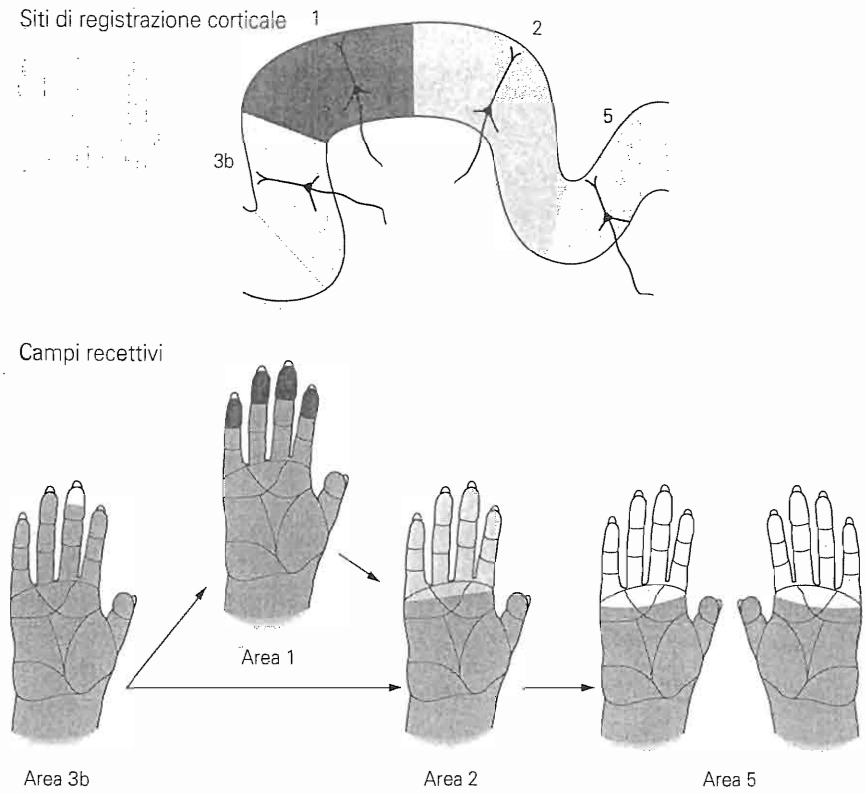


Figura 23.3 I campi recettivi dei neuroni della corteccia somatosensitiva primaria sono più grandi di quelli delle fibre afferenti sensitive.
In ciascuno dei disegni della mano è stato delimitato il campo recettivo di un neurone delle aree 3b, 1, 2 e 5 della corteccia parietale somatosensitiva, identificato in una scimmia sveglia. Le aree colorate indicano le regioni della mano la cui stimolazione tattile provoca l'insorgenza di potenziali d'azione nei neuroni. I neuroni che prendono parte alle fasi avanzate dell'elaborazione corticale delle informazioni (aree di Brodmann 1 e 2) hanno i campi recettivi di maggiori dimensioni e ricevono afferenze più specializzate dei neuroni dell'area 3b. Il neurone dell'area 2 presenta selettività direzionale al movimento degli stimoli verso la punta delle dita. I neuroni dell'area 5 hanno spesso campi recettivi bilaterali situati in aree specularmente simmetriche della mano contralaterale ed ipsilaterale. (Modificata, da Gardner, 1988, e Iwamura e collaboratori, 1994.)

situati in corrispondenza di quel punto stesso. La stimolazione di un altro punto della cute attiva un'altra popolazione di neuroni corticali. Perciò, percepiamo il contatto con un particolare sito cutaneo in quanto viene attivata una specifica popolazione di neuroni cerebrali. Di converso, come abbiamo visto nel Capitolo 19, quando un punto della corteccia viene stimolato elettricamente, si ha esperienza di sensazioni tattili a livello di una particolare zona cutanea. Vedremo in seguito, in questo stesso capitolo, che i neuroni corticali si aggregano fra di loro a seconda della funzione e che i loro campi recettivi sono disposti secondo una sequenza ordinata, formando una mappa del corpo.

I campi recettivi dei neuroni corticali sono molto più grandi di quelli dei neuroni dei gangli delle radici dorsali. Per esempio, i campi recettivi dei neuroni sensitivi che innervano le singole dita coprono aree cutanee molto piccole, mentre quelli dei neuroni corticali che ricevono afferenze da questi neuroni coprono aree maggiori, come tutta la punta di un dito o più dita adiacenti o addirittura tutta la superficie palmare della mano contralaterale (Figura 23.3). Il campo recettivo di un neurone dell'area 3b risulta dalla convergenza di circa 300-400 afferenze meccanocettive. I campi recettivi dei neuroni corticali di ordine superiore sono ancora più grandi. Nella corteccia parietale posteriore i campi recettivi sono spesso bilaterali e localizzati in aree simmetriche delle mani ipsilaterale e contralaterale.

I campi recettivi dei neuroni corticali comprendono regioni funzionali cutanee che vengono attivate simultaneamente durante l'attività motoria. Le dimensioni e la sede dei campi recettivi dei neuroni corticali non sono immutabili, ma possono essere modificati dall'esperienza e da lesioni dei nervi sensitivi. Questi campi recettivi si formano nel corso dello sviluppo e vengono conservati dall'attivazione simultanea delle vie afferenti.

Sebbene i campi recettivi dei neuroni corticali coprano vaste aree cutanee, un singolo neurone è in grado di discriminare fini dettagli degli stimoli in quanto risponde in maniera ottimale alla stimolazione del centro del campo recettivo. Quando gli stimoli vengono applicati verso la periferia del campo recettivo, le risposte diventano progressivamente più deboli finché scompaiono del tutto. Perciò, uno stimolo applicato alla punta del dito indice eccita potentemente alcuni neuroni, mentre altri scaricano debolmente o non scaricano affatto. Se viene applicato uno stimolo ad un punto più prossimale del dito, molti di questi neuroni continuano ad essere attivati ma in proporzioni diverse. La capacità di localizzare uno stimolo sulla cute si fonda sulle informazioni fornite da tutta la popolazione delle cellule eccitate.

Le proprietà dei campi recettivi derivano dalle connessioni convergenti e divergenti che si stabiliscono a livello dei nuclei di ritrasmissione

L'aumento dell'area dei campi recettivi dei neuroni corticali deriva dalle caratteristiche dei circuiti anatomici presenti nei nuclei di ritrasmissione. Questi nuclei, come quelli delle colonne dorsali o quelli situati a livello del talamo, sono composti da neuroni di proiezione (o di ritrasmissione), che inviano i loro assoni al nucleo di ritrasmissione successivo della via sensitiva, e da in-

 ISBN 88-408-1256-3

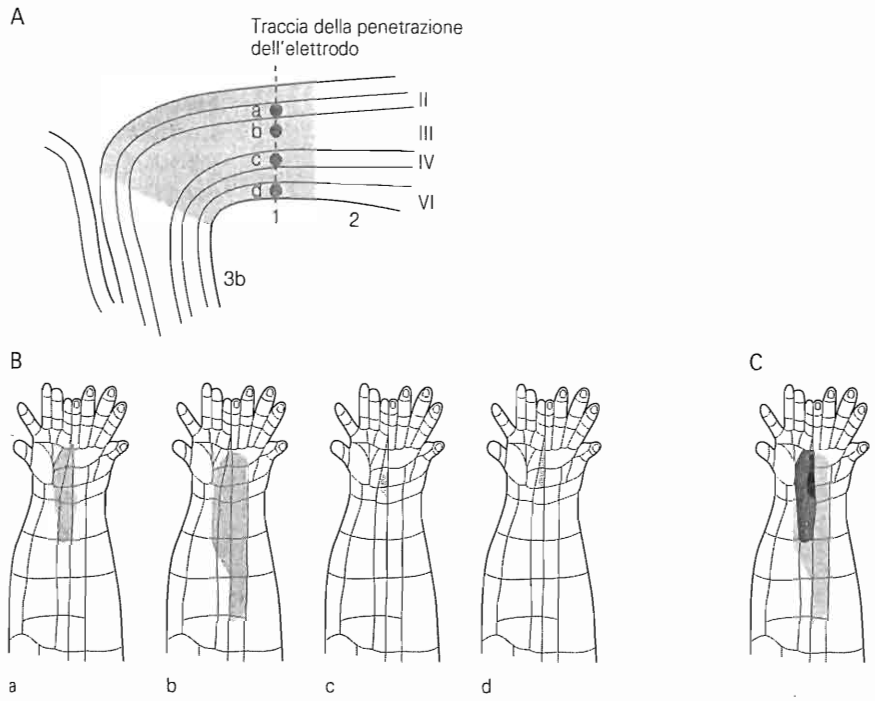


Figura 23.4 I campi recettivi delle cellule di una singola colonna dell'area 1 di Brodmann hanno in comune la parte centrale. Le colonne che rappresentano una data localizzazione cutanea hanno un'ampiezza approssimativa di 300-600 µm. (Modificata, da Favorov e Whitsel, 1988.)
A. Sezione sagittale della S-I nella quale sono state riportate le sedi di registrazione di un gruppo di neuroni di una colonna. Il neurone più superficiale (a) si trova nel II strato e quello più profondo (d) è situato nel VI strato. Il neurone b è situato nel III strato e il neurone c nel IV strato.
B. Campi recettivi dei neuroni riportati in A. I neuroni di questa colonna hanno la sede del loro campo recettivo a livello della superficie ulnare dell'avambraccio, del polso e della mano. Le superfici dorsale e volare della mano e del braccio sono state giustapposte per documentare la continuità dei campi recettivi lungo il margine ulnare. I campi recettivi sono stati indicati seguendo la simbologia che definisce la profondità degli strati corticali. Il neurone c è quello che ha il campo recettivo più piccolo, situato in vicinanza del polso e si trova nel IV strato, che è lo strato dove terminano le afferenze talamiche. I neuroni piramidali del II e III strato hanno campi recettivi più grandi perché i loro lunghi dendriti basali si estendono fin nelle colonne vicine.
C. Sovrapposizione dei campi recettivi riportati in B. Tutti i campi recettivi dei neuroni della colonna hanno in comune la regione centrale, più scura. È questa la regione che viene utilizzata per ricostruire l'area di rappresentazione della colonna nella mappa somatotopica. L'area cutanea che circonda la regione centrale è condivisa dalla maggior parte, ma non da tutti i neuroni della colonna. Le zone cutanee in corrispondenza dei margini esterni del campo recettivo complessivo della colonna sono rappresentate nei campi recettivi di poche cellule.

terneuroni, che terminano a livello dei neuroni di ritrasmissione del nucleo stesso. Le afferenze sensitive ad un nucleo di ritrasmissione stabiliscono numerose connessioni convergenti e divergenti. Ogni fibra sensitiva emette numerose branche terminali che innervano parecchi neuroni postsinaptici, cosicché ogni neurone di proiezione riceve afferenze sinaptiche da parecchi assoni sensitivi. La particolare disposizione divergente delle connessioni stabilite dai neuroni presinaptici e la convergenza che si verifica sui neuroni postsinaptici si ripetono a livello di ogni nucleo di ritrasmissione annesso ad una via sensitiva.

Le afferenze alla corteccia somatosensitiva sono organizzate in colonne a seconda dei diversi campi recettivi e delle modalità che esse mediano

Sebbene la convergenza delle afferenze sensitive provochi un progressivo aumento delle dimensioni dei campi recettivi dei neuroni di proiezione dei successivi nuclei di ritrasmissione presenti lungo la via sensitiva, l'organizzazione topografica dei campi recettivi viene conservata. Nel corso di una serie di ricerche d'avanguardia Mountcastle scoprì che la corteccia è organizzata in colonne verticali, della larghezza di 300-600 µm, che si estendono attraverso tutti e sei gli strati corticali, dalla superficie corticale alla sostanza bianca. Tutti i neuroni di una colonna ricevono afferenze dalla medesima area cutanea e rispondono alla stessa classe di stimoli. Anche se i campi recettivi dei neuroni di una colonna non sono del tutto identici, essi hanno tuttavia il centro in comune e ciò risulta particolarmente evidente a livello del IV strato (Figura 23.4). Perciò, una colonna costituisce una struttura anatomica che conserva le proprietà relative alla sede e alla modalità dello stimolo. I neuroni di una colonna formano un modulo funzionale elementare della corteccia cerebrale (Figura 23.5). Come vedremo nei prossimi capitoli, l'organizzazione colonnare costituisce un principio organizzativo e strutturale di tutta la corteccia cerebrale.

L'organizzazione colonnare della corteccia cerebrale è una conseguenza diretta delle proprietà dei circuiti corticali. A livello corticale le connessioni intrinseche sono orientate verticalmente e quindi perpendicolarmente alla

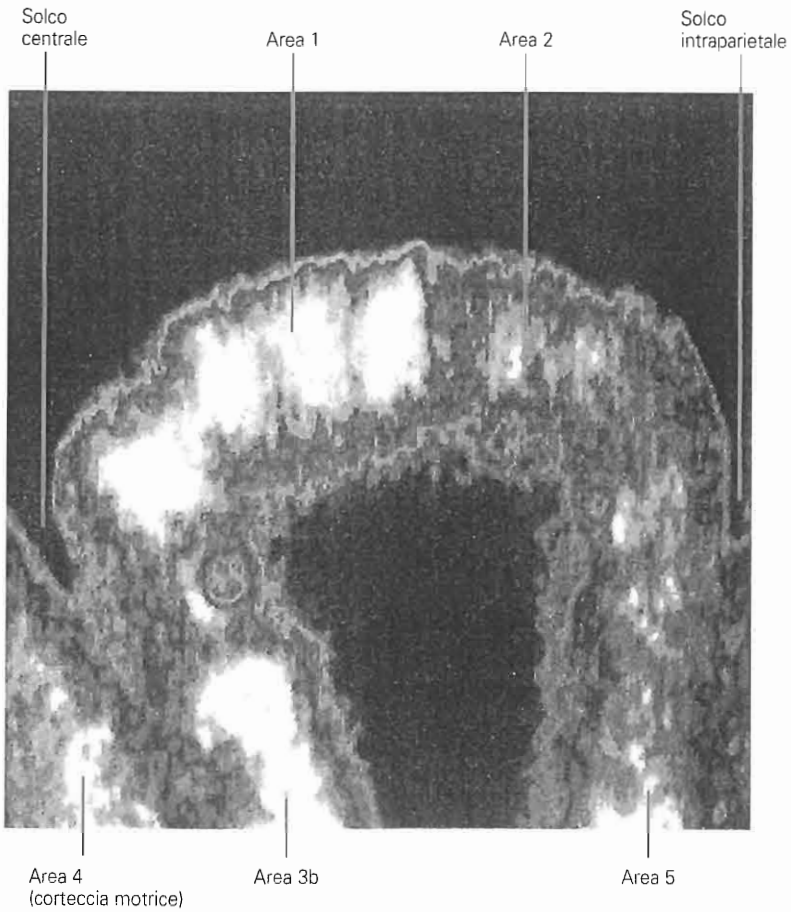


Figura 23.5 Le colonne di neuroni della corteccia somatosensitiva primaria costituiscono i moduli funzionali elementari deputati all'elaborazione delle informazioni somatosensitive. Questa autoradiografia mette in evidenza la distribuzione dei neuroni di una sezione sagittale passante per l'area della mano di S-I, marcati mediante ^{14}C-2-desossi-glucoso (2-DG) a seguito dello strofinamento con un pennello, per 45 minuti, della mano e del polso. L'assunzione cerebrale di 2-DG è proporzionale all'attività dei neuroni. A seguito della stimolazione della mano vengono marcati aggregati di neuroni a livello delle aree 3b e 1. I neuroni attivati sono disposti in colonne che si estendono dal II al V strato; i neuroni più intensamente marcati, in quanto maggiormente attivati, si trovano nel IV strato (rosso pallido). Le colonne appaiono continue fra di loro a livello dell'area 3b, ma formano moduli distinti a livello dell'area 1. Pochissimi neuroni marcati sono osservabili a livello dell'area 2 che riceve afferenze prevalentemente dai recettori profondi. (Fotografia gentilmente concessa da S. Juliano, P. Hand e B. Whitsel.)

superficie corticale (Figura 23.6). Le afferenze talamiche alla corteccia terminano principalmente a livello di gruppi di cellule stellate del IV strato. Gli assoni delle cellule stellate proiettano verticalmente in direzione della superficie corticale. Analogamente, sia i dendriti apicali che gli assoni delle cellule piramidali sono orientati verticalmente e decorrono parallelamente agli assoni delle cellule stellate. Perciò, le informazioni dell'afferenza talamocorticale vengono ritrasmesse ad una colonna verticale circoscritta di cellule piramidali, i cui dendriti apicali ricevono contatti sinaptici dagli assoni delle cellule stellate. Ne consegue che le stesse informazioni vengono ritrasmesse, in modo colonnare, verso l'alto e verso il basso per tutto lo spessore della corteccia.

Oltre a condividere la stessa area cutanea circoscritta dalla quale ricevono le informazioni, tutti i neuroni di una colonna generalmente rispondono ad una sola modalità di stimolazione: tattile, pressoria, termica o dolorifica. Questo fatto non deve apparire sorprendente perché, come abbiamo visto in precedenza, le informazioni relative alle varie modalità somatosensitive vengono ritrasmesse da vie anatomicamente distinte. Le cellule che fanno parte di queste vie hanno proprietà di risposta diverse in quanto ogni via ritrasmette informazioni provenienti da una classe diversa di recettori. I recettori sensitivi e i neuroni sensitivi primari che rispondono ad una submodalità di stimolazione, come la pressione o la vibrazione, stabiliscono connessioni con aggregati di neuroni dei nuclei delle colone dorsali e del talamo che ricevono afferenze di quella stessa submodalità. Questi neuroni di ritrasmissione, a loro volta, proiettano a cellule di modalità specifica della corteccia.

Anche se ciascuna delle quattro aree della corteccia somatosensitiva primaria (3a, 3b, 1 e 2) riceve afferenze da tutte le aree somatiche, a livello di ciascuna area tende a dominare una particolare modalità. Nell'area 3a le afferenze dominanti provengono dai propriocettori che segnalano lo stiramento dei muscoli. L'area 3b riceve afferenze principalmente dai meccanocettori cutanei. A livello di quest'area le afferenze provenienti da una zona circoscritta della cute formano due tipi di colonne, una che riceve proiezioni dai recettori a rapido adattamento e l'altra che è in rapporto con i recettori a lento adattamento (Figura 23.7). Nell'area 1 predominano le afferenze provenienti dai recettori cutanei a rapido adattamento e i campi recettivi delle sue cellule sono considerevolmente più grandi di quelli dei neuroni dell'area 3b e spesso coprono più dita adiacenti. Nell'area 2 e nelle aree di ordine superiore il grado di segregazione delle modalità si attenua considerevolmente. I neuroni dell'area 2 ricevono afferenze convergenti da recettori cutanei a lento e a rapido adattamento o da recettori cutanei e propriocettori dei muscoli e delle articolazioni sottostanti. Perciò, i campi recettivi e le proprietà di risposta dei neuroni delle aree 1 e 2 dipendono dalla convergenza delle afferenze delle diverse regioni della mano e delle dita che sono rappresentate separatamente nelle aree 3a e 3b.

 ISBN 88-408-1256-3

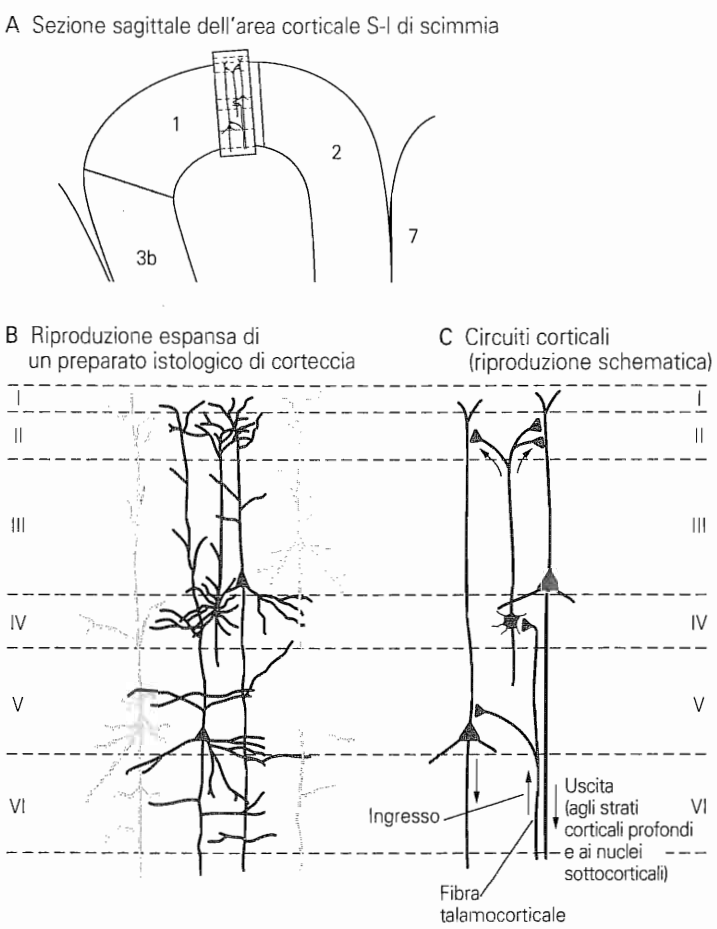


Figura 23.6 L'organizzazione colonnare dei neuroni della corteccia cerebrale è determinata dalle caratteristiche delle connessioni che vengono stabilite fra i neuroni dei diversi strati corticali. (Modificata, da Jones, 1981.)
A. I dendriti e gli assoni della maggior parte dei neuroni corticali hanno un decorso verticale, dalla superficie corticale alla sostanza bianca, e costituiscono il substrato anatomico dell'organizzazione colonnare della corteccia.
B. Morfologia dei neuroni di ritrasmissione del III-V strato. Le cellule stellate (piccole cellule dotate di spine dendritiche) si trovano nel IV strato. Questi neuroni sono il bersaglio principale degli assoni dei neuroni talamocorticali. Gli assoni delle cellule stellate proiettano verticalmente in direzione della superficie corticale e terminano a livello dei dendriti apicali di un ristretto gruppo di neuroni piramidali aventi il loro soma nel II, III e V strato. Questi assoni terminano anche a livello dei dendriti basali delle cellule piramidali del II e del III strato. Gli assoni delle cellule piramidali proiettano verticalmente agli strati più profondi della corteccia e ad altre regioni corticali e subcorticali; inoltre, emettono rami orizzontali che terminano nella stessa regione corticale attivando colonne di neuroni che hanno proprietà fisiologiche simili a quelle della colonna di origine.
C. Schema semplificato dei circuiti intracorticali eccitatori. Le connessioni vengono stabilite principalmente in direzione verticale fra neuroni di strati diversi.

Qual è il contributo dei diversi strati corticali all'organizzazione funzionale della corteccia? Come è stato descritto nel Capitolo 19, le cellule di ogni strato stabiliscono connessioni con parti diverse del sistema nervoso centrale: il IV strato riceve afferenze dal talamo, il VI strato proietta al talamo, il II e il III strato proiettano ad altre regioni corticali e il V strato proietta a formazioni sottocorticali. Di conseguenza, le informazioni elaborate nelle colonne circa la sede degli stimoli e la loro modalità vengono ritrasmesse a regioni diverse del sistema nervoso centrale.

Nel sistema nervoso centrale la superficie corporea è rappresentata in base all'organizzazione somatotopica delle afferenze sensitive

Le colonne dei neuroni della corteccia somatosensitiva sono disposte in modo tale da comporre una rappresentazione somatotopica completa del corpo a livello di ognuna delle quattro aree (3a, 3b, 1 e 2) in cui essa viene suddivisa. La mappa corticale del corpo corrisponde ai dermatomeri spinali definiti dalle fibre afferenti che penetrano nel midollo spinale a livelli via via più rostrali (v. Scheda 22.2). Nella S-I i segmenti sacrali sono rappresentati medialmente, i segmenti lombari e toracici nella parte centrale ed i segmenti cervicali più lateralmente, mentre le afferenze trigeminali sono rappresentate ancora più lateralmente (Figura 23.8). Le mappe delle aree citoarchitettoniche adiacenti sono approssimativamente immagini speculari degli assi disto-prossimale e dorso-ventrale di ciascun dermatomero.

Le mappe topografiche della corteccia parietale dell'Uomo sono state costruite mediante la registrazione dei potenziali evocati sensitivi o mediante la stimolazione elettrica della corteccia cerebrale. Queste tecniche, insieme alle metodiche diagnostiche non invasive più recenti, come la magnetoencefalografia (MEG), la risonanza magnetica funzionale (RMIf) e la tomografia ad emissione di positroni (TEP), permettono ai neurologi di analizzare, nei singoli pazienti, lo stato funzionale dell'organizzazione somatotopica della corteccia cerebrale. Le mappe che si ottengono con queste tecniche di visualizzazione, pur essendo meno precise di quelle che vengono costruite negli animali da esperimento mediante tecniche di registrazione microelettrodica, sono, nella pratica neurologica, utili mezzi diagnostici.

La capacità di risoluzione spaziale della corteccia cerebrale è correlata con la densità d'innervazione della cute

Con il termine *homunculus* si indica l'organizzazione somatotopica delle afferenze somatosensitive alla corteccia cerebrale dell'Uomo. L'homunculus corrisponde alle mappe somatotopiche delle colonne corticali della Scimmia costruite mediante registrazioni da singoli neuroni. Tuttavia, la rappresentazione del corpo che dà

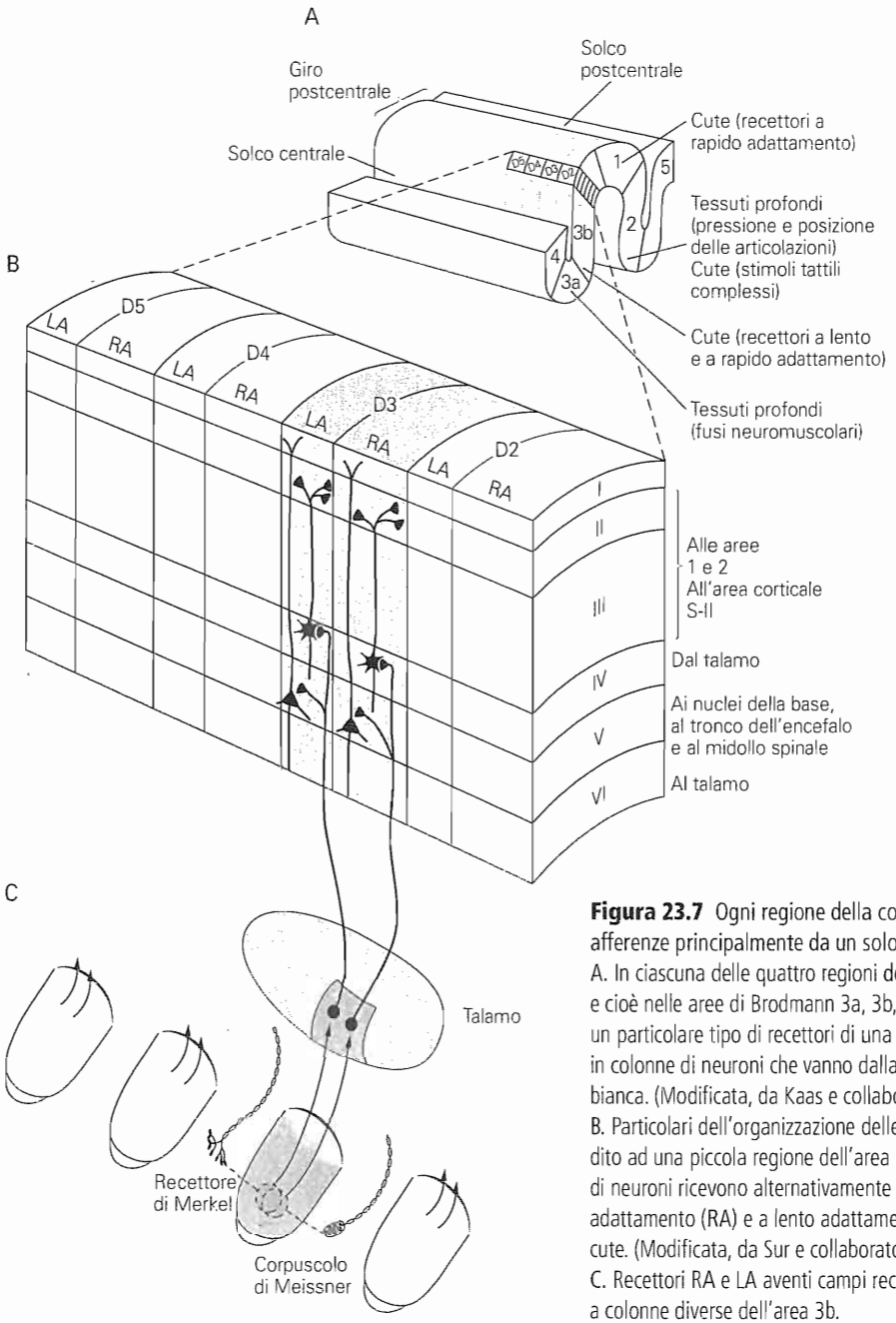


Figura 23.7 Ogni regione della corteccia somatosensitiva riceve afferenze principalmente da un solo tipo di recettori.
A. In ciascuna delle quattro regioni della corteccia somatosensitiva, e cioè nelle aree di Brodmann 3a, 3b, 1 e 2, le afferenze provenienti da un particolare tipo di recettori di una certa regione somatica sono organizzate in colonne di neuroni che vanno dalla superficie corticale alla sostanza bianca. (Modificata, da Kaas e collaboratori, 1981.)
B. Particolari dell'organizzazione delle afferenze provenienti dal II, III IV e V dito ad una piccola regione dell'area 3b di Brodmann. Colonne contigue di neuroni ricevono alternativamente afferenze da recettori a rapido adattamento (RA) e a lento adattamento (LA) degli strati superficiali della cute. (Modificata, da Sur e collaboratori, 1984.)
C. Recettori RA e LA aventi campi recettivi sovrapponibili proiettano a colonne diverse dell'area 3b.

l'homunculus non è una replica esatta della topografia del corpo, ma è invece un'immagine del corpo nella quale alcune regioni, soprattutto la mano, il piede e la bocca, sono ingrandite, mentre la rappresentazione delle regioni prossimali risulta proporzionalmente più piccola.

Ogni parte del corpo è rappresentata nel sistema nervoso in proporzione alla sua relativa importanza percettiva. L'estensione della mappa di una regione del corpo dipende dalla *densità d'innervazione* piuttosto che dall'area complessiva di quella regione. Nell'Uomo un gran numero di colonne corticali riceve afferenze dalle mani, e segnatamente dalle dita. Ad un centimetro quadrato di cute delle dita è devoluta un'area corticale cento volte più grande di quella devoluta ad un centimetro quadrato di cute dell'addome. Analogamente, un gran numero di neuroni corticali riceve afferenze dal piede e dalla faccia. Le mani, la faccia e i piedi sono in grado di rilevare le proprietà degli oggetti in misura molto maggiore di qualsiasi altra parte del corpo. Le regioni prossimali degli arti ed il tronco presentano una densità d'innervazione molto minore e, di conseguenza, un numero molto minore di neuroni corticali riceve afferenze da queste regioni.

Negli animali inferiori la rappresentazione della parte distale degli arti anteriori a livello del sistema nervoso centrale è più piccola della rappresentazione della mano nei primati in quanto questi animali utilizzano altre parti del corpo per esplorare l'ambiente esterno. Per esempio, per esplorare l'ambiente in cui vivono, i roditori utilizzano le vibrisse piuttosto che le zampe degli arti anteriori e, di conseguenza, la rappresentazione delle vibrisse a livello corticale è maggiore di quella delle zampe e presenta un'organizzazione morfologica

 ISBN 88-408-1256-3

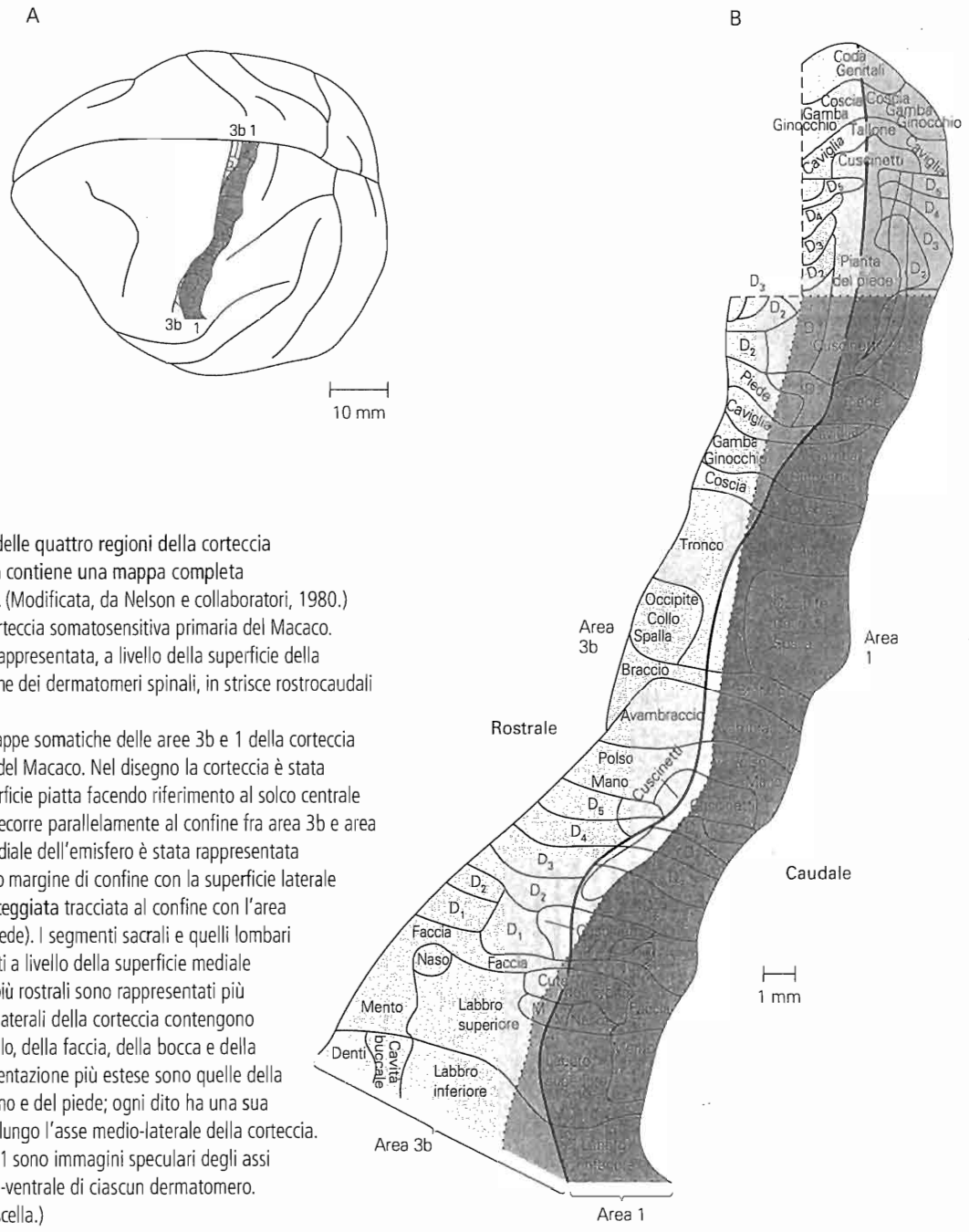


Figura 23.8 Ciascuna delle quattro regioni della corteccia somatosensitiva primaria contiene una mappa completa della superficie corporea. (Modificata, da Nelson e collaboratori, 1980.)
A. Localizzazione della corteccia somatosensitiva primaria del Macaco. La superficie del corpo è rappresentata, a livello della superficie della corteccia, seguendo l'ordine dei dermatomeri spinali, in strisce rostrocaudali di tessuto corticale.
B. Ingrandimento delle mappe somatiche delle aree 3b e 1 della corteccia somatosensitiva primaria del Macaco. Nel disegno la corteccia è stata riprodotta come una superficie piatta facendo riferimento al solco centrale (linea punteggiata, che decorre parallelamente al confine fra area 3b e area 1). Anche la superficie mediale dell'emisfero è stata rappresentata sul medesimo piano (il suo margine di confine con la superficie laterale è indicato dalla linea tratteggiata tracciata al confine con l'area di rappresentazione del piede). I segmenti sacrali e quelli lombari inferiori sono rappresentati a livello della superficie mediale dell'emisfero. I segmenti più rostrali sono rappresentati più lateralmente. Le parti più laterali della corteccia contengono le rappresentazioni del collo, della faccia, della bocca e della lingua. Le zone di rappresentazione più estese sono quelle della superficie glabra della mano e del piede; ogni dito ha una sua rappresentazione distinta lungo l'asse medio-laterale della corteccia. Le mappe delle aree 3b e 1 sono immagini speculari degli assi distale-prossimale e dorso-ventrale di ciascun dermatomero. (M = mandibola, V = mascella.)

particolare nella quale si riconoscono formazioni caratteristiche dette barili (Scheda 23.2).

Un'importante conseguenza dell'espansione della rappresentazione della mano nella corteccia cerebrale è che le dimensioni dei singoli campi recettivi della mano sono molto minori di quelle dei campi recettivi del braccio e che quelle di questi ultimi sono a loro volta inferiori a quelle dei campi recettivi del tronco. Per esempio, nella mano i campi recettivi possono coprire la punta di uno o più dita (Figura 23.3), mentre nell'avambraccio possono coprire tutta la superficie ulnare (Figura 23.4). I grandi campi recettivi caratteristici delle regioni somatiche prossimali (che dipendono dalla bassa densità d'innervazione di queste regioni) diventano proporzionalmente più grandi ad ogni successivo nucleo di ritrasmissione.

I campi recettivi corticali vengono modificati dalle modalità di utilizzo della mano

Una caratteristica importante delle mappe somatotopiche è che esse non sono fisse, ma possono essere modificate dall'esperienza. Mentre la disposizione medio-laterale e rostro-caudale delle colonne rimane invariata in tutti gli individui di una specie animale, i dettagli delle mappe variano da un individuo all'altro. Un campione di tennis avrà una popolazione di neuroni deputati all'analisi dei segnali provenienti dal braccio proporzionalmente più grande di quella di un pianista, che invece ha l'esigenza di poter discriminare fra le afferenze provenienti dalle singole dita. Come abbiamo visto nel Capitolo 20, la configurazione della mappa dei singoli animali può essere modificata sperimentalmente con la

Scheda 23.2

Nei roditori la rappresentazione corticale delle vibrisse è la stessa in tutti gli animali della stessa specie

Nei roditori le vibrisse sono i recettori tattili più importanti. Perciò, la regione che circonda il muso presenta una rappresentazione più grande di quella delle zampe. Ogni vibrissa è innervata da un singolo nervo, costituito da circa 100 fibre mieliniche, che vengono attivate dal movimento della vibrissa in direzioni particolari.

La rappresentazione corticale delle vibrisse ha una disposizione anatomica particolare. I neuroni del IV strato sono disposti in unità funzionali distinte dette *barili*, perché in sezioni tangenziali della corteccia parallele alla superficie corticale i corpi cellulari del IV strato appaiono disposti in formazioni a forma di barile attorno ad un neuropilo di assoni e dendriti (Figura 23.9). Ogni barile elabora le informazioni sensitive provenienti principalmente da una singola vibrissa. Il numero del barili è uguale a quello delle vibrisse della parte contralaterale della faccia e i barili hanno una disposizione topografica simile a quella delle vibrisse.

Il fatto che ogni barile rappresenti un gruppo morfologicamente distinto di recettori tattili rende queste formazioni particolarmente idonee per lo studio della plasticità delle mappe corticali. La rimozione selettiva delle vibrisse o dei follicoli delle vibrisse, come pure particolari forme di stimolazione di singole vibrisse, provocano alterazioni dell'attività neuronale sia a livello del barile devoluto alla vibrissa sottoposta alle manipolazioni sperimentali che a livello delle vibrisse adiacenti. Un'interazione dinamica fra vibrisse adiacenti è stata osservata anche a livello degli strati sovragranulari ed infragranulari della corteccia.

La particolare morfologia dei barili dei roditori ha permesso di mettere in relazione siti corticali specifici con la funzione da essi svolta senza dover eseguire registrazioni elettrofisiologiche dirette. In tal modo è possibile analizzare le modificazioni citochimiche, morfologiche e metaboliche indotte da alterazioni delle afferenze sensitive in rapporto con le vibrisse.

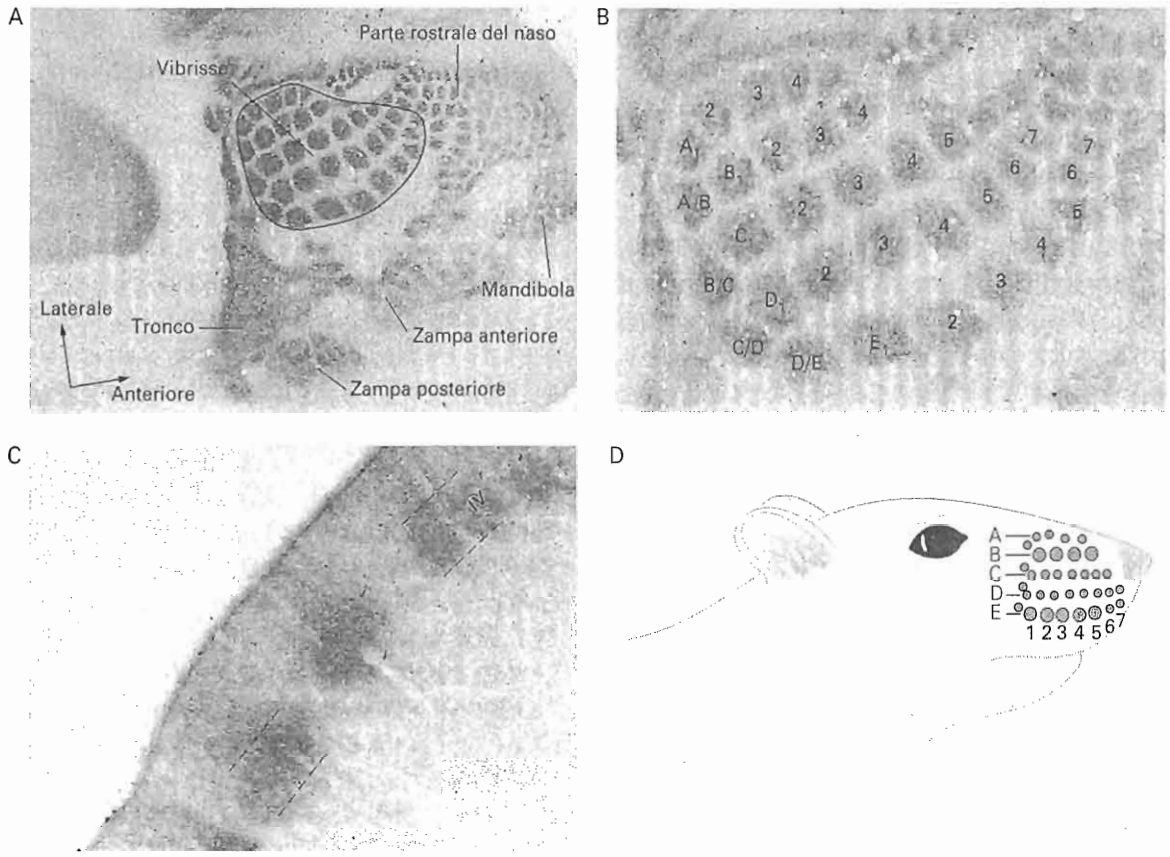


Figura 23.9 Rappresentazione delle vibrisse a livello della corteccia somatosensitiva del Ratto. (Modificata, da Benet-Clarke e collaboratori, 1997.)
A. Microfotografia di una sezione orizzontale passante per il IV strato della corteccia somatosensitiva di un ratto giovane, colorata per la serotonina. Le chiazze che per la loro immunoreattività appaiono scure corrispondono alla rappresentazione di parti specifiche del corpo. Nella mappa, le zone di rappresentazione più estese sono quelle della faccia (vibrisse, naso e regione mandibolare.)
B. Riproduzione ingrandita della rappresentazione delle vibrisse. I neuroni che ricevono proiezioni dalla regione delle vibrisse sono disposti in aggregati di forma cilindrica detti *barili*. Ogni barile risponde soprattutto alla stimolazione di una sola vibrissa.
C. Sezione coronale della corteccia somatosensitiva di un ratto. I barili formano chiazze dense disposte a livello del IV strato della corteccia.
D. La disposizione topografica dei barili della corteccia cerebrale corrisponde alla disposizione spaziale, in righe e colonne, delle vibrisse sulla faccia.

 ISBN 88-408-1256-3

fusione di due dita adiacenti o con l'aumento della stimolazione di un dito.

La capacità di risoluzione spaziale viene affinata da circuiti inibitori che riducono la diffusione dell'eccitamento

Per analizzare l'organizzazione funzionale delle mappe corticali è sufficiente determinare quali neuroni rispondono ad uno stimolo applicato in un particolare punto del corpo. A tal fine si procede a definire i campi recettivi dei singoli neuroni toccando la cute con un piccolo specillo. Tuttavia, quando la cute viene stimolata simultaneamente in due o più punti si rileva che i campi recettivi hanno un'organizzazione più complessa. Infatti, la stimolazione di regioni cutanee circostanti la zona eccitatoria del campo recettivo di un neurone può provocare una diminuzione della risposta del neurone stesso alla stimolazione della zona eccitatoria, in quanto le afferenze provenienti dalle regioni circostanti la zona eccitatoria hanno effetti inibitori. Queste regioni del campo recettivo di un neurone corticale vengono dette *frange periferiche inibitorie*. La distribuzione spaziale delle azioni eccitatorie ed inibitorie ha lo scopo di rendere più netti i margini del picco di eccitamento all'interno del sistema nervoso centrale.

Le risposte inibitorie che si osservano a livello corticale sono generate da interneuroni inibitori dei nuclei delle colonne dorsali, del nucleo ventrale posterolaterale del talamo e della corteccia stessa. Gli interneuroni inibitori dei nuclei di ritrasmissione formano circuiti che tendono a limitare la diffusione dell'eccitamento indotta dalle connessioni divergenti delle afferenze (v. Figura 21.12). I recettori periferici del sistema somatosensitivo non esercitano attività autoinibitorie (Figura 23.10A). A livello del primo nucleo di ritrasmissione del sistema somatosensitivo le fibre afferenti inibiscono l'attività delle cellule dei nuclei delle colonne dorsali che circondano le cellule da esse eccitate (Figura 23.10B). L'inibizione generata dall'attività dei recettori attivati più intensamente riduce la scarica dei neuroni di ritrasmissione eccitati meno vigorosamente e quindi attua una strategia del tipo "chi-vince-prende-tutto", in modo tale che fra due risposte in competizione fra di loro, solo la più intensa venga espressa. Inoltre, i neuroni di proiezione più attivi utilizzano collaterali ricorrenti dei loro assoni per limitare l'attività dei neuroni adiacenti. Questa inibizione laterale contribuisce ulteriormente ad incrementare il contrasto fra le cellule attive e quelle circostanti (Figura 23.10C).

L'inibizione laterale fornisce un contributo alla discriminazione di due punti

Le interazioni inibitorie sono particolarmente importanti per la discriminazione tattile fine, come la lettura dell'alfabeto Braille. Si può capire in che modo ciò si realizzi prendendo in esame l'esempio più semplice di discriminazione spaziale: la capacità di riconoscere come distinti due stimoli puntiformi, applicati l'uno vicino all'altro. Siamo capaci di percepire due punti piuttosto che uno solo perché vengono attivate due popolazioni diverse di neuroni. Due stimoli applicati a due punti della cute sufficientemente distanziati fra di loro instaurano a livello di ogni stazione di ritrasmissione gradienti eccitatori di attività in due popolazioni cellulari.

Se i due stimoli vengono avvicinati l'uno all'altro, l'attività delle due popolazioni di neuroni tende a sovrapporsi e la distinzione fra i due picchi scompare. Tuttavia, nella zona di sovrapposizione tende a sommarsi anche l'inibizione prodotta da ciascuno stimolo e, per effetto di questa più pronunciata inibizione, l'estensione dei picchi di attività delle due popolazioni di neuroni influenzati dagli stimoli si riduce e, di conseguenza, le due popolazioni attivate restano spazialmente separate (Figura 23.11B). Perciò, questa capacità di modellamento dell'inibizione assicura la possibilità di riconoscere come distinti due stimoli.

I dettagli spaziali sono rappresentati in modo accurato a livello corticale

Fino a che punto arriva questa capacità di riconoscere fedelmente gli attributi spaziali degli stimoli? Ricerche condotte su neuroni corticali, utilizzando come stimoli una serie di punti dell'alfabeto Braille o di lettere in rilievo che venivano toccati con le dita, indicano che i segnali ritrasmessi alla corteccia riproducono fedelmente le caratteristiche degli stimoli codificate dai recettori cutanei. Come abbiamo visto nel Capitolo 22, sia i recettori di Merkel che i corpuscoli di Meissner trasmettono un'immagine nervosa fedele di tali tipi di stimoli (v. Figura 22.8). Tali immagini sensitive nette vengono conservate fino al primo livello di elaborazione corticale dell'area 3b della corteccia somatosensitiva. I neuroni dell'area 3b scaricano raffiche di potenziali d'azione in corrispondenza del passaggio attraverso il loro campo recettivo di ogni segmento di una lettera e la loro scarica complessiva segnala fedelmente la forma di tutta la lettera (Figura 23.12).

Quando con il movimento della mano i margini delle lettere fuoriescono dal campo recettivo eccitatorio di particolari neuroni per entrare in una frangia periferica inibitoria, la rappresentazione corticale delle lettere viene ulteriormente affinata dalla cessazione dell'attività nervosa. Il contrasto fra le raffiche di potenziali d'azione ed i successivi intervalli silenti fa sì che l'attività generata dalle lettere si distacchi dal rumore dovuto all'attività di fondo.

I neuroni dell'area 3b sono in grado di segnalare accuratamente la forma delle lettere che vengono fatte scorrere sulle dita perché i loro campi recettivi sono più pic-

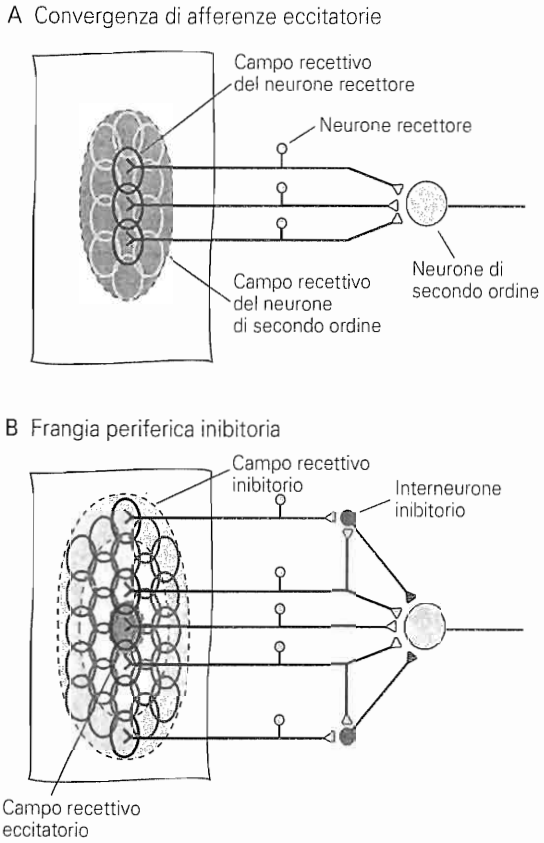


Figura 23.10 Il campo recettivo di un neurone di ordine superiore dei nuclei delle colonne dorsali presenta zone eccitatorie ed inibitorie caratteristiche, che contribuiscono ad aumentare le capacità di risoluzione spaziale degli stimoli.
A. Numerosi recettori periferici convergono su singoli neuroni sensitivi di secondo ordine dei nuclei delle colonne dorsali. Di conseguenza, il campo recettivo eccitatorio di un neurone centrale è costituito dalla somma dei campi recettivi di tutti i neuroni presinaptici.
B. Il campo recettivo di un neurone dei nuclei delle colonne dorsali e dei nuclei ventrali posteriori del talamo presenta generalmente una regione eccitatoria centrale circondata o fiancheggiata da una zona di inibizione. L'aggiunta di interneuroni inibitori (in grigio scuro) riduce l'estensione della zona di scarica. L'inibizione a feed-forward tende a ridurre la rappresentazione di uno stimolo puntiforme, limitando la diffusione dell'eccitamento attraverso reti neuronali convergenti. Da entrambi i lati della zona eccitatoria la frequenza di scarica viene abbassata al di sotto del livello di riposo dagli interneuroni inibitori.
C. La distribuzione asimmetrica degli interneuroni inibitori genera l'inibizione laterale. In questa rete neuronale schematica la stimolazione della parte superiore del campo recettivo genera un vivace eccitamento del neurone di ritrasmissione. La stimolazione della parte inferiore del campo recettivo inibisce l'attività del neurone di ritrasmissione perché gli interneuroni generano una inibizione a feed-forward. La stimolazione della zona di sovrapposizione della parte eccitatoria e di quella inibitoria riduce la responsività del neurone di ritrasmissione. L'inibizione laterale è particolarmente importante per il rilevamento delle caratteristiche degli oggetti.

coli delle lettere. I singoli segmenti che compongono le lettere vengono rilevati uno per volta, mano a mano che attraversano i campi recettivi dei singoli neuroni. La disposizione spaziale delle regioni cutanee stimolate e non stimolate è rappresentata a livello corticale da colonne di neuroni attivi e inattivi.

Tuttavia, a livello delle stazioni corticali successive le risposte diventano più vaghe. Per esempio, l'attività dei neuroni dell'area 1 non riproduce la forma delle lettere, ma segnala invece caratteristiche comuni a gruppi di lettere, come la presenza di segmenti lineari verticali od orizzontali. Poiché solo alcuni neuroni corticali rappresentano fedelmente gli stimoli formati da lettere mentre tale capacità non è condivisa dai neuroni degli stadi successivi di elaborazione, dovrebbe essere possibile determinare i passaggi intermedi a livello dei quali la rappresentazione iniziale viene trasformata in una rappresentazione astratta.

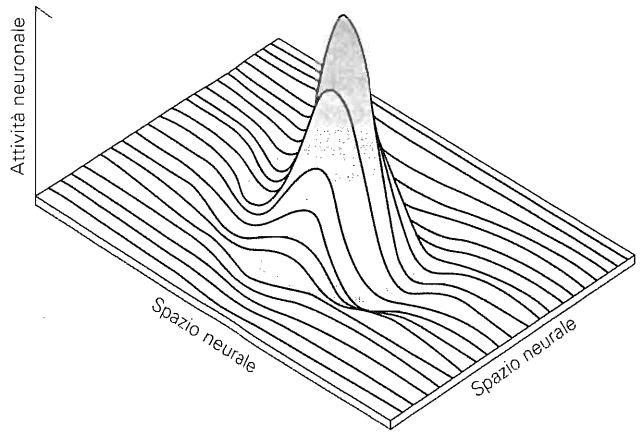
I neuroni delle aree corticali di ordine superiore presentano proprietà complesse di rilevazione delle caratteristiche degli stimoli

Per produrre la sensazione coerente di un oggetto il sistema nervoso deve integrare informazioni provenienti da numerosi recettori di tipo diverso, concernenti le modalità del tatto, della propriocezione e della temperatura. Come viene effettuata questa integrazione? Sono implicati almeno quattro fattori: (1) le dimensioni dei campi recettivi diventano progressivamente maggiori ad ogni successivo livello di elaborazione, per cui alla fine un neurone può diventare sensibile a tutto l'oggetto piuttosto che ad una sua singola parte. (2) Il profilo dell'attività della popolazione di neuroni attivati viene modificato dall'azione di reti inibitorie. (3) Nei livelli corticali successivi di elaborazione delle informazioni sensitive i neuroni rispondono a stimoli via via più complessi. (4) Le informazioni relative alle diverse submodalità convergono su singoli neuroni delle aree corticali associative.

Abbiamo visto in precedenza che i neuroni dell'area 3b forniscono una rappresentazione dettagliata delle proprietà di un oggetto, come una lettera in rilievo. Essi rispondono a una forma specifica di energia di particolare intensità applicata in corrispondenza di una certa regione cutanea e nel loro complesso la loro attività riproduce la forma dell'oggetto utilizzato come stimolo. Mano a mano che le informazioni passano dagli stadi iniziali di elaborazione corticale verso le aree corticali di ordine superiore, per eccitare i neuroni corticali sono necessarie particolari combinazioni di stimoli o stimoli complessi.

 ISBN 88-408-1256-3

A Stimolazione di un punto



B Stimolazione di due punti

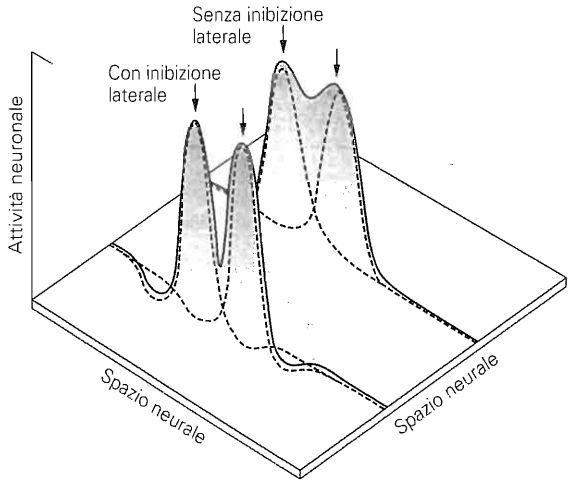


Figura 23.11 La discriminazione di due punti si basa sulla separazione dei segnali provenienti dai due punti stimolati (Modificata, da Mountcastle e Darian-Smith, 1968.)
A. In corteccia la stimolazione di un solo punto della cute attiva una popolazione di cellule con un massimo di attività a livello dei neuroni disposti al centro. Questi neuroni sono circondati da una banda di neuroni la cui frequenza di scarica viene ridotta al di sotto del normale livello di riposo dall'azione di interneuroni che formano le reti neuronali che mediano l'inibizione laterale.
B. La stimolazione di due punti adiacenti attiva due popolazioni di recettori, ciascuna delle quali produce un picco di attività (linee punteggiate). Generalmente la convergenza, a livello del sistema nervoso centrale, di due popolazioni attivate dovrebbe produrre un unico, vasto gruppo di segnali afferenti indistinguibili fra di loro (tutti eccitatori). Tuttavia, le reti neuronali inibitorie che mediano l'inibizione laterale sopprimono l'eccitamento dei neuroni disposti fra i due punti attivati, rendendo più netti i focolai eccitatori centrali e mantenendo la distinzione spaziale degli stimoli originali (linea continua).

I neuroni delle aree 1 e 2 rilevano proprietà più astratte degli stimoli tattili di quanto non sia la semplice proprietà di localizzarli. Questi neuroni ignorano la maggior parte dei dettagli di uno stimolo, ma sono invece capaci di estrarre dalla confusione gli elementi di regolarità che vi sono presenti. La loro scarica segnala caratteristiche quali l'orientamento dei margini di un oggetto, la direzione del movimento di uno stimolo sulla cute, la superficie di curvatura degli oggetti o la disposizione spaziale delle loro proprietà superficiali che si ripetono con regolarità. La capacità di rilevare le caratteristiche di uno stimolo è uno dei principi di base dell'elaborazione corticale che permette al cervello di identificare le proprietà comuni agli stimoli di tipo particolare.

Esperimenti condotti su animali svegli hanno permesso di identificare diversi tipi di neuroni corticali in grado di rilevare le caratteristiche di uno stimolo. Alcuni neuroni dell'area 2 rispondono in modo preferenziale a particolari combinazioni di recettori stimolati simultaneamente. Questi neuroni *sensibili all'orientamento* rilevano gli angoli dei margini degli oggetti che vengono a contatto con la cute (Figura 23.13A). Questo tipo di informazione è estremamente importante per la ricostruzione della forma degli oggetti. Altri neuroni sono *sensibili alla direzione* e rispondono vivacemente quando la cute viene strofinata in una particolare direzione e cessano di scaricare quando lo strofinamento della cute viene fatto in direzione opposta (Figura 23.13B). Alcuni neuroni dell'area 2 sono ancora più specializzati e sono in grado di rilevare la distanza fra le creste parallele di una griglia quando la mano viene fatta scorrere sulla sua superficie.

La capacità di un neurone corticale di rilevare l'orientamento di un margine o la direzione del movimento di un oggetto sulla cute dipende dalla disposizione spaziale dei neuroni dai quali riceve informazioni (Figura 23.14). I campi recettivi eccitatori di questi neuroni sono allineati secondo un asse preferenziale e generano una risposta eccitatoria quando l'orientamento dello stimolo corrisponde a quello del campo recettivo. Inoltre, i campi recettivi inibitori di questi neuroni sono disposti da un lato dei campi recettivi eccitatori e quindi la loro scarica viene soppressa quando l'orientamento dello stimolo è "errato" o la direzione di provenienza dello stimolo è "errata".

Per effetto della convergenza delle proiezioni dalle aree 3a e3b alle aree 1 e 2, alcuni neuroni dell'area 2 sono in grado di rispondere ad altre caratteristiche complesse degli stimoli, come la forma degli oggetti. Mentre i neuroni delle aree 3b e 1 rispondono solo a stimoli tattili e quelli dell'area 3a rilevano solo il senso di posizione, alcuni neuroni dell'area 2 rispondono invece ad entrambe le modalità di stimolazione. Questi neuroni rispondono in modo ottimale quando un oggetto di forma particolare viene afferrato con la mano. Alcuni di questi neuroni rispondono più vivacemente ad oggetti di forma rotondeggiante che ad oggetti dotati di margini netti, mentre altri vengono attivati selettivamente da oggetti di forma rettangolare. Come vedremo fra poco, si ritiene che questo tipo di informazioni fornisca le indicazioni tattili necessarie per l'esecuzione dei movimenti fini delle dita.

La rilevazione della direzione del movimento e di altre caratteristiche dello stimolo sono proprietà che i neuroni dei nuclei delle colonne dorsali, del talamo ed anche

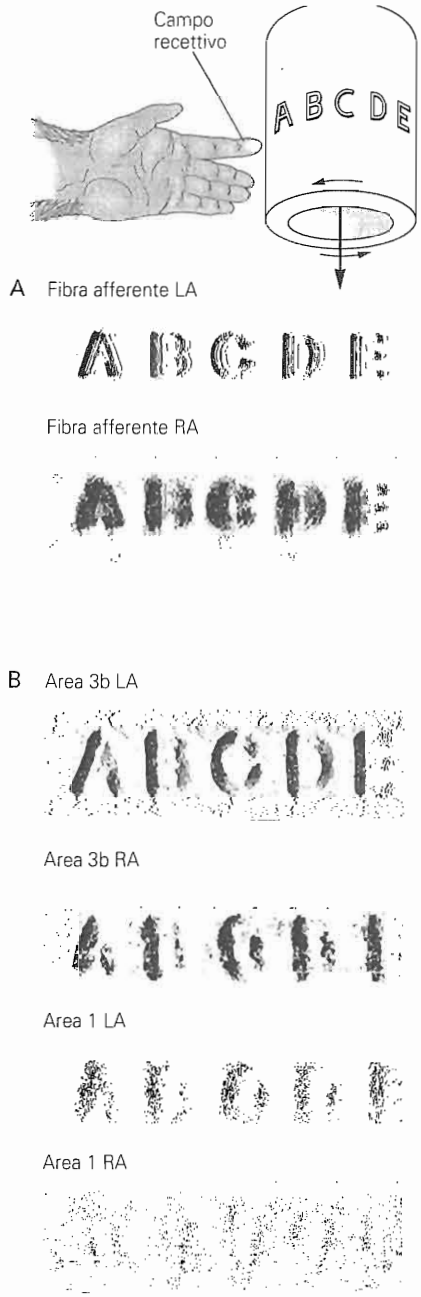


Figura 23.12 Nella corteccia somatosensitiva primaria le caratteristiche spaziali di lettere in rilievo sono rappresentate in modo accurato dai neuroni dell'area 3b ma non da quelli dell'area 1. (Modificata, da Phillips e collaboratori, 1988.)
A. Grafici degli eventi spaziali (v. Figura 22.8A) ottenuti dai due principali tipi di fibre afferenti di natura tattile della mano: il recettore di Merkel, a lento adattamento (LA), e il corpuscolo di Meissner, a rapido adattamento (RA). Sia i recettori LA che quelli RA codificano in modo accurato la forma delle lettere. B. Grafici degli eventi spaziali ottenuti da neuroni delle aree 3b e 1 di una scimmia sveglia. Nell'area 3b i neuroni a lento adattamento (LA) continuano a segnalare la forma delle lettere, ma i neuroni a rapido adattamento (RA) sono più sensibili ai margini verticali più in rilievo. Nell'area 1 i neuroni LA rilevano particolari caratteristiche delle lettere (nell'esempio, le componenti verticali ma non quelle orizzontali), mentre il neurone RA riportato in figura non è in grado di codificare la forma delle lettere.

delle aree 3a e 3b non possiedono. I neuroni in grado di rilevare caratteristiche complesse di uno stimolo, come la sua direzione e il suo orientamento, cominciano a comparire a livello dell'area 1 e diventano più numerosi a livello dell'area 2, che sono aree implicate nella stereognosia (percezione della forma tridimensionale degli oggetti) e nella discriminazione del movimento degli oggetti sulla cute. Pertanto, queste proprietà di codificare attributi complessi degli stimoli non nascono dai segnali provenienti dal talamo, ma derivano piuttosto dall'elaborazione corticale di segnali afferenti più elementari.

Nella corteccia parietale posteriore (aree 5 e 7) i neuroni danno risposte somatosensitive ancora più complesse e sono spesso attivati da stimoli di altre modalità. Queste aree corticali associative svolgono un importante ruolo funzionale nella guida sensoriale del movimento e, di conseguenza, sono organizzate su basi funzionali piuttosto che topografiche (Capitolo 19). Molti neuroni dell'area 5 ricevono afferenze da più articolazioni adiacenti o da gruppi di muscoli che forniscono informazioni sulla postura di tutta la mano o di tutto il braccio, particolarmente quando le scimmie allungano la mano per afferrare gli oggetti. Altri neuroni integrano informazioni tattili e posturali e vengono attivati in modo massimale quando le scimmie fanno preliminarmente assumere alla mano una forma idonea per poter afferrare gli oggetti o per poter prelevare pezzettini di cibo da un piccolo contenitore.

Alcuni neuroni dell'area 7 della corteccia parietale posteriore integrano informazioni tattili e visive provenienti dalla stessa regione dello spazio e svolgono un importante ruolo funzionale nel processo di coordinazione occhio-mano. Questi neuroni rispondono più vivacemente quando le scimmie sono in grado di osservare la loro mano mentre manipola oggetti che suscitano il loro interesse che non quando le scimmie si limitano a guardare gli oggetti o li manipolano al buio. Questi neuroni vengono utilizzati per controllare i movimenti guidati dalla vista piuttosto che per ritrasmettere dettagliate informazioni sensoriali sulla posizione o l'intensità di uno stimolo tattile.

Le caratteristiche degli stimoli vengono elaborate in parallelo in aree distinte della corteccia cerebrale

Abbiamo visto in precedenza che particolari caratteristiche degli stimoli sono rappresentate a livello di aree corticali somatosensitive specifiche. I neuroni dell'area 3b, che hanno campi recettivi piccoli, sono in grado di apprezzare quale dito, o addirittura quale falange di un dito, è venuto in contatto con un oggetto. I neuroni dell'area 1, che hanno campi recettivi che coprono più dita, rilevano le dimensioni degli oggetti. Questi neuroni scaricano a frequenze elevate quando vengono toccate più dita e a frequenze minori quando viene toccata solo una piccola parte del loro campo recettivo. I neuroni dell'area 2 rilevano caratteristiche degli stimoli ancora più complesse, come la direzione del movimento degli stimoli sulla mano, il grado di curvatura della superficie degli oggetti, l'orientamento dei loro margini e la distanza fra le creste di superfici in rilievo. I neuroni dell'area 5 integrano informazioni tattili provenienti dalla cute con informazioni propriocet-

 ISBN 88-408-1256-3

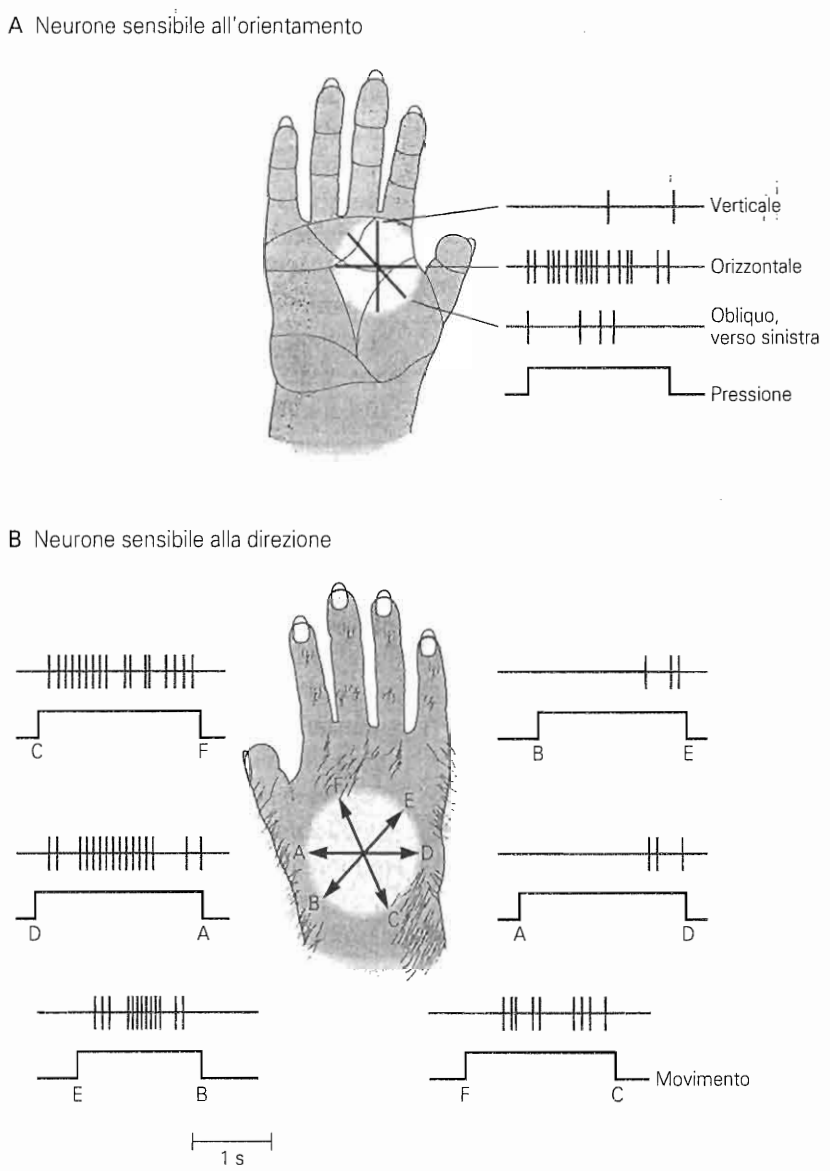


Figura 23.13 I neuroni dell'area 2 rilevano caratteristiche molto complesse degli stimoli. Gli esempi riportati nella figura sono stati ottenuti da un macaco.
A. Neurone sensibile all'orientamento in grado di discriminare fra i margini orizzontali e quelli verticali di oggetti compressi contro la cute. Il neurone risponde vivacemente quando il margine è orientato orizzontalmente, mentre è quasi silente quando il margine è orientato verticalmente. Le risposte ai margini obliqui sono meno intense di quelle ai margini orizzontali. (Modificata, da Hyvärinen e Poranen, 1978.)
B. Neurone sensibile alla direzione che risponde in modo massimale ad uno stimolo in movimento sulla mano in direzione del pollice e dell'indice. Questo neurone dà le risposte più intense al movimento in direzione radiale (da D ad A e da E a B) e le risposte più deboli al movimento in direzione ulnare (da A a D e da B ad E). Le risposte a movimenti distali verso la punta delle dita (da C a F) sono meno intense delle risposte a movimenti prossimali in direzione del polso (da F a C). Il tracciato posto al di sotto della registrazione di ciascuna risposta riporta la durata del movimento e i relativi punti di partenza e d'arrivo. (Modificata, da Costanzo e Gardner, 1980.)

tive di natura posturale provenienti dalle dita codificando in tal modo a forma degli oggetti che prendono in mano. I neuroni della corteccia parietale posteriore integrano le informazioni tattili e propriocettive con le proprietà visive degli oggetti che toccano.

Le informazioni somatosensitive necessarie per la stereognosia vengono elaborate in parallelo a livello di queste aree perché la palpazione degli oggetti comporta un contatto ripetitivo che si protrae per parecchi secondi. Queste informazioni non vengono semplicemente ritrasmesse da un punto all'altro del cervello, come avviene nel caso dei potenziali evocati somatosensitivi prodotti da un breve stimolo elettrico applicato ad un nervo. Al contrario, le informazioni di natura tattile ritrasmesse alle aree corticali di ordine superiore debbono essere confrontate con informazioni più precoci che sono state elaborate a livello dei primi stadi di analisi. Perciò, l'attività presente simultaneamente in aree corticali diverse dipende da eventi che si sono svolti in momenti diversi. Le risposte delle aree 3a e 3b compaiono 20 ms dopo l'applicazione di uno stimolo tattile o dall'inizio di un movimento sulla cute e quindi riguardano stimoli immediatamente pregressi. Le aree corticali localizzate posteriormente a queste ricevono informazioni dopo latenze più lunghe ed elaborano informazioni concernenti stimoli applicati 30-100 ms prima.

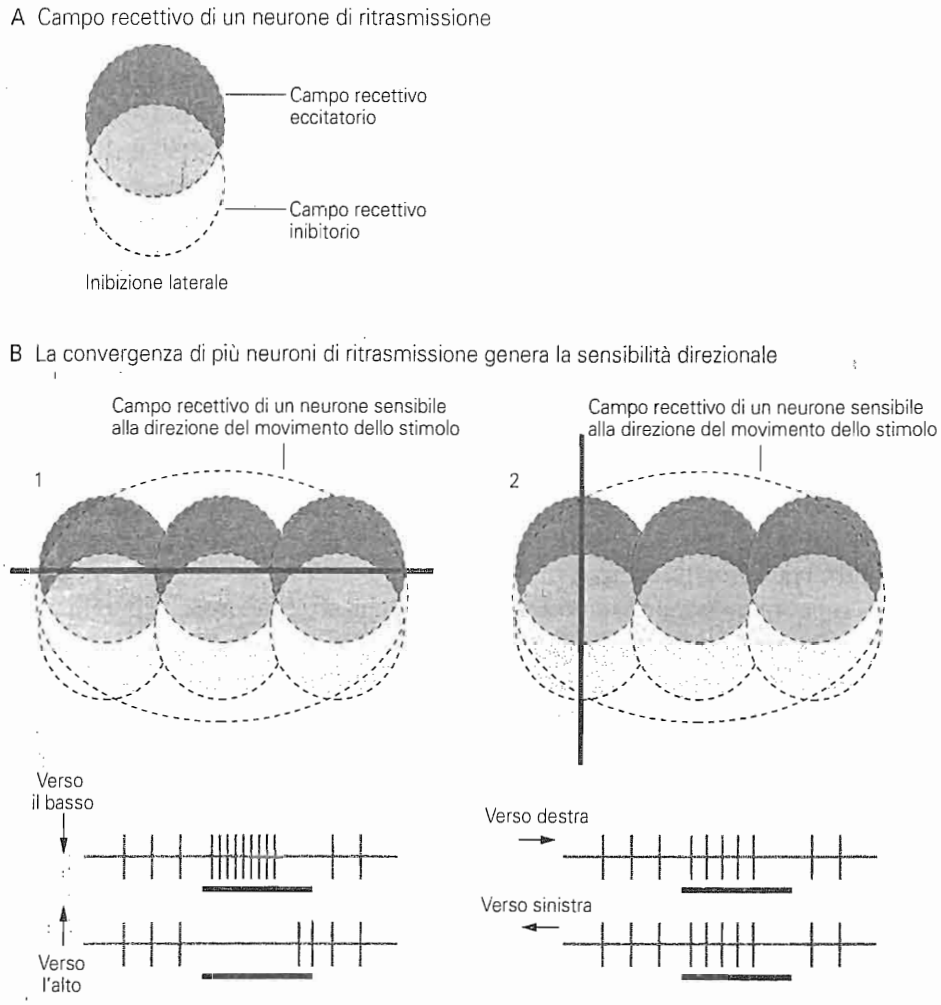


Figura 23.14 La disposizione spaziale delle afferenze presinaptiche ad un neurone corticale determina le caratteristiche particolari degli stimoli in grado di attivarlo.
A. Gli stimoli in movimento attraverso il campo recettivo di un neurone di ritrasmissione che è soggetto ad inibizione laterale (v. Figura 23.10) sono più efficaci quando il campo recettivo eccitatorio viene stimolato per primo, perché le risposte inibitorie hanno durata maggiore di quelle eccitatorie. Gli stimoli che prendono inizio nel campo recettivo eccitatorio producono una raffica di potenziali d'azione seguita da una inibizione quando lo stimolo passa nel campo recettivo inibitorio. Il movimento in direzione opposta è meno efficace in quanto il potenziale postsinaptico inibitorio, evocato dalla stimolazione del campo recettivo inibitorio, è di lunga durata e riduce la capacità del neurone di rispondere quando lo stimolo si muove nel campo recettivo eccitatorio.
B. La convergenza su un neurone corticale di tre neuroni di ritrasmissione con campi recettivi eccitatori ed inibitori della stessa disposizione conferisce sensibilità direzionale al neurone stesso. Nell'esempio della figura lo stimolo preferenziale è costituito da una sbarretta orizzontale che si muove verso il basso. 1. Movimento della sbarretta orizzontale attraverso il campo recettivo (linea continua al di sotto del tracciato che riporta la risposta del neurone). Il movimento della sbarretta verso il basso genera un'intensa risposta eccitatoria, in quanto essa attraversa simultaneamente i campi recettivi eccitatori di tutti e tre i neuroni di ritrasmissione. Il movimento verso l'alto provoca un'intensa inibizione dell'attività del neurone perché la sbarretta attraversa anzitutto i tre campi recettivi inibitori. Il neurone risponde debolmente anche al movimento verso l'alto della sbarretta attraverso il campo recettivo eccitatorio, perché l'inibizione, che era stata evocata per prima, persiste anche dopo l'allontanamento dello stimolo.
2. Il movimento di una sbarretta verticale attraverso il campo recettivo del neurone corticale evoca una debole risposta, perché la sbarretta attraversa simultaneamente i campi recettivi eccitatori ed inibitori dei neuroni di ritrasmissione. Nell'esempio della figura non si osserva alcuna differenza fra le risposte indotte dal movimento della sbarretta verso sinistra e verso destra.

In che modo il sistema nervoso centrale mette insieme le informazioni relative a tutte queste caratteristiche per formare una percezione coerente di un oggetto? Le modalità e i meccanismi con cui i neuroni di aree corticali distinte interagiscono fra di loro non sono ancora del tutto noti. Il problema del collegamento dell'attività di regioni diverse della corteccia cerebrale è stato studiato in modo più approfondito a proposito della visione. Le ricerche sul sistema visivo indicano che il sistema nervoso centrale può collegare fra di loro le informazioni relative alle varie caratteristiche degli stimoli attraverso la sincronizzazione dell'attività dei neuroni appartenenti ad aree corticali diverse.

Le risposte corticali vengono modificate dalla rilevanza comportamentale degli stimoli tattili

L'attenzione selettiva può modificare l'attività dei neuroni dei livelli superiori di elaborazione corticale. I neuroni

 ISBN 88-408-1256-3

della S-II, anche se vengono attivati da lettere in rilievo fatte scorrere attraverso i loro campi recettivi, non codificano le proprietà spaziali delle lettere, come fanno i neuroni dell'area 3b. Al contrario, le risposte dei neuroni della S-II dipendono dal contesto comportamentale o dallo stato motivazionale. Per esempio, la loro frequenza di scarica può essere modificata utilizzando lettere la cui esplorazione tattile viene incentivata mediante una ricompensa o disincentivata distraendo le scimmie con stimoli visivi non correlati con il compito tattile o con la presentazione di compiti discriminativi di natura uditiva. Queste variazioni dei contesti comportamentali hanno modesti effetti sulle informazioni spaziali ritrasmesse dai neuroni della S-I.

Per il tramite della corteccia dell'insula, la S-II costituisce una via d'ingresso al lobo temporale. Vedremo in un successivo capitolo che regioni del lobo temporale mediale, e segnatamente l'ippocampo, sono di importanza determinante per la formazione delle tracce di memoria. Nei magazzini della memoria non vengono accumulati tutti i frammenti delle informazioni tattili che raggiungono il sistema nervoso centrale, ma solo quelle che hanno significato dal punto di vista comportamentale. La dimostrazione che l'attività dei neuroni della S-II viene modificata dall'attenzione selettiva suggerisce che la S-II funge da stazione decisionale per determinare se un particolare bit di informazione tattile dev'essere ricordato.

Le lesioni delle aree somatosensitive cerebrali provocano l'insorgenza di deficit sensitivi specifici

Le prime informazioni sulle funzioni del sistema somatosensitivo sono venute dagli studi di forme patologiche e delle lesioni traumatiche del midollo spinale. Per esempio, una delle conseguenze tardive della sifilide del sistema nervoso è una sindrome detta *tabe dorsale*, caratterizzata dalla distruzione dei neuroni dei gangli delle radici dorsali aventi assoni di grande diametro che provoca la degenerazione delle fibre afferenti mieliniche delle colonne dorsali. I pazienti affetti da questa sindrome presentano gravi deficit della sensibilità tattile e del senso di posizione degli arti, ma spesso non hanno alcun deficit di natura termocettiva e nocicettiva.

Ulteriori informazioni sul sistema afferente somatosensitivo sono state ottenute con gli studi dei deficit comportamentali prodotti dalla sezione delle colonne dorsali negli animali da esperimento o nell'Uomo a seguito di eventi traumatici. La lesione delle vie afferenti somatosensitive a livello delle colonne dorsali provoca la comparsa di deficit cronici in particolari compiti discriminativi di natura tattile, quali la capacità di rilevare la direzione del movimento di uno stimolo sulla cute, la frequenza degli stimoli vibratori, la posizione relativa di due stimoli cutanei e la discriminazione di due punti. I deficit compaiono dal lato ipsilaterale alla lesione ed interessano i livelli sottostanti la lesione stessa. È interessante notare che alcune capacità discriminative semplici, come la capacità di discriminare fra specilli aventi diametri diversi compressi sulla cute, possono essere ricuperate dopo lunghi periodi di riaddestramento e di terapia riabilitativa. Tuttavia, la percezione di stimoli dalle caratteristiche spazio-temporali complesse, come il riconoscimento di lettere tracciate sulla cute (*grafestesia*) viene persa in modo permanente.

Oltre a deficit sensitivi, la lesione delle colonne dorsali provoca la comparsa di gravi distorsioni dei movimenti naturali della mano. Per esempio, i macachi con lesione del fascicolo cuneato presentano notevoli deficit nel controllo dei movimenti fini delle dita che vengono eseguiti per la pulizia del corpo, nel grattamento e nella manipolazione degli oggetti. Deficit simili ma reversibili, nell'esecuzione di movimenti fini, possono essere provocati sperimentalmente nelle scimmie mediante l'inibizione farmacologica dell'attività dei neuroni dell'area 2 della corteccia cerebrale. L'iniezione di muscimolo (un agonista del GABA che inibisce le cellule corticali) nella zona di rappresentazione della mano dell'area 2 provoca la perdita della capacità di assumere con la mano posture idonee e di coordinare i movimenti delle dita per poter afferrare oggetti di piccole dimensioni (Figura 23.15).

Anche le lesioni sperimentali di varie aree somatosensitive della corteccia cerebrale hanno fornito importanti informazioni sulle funzioni svolte dalle diverse aree di Brodmann implicate nella sensibilità somatica. La rimozione totale della S-I (aree 3b, 3a, 1 e 2) provoca deficit del senso di posizione e della capacità di discriminare le dimensioni, le caratteristiche della superficie e la forma degli oggetti. La sensibilità termica e quella dolorifica in generale non scompaiono, ma sono alterate. Inoltre, a seguito di estensive lesioni della S-I compaiono anche gravi deficit motori a carico della mano.

Piccole lesioni a livello della zona di rappresentazione della mano dell'area 3b provocano deficit della capacità di discriminare le caratteristiche della superficie degli oggetti, le loro dimensioni e la loro forma. Lesioni dell'area 1 provocano deficit della capacità di valutare le caratteristiche della superficie degli oggetti, mentre lesioni dell'area 2 alterano la capacità di discriminare le dimensioni e la forma degli oggetti. Queste osservazioni suffragano l'ipotesi che l'area 3b riceve informazioni sia sulle caratteristiche della superficie degli oggetti che sulle loro dimensioni e la loro forma (l'area 3b è, insieme alla 3a, il bersaglio principale delle proiezioni del nucleo ventrale posterolaterale del talamo). L'area 3b proietta sia all'area 1 che all'area 2. Le proiezioni all'area 1 concernono principalmente informazioni relative alle caratteristiche della superficie degli oggetti, mentre le proiezioni all'area 2 concernono informazioni relative alle dimensioni e alla forma degli oggetti stessi.

Poiché la S-II riceve proiezioni da tutte le aree della S-I, l'ablazione della S-II provoca gravi deficit nella capacità di discriminare sia la forma che le caratteristiche del-

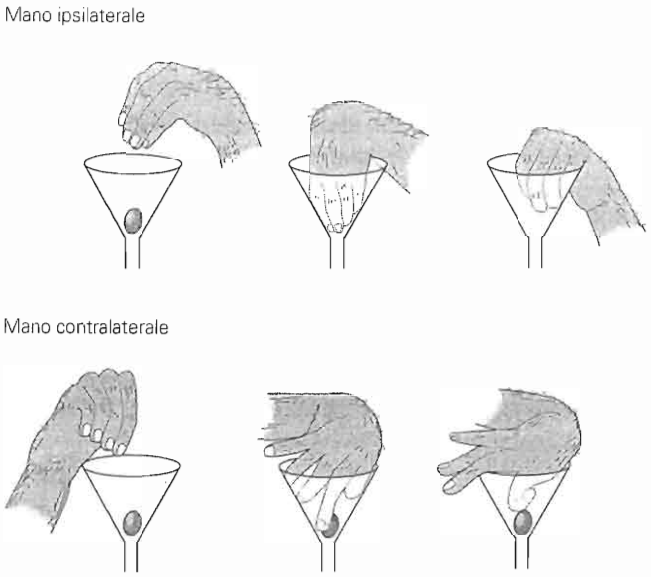


Figura 23.15 La Scimmia perde la capacità di coordinare i movimenti delle dita quando viene inibita la trasmissione sinaptica a livello della corteccia somatosensitiva. Alcuni minuti dopo l'iniezione di muscimolo, che è un agonista del GABA, nell'area 2 di Brodmann dell'emisfero sinistro, la capacità di coordinare i movimenti delle dita della mano destra (contralaterale) è notevolmente ridotta. La scimmia non è in grado di prendere un acino d'uva da un imbuto. La comparsa di questi effetti dipende dall'emisfero che viene iniettato; infatti la mano sinistra (ipsilaterale) conserva la capacità di eseguire correttamente il movimento. (Modificata, da Hikosaka e collaboratori, 1985.)

la superficie degli oggetti e rende le scimmie incapaci di apprendere nuove discriminazioni tattili basate sulla forma degli oggetti.

Infine, come abbiamo visto nel Capitolo 20, lesioni della corteccia parietale posteriore provocano la comparsa di complesse manifestazioni patologiche di natura sensitivo-motoria, come l'incapacità di analizzare correttamente stimoli presentati nel campo visivo contralaterale o in rapporto con la metà contralaterale del corpo. La scarsa coordinazione motoria e una deficitaria coordinazione occhio-mano nel corso dei movimenti di raggiungimento, di afferramento e di orientamento della mano determinano uno stato di negligenza nell'uso della mano stessa.

Una visione d'insieme

Per percepire il modo con cui il mondo esterno entra in contatto con il nostro corpo il sistema nervoso centrale è organizzato in modo tale da contenere una rappresentazione completa del sistema tattile della cute. Ad ogni successivo livello di elaborazione delle informazioni i campi recettivi dei neuroni corticali diventano progressivamente più complessi ed estraggono quindi caratteristiche progressivamente più generali degli stimoli. I campi recettivi dei neuroni corticali sono più grandi di quelli dei recettori periferici per via della progressiva convergenza delle proiezioni provenienti da aree cutanee stimolate simultaneamente.

I neuroni corticali sono funzionalmente organizzati in colonne in modo tale che tutti e sei gli strati di una colonna ricevano informazioni dalla stessa sede periferica e della stessa modalità. Le colonne presentano un'organizzazione topografica e, nel loro insieme, costituiscono una rappresentazione precisa della superficie corporea a livello della superficie corticale. Grazie alla somatotopia, cioè alla proiezione ordinata della superficie recettoriale periferica a livello cerebrale, si realizza uno schema ordinato di connessioni intracorticali. Tuttavia, la mappa somatotopica o *homunculus* non è una rappresentazione fedele ma piuttosto distorta della superficie corporea. La punta delle dita, per esempio, è rappresentata in un'area corticale di dimensioni assai maggiori di quella devoluta alla rappresentazione della schiena. La mappa corticale dipende infatti dalla densità d'innervazione periferica ed è quindi in rapporto con l'importanza funzionale delle diverse aree cutanee.

Nella corteccia parietale sono state identificate almeno 8 diverse mappe nervose, quattro nella S-I, due nella S-II e due nella corteccia parietale posteriore. A livello di ciascuna delle quattro suddivisioni della S-I è presente una mappa della superficie corporea che è specifica per una particolare modalità somatosensitiva. L'area 3a riceve principalmente afferenze dai recettori da stiramento dei muscoli, l'area 3b dai recettori cutanei, l'area 1 dai recettori a rapido adattamento e l'area 2 contiene una mappa che comprende sia i recettori cutanei che quelli profondi. Pertanto, queste regioni corticali sono responsabili dell'elaborazione di aspetti diversi della sensazione somatica. Le aree 3b e 1 sono implicate nella percezione delle caratteristiche della superficie degli oggetti, mentre l'area 2 prende parte alla percezione delle dimensioni e della forma degli oggetti.

I neuroni delle aree 2, 5 e 7 sono implicati nelle fasi successive dell'elaborazione corticale delle informazioni somatosensitive e presentano proprietà di rilevazione delle caratteristiche degli stimoli più complesse, ricevono afferenze convergenti di parecchie modalità ed hanno campi recettivi più grandi di quelli dei neuroni corticali di ordine inferiore. Finora sono stati identificati almeno quattro tipi di neuroni somatosensitivi di ordine superiore: i neuroni sensibili alla direzione, quelli sensibili all'orientamento, quelli che codificano le caratteristiche della superficie degli oggetti e quelli che codificano la forma degli oggetti. Processi di elaborazione ancora più complessi sembrano essere eseguiti da neuroni attivati nel corso della manipolazione di oggetti; questi neuroni proiettano alla corteccia motrice e prendono parte ai processi di integrazione sensitivo-motoria. Infine, la S-I invia proiezioni anche alla corteccia parietale posteriore, a livello della quale viene operata l'integrazione con informazioni provenienti da altri organi di senso e dagli arti del lato opposto e dove si forma l'immagine corporea.

Perché vi sono tante rappresentazioni della superficie corporea? La sensazione somatica comporta l'analisi in parallelo, a livello di aree corticali distinte, di attributi di-

 ISBN 88-408-1256-3

versi degli stimoli. L'elaborazione in parallelo da parte del sistema nervoso centrale è una forma di analisi che incontreremo ripetutamente nei sistemi sensoriali. Lo scopo di queste analisi in parallelo non è quello di amplificare uno stesso circuito di base, ma piuttosto quello di mettere in grado le diverse vie neuronali e le diverse stazioni di ritrasmissione di elaborare le informazioni sensitive in modi parzialmente diversi.

Esther P. Gardner
Eric R. Kandel

LETTURE SCELTE

Felleman DJ, Van Essen DC. 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. Cereb Cortex 1:1–47.

Gardner EP. 1988. Somatosensory cortical mechanisms of feature detection in tactile and kinesthetic discrimination. Can J Physiol Pharmacol 66:439–454.

Hyvärinen J. 1982. *The Parietal Cortex of Monkey and Man.* Berlin: Springer-Verlag.

Jeannerod M, Arbib MA, Rizzolatti G, Sakata H. 1995. Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation. Trends Neurosci 18:314–320.

Jones EG. 1986. Connectivity of the primate sensory-motor cortex. In: A Peters, EG Jones (eds). *Cerebral Cortex.* Vol. 5, *Sensory-Motor Areas and Aspects of Cortical Connectivity,* pp. 113–183. New York: Plenum.

Kaas JH, Nelson RJ, Sur M, Merzenich MM. 1981. Organization of somatosensory cortex in primates. In: FO Schmitt, FG Worden, G Adelman, SG Dennis (eds). *The Organization of the Cerebral Cortex: Proceedings of a Neurosciences Research Program Colloquium,* pp. 237–261. Cambridge, MA: MIT Press.

Mountcastle VB. 1995. The parietal system and some higher brain functions. Cereb Cortex 5:377–390.

Mountcastle VB. 1997. The columnar organization of the neocortex. Brain 120:701–722.

BIBLIOGRAFIA

Bennett-Clarke CA, Chiaia NL, Rhoades RW. 1997. Contributions of raphe-cortical and thalamocortical axons to the transient somatotopic pattern of serotonin immunoreactivity in rat cortex. Somatosens Mot Res 14:27–33.

Burton H, Sinclair RJ. 1994. Representation of tactile roughness in thalamus and somatosensory cortex. Can J Physiol Pharmacol 72:546–557.

Carlson M. 1980. Characteristics of sensory deficits following lesions of Brodmann's areas 1 and 2 in the postcentral gyrus of *Macaca mulatta.* Brain Res 204:424–430.

Carlson M. 1984. Development of tactile discrimination capacity in *Macaca mulatta.* III. Effects of total removal of primary somatic sensory cortex (SmI) in infants and juveniles. Brain Res 318:103–117.

Costanzo RM, Gardner EP. 1980. A quantitative analysis of responses of direction-sensitive neurons in somatosensory cortex of awake monkeys. J Neurophysiol 43: 1319–1341.

Darian-Smith I, Goodwin A, Sugitani M, Heywood J. 1984. The tangible features of textured surfaces: their representation in the monkey's somatosensory cortex. In: G Edelman, WE Gall, WM Cowan (eds). *Dynamic Aspects of Neocortical Function,* pp. 475–500. New York: Wiley.

DiCarlo JJ, Johnson KO, Hsaio SS. 1998. Structure of receptive fields in area 3b of primary somatosensory cortex in the alert monkey. J Neurosci 18:2626–2645.

Favorov O, Kelly DG. 1994. Minicolumnar organization within somatosensory cortical segregates. I. Development of afferent connections. Cereb Cortex 4:408–427.

Favorov O, Kelly DG. 1994. Minicolumnar organization within somatosensory cortical segregates. II. Emergent functional properties. Cereb Cortex 4:428–442.

Favorov O, Whitsel BL. 1988. Spatial organization of the peripheral input to area 1 cell columns. I. The detection of "segregates." Brain Res Rev 472:25–42.

Freund H-J. 1996. Disturbances of motor behavior after parietal lobe lesions in the human. In: O Franzen, R Johansson and L Terenius (eds). *Somesthesis and the Neurobiology of the Somatosensory Cortex,* pp. 331–338. Basel: Birkauser Verlag.

Gardner EP, Hämäläinen HA, Palmer CI, Warren S. 1989. Touching the outside world: representation of motion and direction within primary somatosensory cortex. In: JS Lund (ed). *Sensory Processing in the Mammalian Brain: Neural Substrates and Experimental Strategies,* pp. 49–66. New York: Oxford Univ. Press.

Gardner EP, Ro JY, Debowy D, Ghosh S, 1999. Facilitation of neuronal activity in somatosensory and posterior perietal cortex during prehension. Exp Brain Res 127:(In press).

Hikosaka O, Tanaka M, Sakamoto M, Iwamura Y. 1985. Deficits in manipulative behaviors induced by local injections of muscimol in the first somatosensory cortex of the conscious monkey. Brain Res 325:375–380.

Hsiao SS, O'Shaunessy DM, Johnson KO. 1993. Effects of selective attention on spatial form processing in monkey primary and secondary somatosensory cortex. J Neurophysiol 70:444–447.

Hyvärinen J, Poranen A. 1978. Movement-sensitive and direction and orientation-selective cutaneous receptive fields in the hand area of the post-central gyrus in monkeys. J Physiol (Lond) 283:523–537.

Iwamura Y, Iriki A, Tanaka M. 1994. Bilateral hand representation in the postcentral somatosensory cortex. Nature 369:554–556.

Iwamura Y, Tanaka M. 1991. Organization of the first somatosensory cortex for manipulation of objects: an analysis of behavioral changes induced by muscimol injection into identified cortical loci of awake monkeys. In: O Franzen, J Westman (eds). *Information Processing in the Somatosensory System,* pp. 371–380. London: Macmillan.

Iwamura Y, Tanaka M, Sakamoto M, Hikosaka O. 1985. Comparison of the hand and finger representation in areas 3, 1, and 2 of the monkey somatosensory cortex. In: M Rowe, WD Willis Jr. (eds). *Development, Organization, and Processing in Somatosensory Pathways,* pp. 239–245. New York: Liss.

Johansson RS, Edin BB. 1993. Predictive feed-forward sensory control during grasping and manipulation in man. Biomed Res 14 (Suppl. 4):95–106.

Johnson KO, Hsiao SS, Twombly IA. 1995. Neural mecha-

nisms of tactile form recognition. In: MS Gazzaniga (ed). *The Cognitive Neurosciences*, pp. 253–267. Cambridge: MIT Press.

Jones EG. 1981. Anatomy of cerebral cortex: columnar input-output relations. In: FO Schmitt, FG Worden, G Adelman, SG Dennis (eds). *The Organization of the Cerebral Cortex*, pp. 199–235. Cambridge, MA: MIT Press.

Jones EG, Friedman DP. 1982. Projection pattern of functional components of thalamic ventrobasal complex on monkey somatosensory cortex. J Neurophysiol 48:521–544.

Juliano SL, Hand PJ, Whitsel BL. 1981. Patterns of increased metabolic activity in somatosensory cortex of monkeys, *Macaca fascicularis*, subjected to controlled cutaneous stimulation: a 2-deoxyglucose study. J Neurophysiol 46:1260–1284.

Leinonen L, Hyvärinen J, Nyman G, Linnankowski I. 1979. Functional properties of neurons in lateral part of associative area 7 in awake monkeys. Exp Brain Res 34:299–320.

Leonard CM, Glendinning DS, Wilfong T, Cooper BY, Vierck CJ Jr. 1992. Alterations of natural hand movements after interruption of fasciculus cuneatus in the macaque. Somatosen Motor Res 9:75–89.

Milner AD, Goodale MA. 1995. *The Visual Brain in Action*. Oxford: Oxford Univ. Press.

Mountcastle VB. 1978. An organizing principle for cerebral function: the unit module and the distributed system. In: GM Edelman, VB Mountcastle (eds). *The Mindful Brain*, pp. 7–50. Cambridge, MA: MIT Press.

Mountcastle VB, Powell TPS. 1959. Neural mechanisms subserving cutaneous sensibility, with special reference to the role of afferent inhibition in sensory perception and discrimination. Bull Johns Hopkins Hosp 105:201–232.

Mountcastle VB, Darian-Smith I. 1968. Neural mechanisms in somesthesia. In: VB Mountcastle (ed). *Medical Physiology*, 12th ed., 2:1372–1423. St. Louis: Mosby.

Murray EA, Mishkin M. 1984. Relative contributions of SII and area 5 to tactile discrimination in monkeys. Behav Brain Res 11:67–83.

Nelson RJ, Sur M, Felleman DJ, Kaas JH. 1980. Representations of the body surface in postcentral parietal cortex of *Macaca fascicularis*. J Comp Neurol 192:611–643.

Nicolelis MA, Baccala LA, Lin RC, Chapin JK. 1995. Sensorimotor encoding by synchronous neural ensemble activity at multiple levels of the somatosensory system. Science 268:1353–1358.

Phillips JR, Johnson KO, Hsiao SS. 1988. Spatial pattern representation and transformation in monkey somatosensory cortex. Proc Natl Acad Sci U S A 85:1317–1321.

Pons TP. 1991. A cortical pathway important for tactual object recognition in macaques. In: O Franzen, J Westman (eds). *Information Processing in the Somatosensory System*, pp. 233–244. London: Macmillan.

Pons TP, Garraghty PE, Mishkin M. 1992. Serial and parallel processing of tactual information in somatosensory cortex of rhesus monkeys. J Neurophysiol 68:518–527.

Recanzone GH, Merzenich MM, Jenkins WM, Grajski KA, Dinse HR. 1992. Topographic reorganization of the hand representation in cortical area 3b of owl monkeys trained in a frequency discrimination task. J Neurophysiol 67:1031–1056.

Roland PE. 1993. *Brain Activation*. New York: Wiley-Liss.

Sakata H, Taira M, Murata A, Mine S. 1995. Neural mechanisms of visual guidance of hand action in the parietal cortex of the monkey. Cereb Cortex 5:429–438.

Sur M, Merzenich M, Kaas JH. 1980. Magnification, receptive-field area, and "hypercolumn" size in areas 3b and 1 of somatosensory cortex in owl monkeys. J Neurophysiol 44:295–311.

Sur M, Wall JT, Kaas JH. 1984. Modular distribution of neurons with slowly adapting and rapidly adapting responses in area 3b of somatosensory cortex in monkeys. J Neurophysiol 51:724–744.

Warren S, Hämäläinen HA, Gardner EP. 1986. Objective classification of motion- and direction-sensitive neurons in primary somatosensory cortex of awake monkeys. J Neurophysiol 56:598–622.

Welker E, Van der Loos H. 1986. Quantitative correlation between barrel-field size and the sensory innervation of the whiskerpad: a comparative study in six strains of mice bred for different patterns of mystacial vibrissae. J Neurosci 6:3355–3373.

Woolsey TA, Van der Loos H. 1970. The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units. Brain Res 17:205–242.

La percezione del dolore

- **Gli agenti lesivi per i tessuti attivano i nocicettori**

  Le fibre afferenti nocicettive terminano a livello dei neuroni del corno dorsale del midollo spinale
  Le fibre afferenti nocicettive utilizzano come neurotrasmettitori glutammato e neuropeptidi

- **L'iperalgesia può essere sia di origine periferica che centrale**

  Alla base dell'iperalgesia primaria stanno modificazioni della sensibilità dei nocicettori
  Alla base dell'iperalgesia di origine centrale sta l'ipereccitabilità dei neuroni del corno dorsale

- **Le informazioni nocicettive vengono ritrasmesse dal midollo spinale al talamo e alla corteccia cerebrale attraverso cinque vie ascendenti**

  Le informazioni afferenti vengono ritrasmesse alla corteccia cerebrale da alcuni nuclei talamici
  La corteccia cerebrale contribuisce all'elaborazione delle informazioni dolorifiche

- **Il dolore può essere controllato da meccanismi centrali**

  La percezione del dolore può essere modulata dal rapporto fra l'attività delle fibre afferenti primarie nocicettive e non nocicettive: la teoria del controllo a cancello
  La stimolazione elettrica diretta di particolari regioni del sistema nervoso centrale provoca analgesia
  L'analgesia da oppioidi si realizza per il tramite delle stesse vie che mediano l'analgesia da stimolazione elettrica

- **Nel sistema di controllo endogeno del dolore sono implicati peptidi oppioidi**

  I peptidi oppioidi endogeni e i loro recettori sono situati in punti chiave del sistema di modulazione del dolore
  Il controllo del dolore da parte della morfina comporta l'attivazione dei recettori per gli oppioidi
  La tolleranza e l'assuefazione agli oppioidi sono fenomeni diversi

- **Lo stress induce analgesia sia per il tramite di meccanismi mediati dagli oppioidi che mediante meccanismi di altra natura**

- **Una visione d'insieme**

Le sensazioni che noi chiamiamo dolorose, quali punture, bruciature, malesseri, dolori acuti e sofferenze, sono molto diverse da tutte le altre modalità sensoriali. Naturalmente, il dolore è una submodalità della sensibilità somatica, al pari del tatto, della sensibilità agli stimoli pressori e del senso di posizione e svolge anche un'importante funzione protettiva: esso mette in guardia da quelle condizioni che arrecano danni ai tessuti e che quindi debbono essere evitate o corrette mediante interventi terapeutici. Quando i bambini affetti da insensibilità congenita al dolore si provocano gravi lesioni, queste lesioni possono passare inosservate e possono provocare, di conseguenza, alterazioni patologiche permanenti. A differenza delle altre submodalità somatiche o della visione, dell'udito e dell'olfatto, le sensazioni di dolore si presentano con le caratteristiche dell'urgenza e della primordialità, che sono responsabili degli aspetti affettivi ed emozionali della percezione del dolore. Inoltre, l'intensità con cui vengono avvertiti gli stimoli dolorosi può essere modificata dalle condizioni esterne e uno stesso stimolo applicato nelle medesime condizioni può produrre risposte diverse in persone diverse.

Il dolore è una percezione particolare, un'esperienza sensitiva spiacevole ed emozionale associata ad una condizione di danno reale o potenziale dei tessuti. Anche se il dolore è mediato dal sistema nervoso, bisogna operare una distinzione fra dolore e i meccanismi nervosi della nocicezione che rappresentano la risposta alla percezione o alla presenza di lesioni tessutali, e questa distinzione è importante sia dal punto di vista clinico che da quello sperimentale. La maggior parte dei tessuti possiedono recettori sensitivi specializzati, detti *nocicettori*, che vengono attivati da stimoli lesivi per i tessuti periferici. Tuttavia, l'attivazione dei nocicettori non provoca necessariamente un'esperienza di dolore. Perciò, la relazione fra nocicezione e percezione del dolore costituisce un altro esempio del principio formulato nei capitoli precedenti: la percezione è il prodotto di un processo di elaborazione e di astrazione dei segnali afferenti sensitivi operato dal sistema nervoso centrale.

Il carattere di spiccata soggettività del dolore costituisce uno dei fattori che rendono difficile la sua definizione ed il suo trattamento terapeutico. Non esistono "stimoli dolorifici", se con questa espressione ci riferiamo a stimoli che invariabilmente inducono percezione di dolore in tutte le persone. Per esempio, molti soldati feriti non avvertono dolore finché non sono stati portati fuori dal campo di battaglia. Analogamente, gli atleti spesso non si rendono conto di essersi provocati delle lesioni finché non è terminata la gara.

Il dolore può essere persistente o cronico. Il dolore persistente è caratteristico di molte condizioni patologiche e costituisce il principale motivo che richiama l'attenzione dei pazienti sulle loro condizioni patologiche, mentre il dolore cronico non sembra avere alcuna utilità, si limita solo a far soffrire i pazienti. Il dolore persistente può essere distinto in due grandi classi, nocicettivo e neuropatico. Il *dolore nocicettivo* insorge a seguito dell'attivazione diretta dei nocicettori della cute o dei tessuti molli prodotta da una lesione tessutale e viene generalmente avvertito nel corso di un processo infiammatorio. Una distorsione o uno strappo muscolare provocano l'insorgenza di forme lievi di dolore nocicettivo, mentre il dolore provocato da un'artrite o quello conseguente ad un tumore che invade i tessuti è molto più intenso.

Il *dolore neuropatico* è provocato da lesioni dirette di fibre nervose periferiche o centrali e spesso si presenta come una sensazione urente o provocata da una stimolazione elettrica. In questo tipo di dolore rientrano le sindromi di distrofia simpatica riflessa e la nevralgia posterpetica, che è una grave forma di dolore che compare in alcuni pazienti dopo un'eruzione erpetica. Il dolore dell'arto fantasma compare a seguito di amputazioni traumatiche o chirurgiche di un arto (v. Capitolo 20). L'anestesia dolorosa, cioè il dolore associato ad assenza di altre sensazioni somatiche, compare spesso a seguito di sezioni di nervi periferici (per esempio, delle fibre delle radici dorsali) eseguite per fini terapeutici con l'intento di bloccare una forma di dolore cronico.

In questo capitolo prenderemo in esame gli eventi nervosi fondamentali che stanno alla base della percezione del dolore e delle forme patologiche dolorose più importanti dal punto di vista clinico.

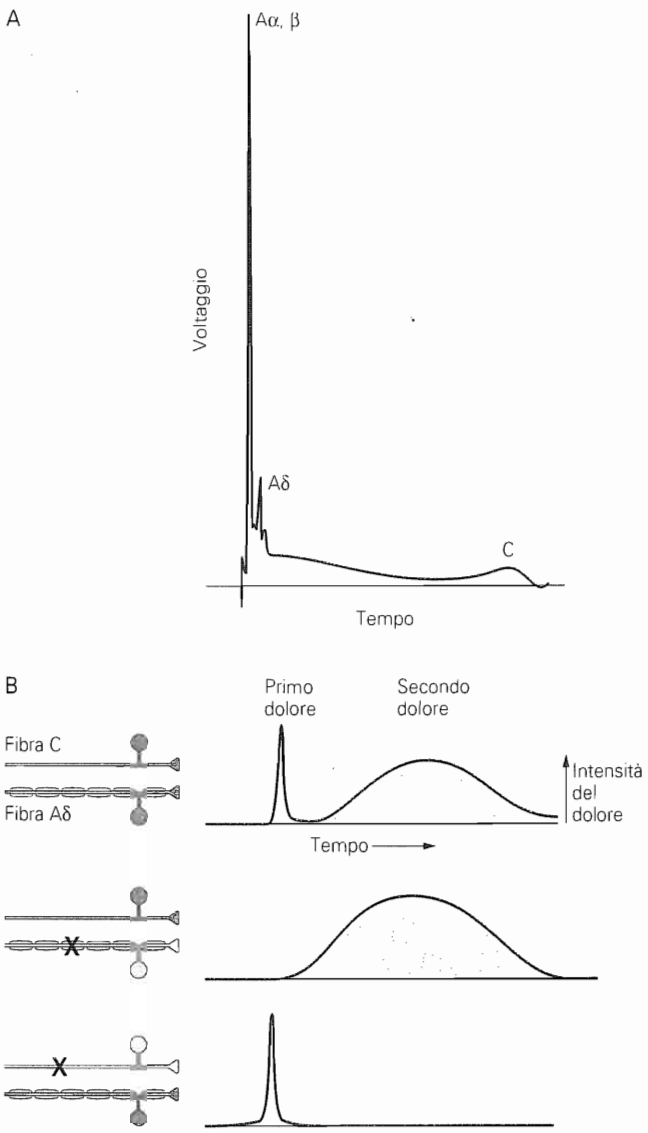


Figura 24.1 La percezione del dolore dipende dalla propagazione di potenziali d'azione nelle fibre sensitive. (Modificata, da Fields, 1987.)
A. Registrazione del potenziale composto di un nervo, che deriva dalla sommazione di tutti i potenziali d'azione delle fibre del nervo stesso. Anche se il nervo contiene soprattutto fibre amieliniche, le deflessioni di voltaggio più grandi sono prodotte da un numero relativamente piccolo di fibre mieliniche, perché i potenziali d'azione della popolazione di fibre a bassa velocità di conduzione non sono sincrone nel tempo e le correnti extracellulari prodotte dai potenziali d'azione delle fibre amieliniche hanno minore ampiezza di quelle prodotte dalle fibre mieliniche.
B. I segnali relativi al primo ed al secondo dolore sono ritrasmessi da fibre afferenti primarie diverse. Il primo dolore è abolito dal blocco selettivo delle fibre mieliniche Aδ (tracciato intermedio) ed il secondo dal blocco delle fibre C (tracciato inferiore).

Gli agenti lesivi per i tessuti attivano i nocicettori

Gli stimoli lesivi applicati alla cute o ai tessuti sottocutanei, come le articolazioni o i muscoli, attivano diversi tipi di nocicettori, che sono costituiti dalle terminazioni periferiche di neuroni sensitivi primari i cui corpi cellulari sono situati nei gangli delle radici dorsali e nel ganglio di Gasser, annesso al nervo trigemino. Prenderemo in esame sia le tre più importanti classi di nocicettori, e cioè i nocicettori termici, meccanici e polimodali, che quella di un tipo particolare costituita dai cosiddetti nocicettori silenti.

I *nocicettori termici* vengono attivati da livelli estremi di temperatura corporea (> 45 °C o < 5 °C). Possiedono fibre Aδ di piccolo diametro, dotate di una sottile guaina mielinica, che conducono alla velocità di circa 5-30 m/s. I *nocicettori meccanici* vengono attivati da stimoli pressori di elevata intensità applicati alla cute. Anch'essi sono caratterizzati da fibre Aδ di piccolo diametro, dotate di una sottile guaina mielinica, che conducono alla velocità di 5-30 m/s. I *nocicettori polimodali* vengono attivati da sti-

 ISBN 88-408-1256-3

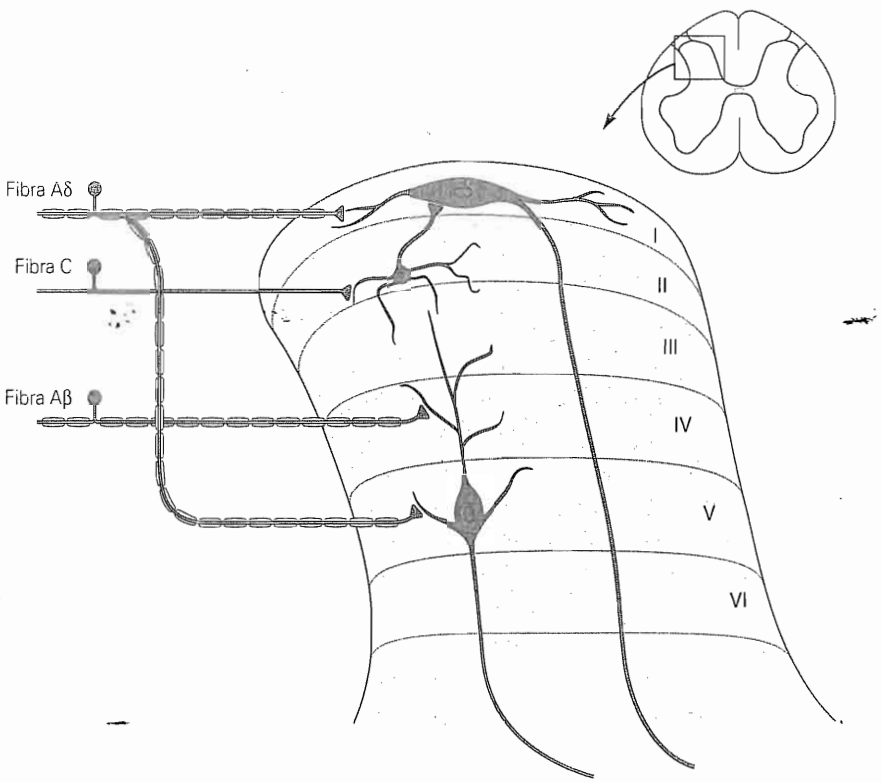


Figura 24.2 Le fibre afferenti nocicettive terminano a livello dei neuroni di proiezione del corno dorsale del midollo spinale. I neuroni di proiezione della lamina I ricevono afferenze direttamente dai nocicettori mielinici (fibre Aδ) e indirettamente dai nocicettori amielinici (fibre C) per il tramite di interneuroni della lamina II. I neuroni della lamina V sono prevalentemente ad ampio spettro dinamico. Essi ricevono afferenze dalle fibre mieliniche di grande diametro (Aβ) dei meccanocettori a bassa soglia e, sia direttamente che indirettamente, dalle fibre afferenti nocicettive (Aδ e C). Nella figura si può osservare un neurone della lamina V che riceve contatti asso-dendritici, a livello di un dendrite situato nella lamina III, dall'assone di un interneurone della lamina II. (Modificata, da Fields, 1987.)

moli meccanici di intensità elevata, da stimoli chimici e da stimoli termici (sia del caldo che del freddo) ed hanno fibre C, di piccolo diametro, amieliniche, che conducono gli impulsi a velocità generalmente inferiori ad 1 m/s (Figura 24.1A).

Queste tre classi di nocicettori si distribuiscono estensivamente sia alla cute che ai tessuti profondi e spesso operano insieme. Per esempio, se con un colpo di martello ci si schiaccia il pollice, immediatamente dopo viene avvertito un "primo" dolore di tipo puntorio, seguito successivamente da un senso di indolenzimento, che a volte diventa un vero e proprio "secondo" dolore di tipo urente. Il dolore puntorio, rapido, viene trasmesso dalle fibre Aδ che ritrasmettono informazioni dai nocicettori termici e meccanici, mentre il dolore sordo, lento, viene ritrasmesso dalle fibre C, attivate dai nocicettori polimodali.

I *nocicettori silenti* si trovano nei visceri. Di norma questi recettori non sono attivati dagli stimoli nocivi, ma la loro soglia viene abbassata in misura considerevole dai processi infiammatori e da varie sostanze chimiche. Perciò, l'attivazione dei recettori silenti può contribuire alla comparsa dell'iperalgesia secondaria e della sensibilizzazione centrale, che sono due sindromi che prenderemo in esame in seguito in questo stesso capitolo.

A differenza dei recettori somatosensitivi specializzati che mediano il tatto e la sensibilità pressoria, la maggior parte dei nocicettori sono costituiti da terminazioni nervose libere. I meccanismi mediante i quali gli stimoli nocivi depolarizzano le terminazioni nervose libere e provocano l'insorgenza di potenziali d'azione non sono ancora noti. Si ritiene che la membrana dei nocicettori contenga particolari proteine che convertono l'energia termica, meccanica o chimica degli stimoli nocivi in potenziali elettrici depolarizzanti. Una di queste proteine è il recettore per la capsaicina, che è il composto attivo dei peperoni piccanti. Il recettore per la capsaicina, o vanilloide, è stato trovato esclusivamente nelle terminazioni dei nocicettori e media il dolore indotto da questa sostanza. È importante far rilevare che questo recettore risponde anche a stimoli nocivi costituiti da calore intenso e ciò suggerisce che esso funga da trasduttore anche per gli stimoli dolorifici di natura termica.

Oltre al livello di attività delle fibre Aδ e C, molti altri fattori contribuiscono alla percezione della sede, dell'intensità e della qualità del dolore. Mentre la percezione di uno stimolo tattile o pressorio compare costantemente quando vengono stimolati elettricamente i recettori di tatto-pressione, la stimolazione di uno stesso nocicettore può produrre sensazioni diverse. Ciò può essere documentato mediante un semplice esperimento in cui un manicotto da sfigmomanometro venga avvolto attorno al braccio e venga insufflata aria al suo interno fino a produrre pressioni superiori a quella sistolica per circa 30 minuti. In questo modo si produce un'anossia temporanea ed il blocco della conduzione delle fibre di grande diametro Aα e Aβ, mentre le fibre C conservano la capacità di condurre i potenziali d'azione e di rispondere agli stimoli nocivi. Il blocco della conduzione si verifica perché le fibre di grande diametro hanno esigenze metaboliche superiori a quelle delle fibre C; di conseguenza, gli assoni dei motoneuroni, che sono di grande diametro, non conducono più i potenziali d'azione e l'arto risulta paralizzato. Inoltre, vengono a mancare anche le sensazioni tattili, vibratorie ed articolari in quanto vengono bloccate anche le

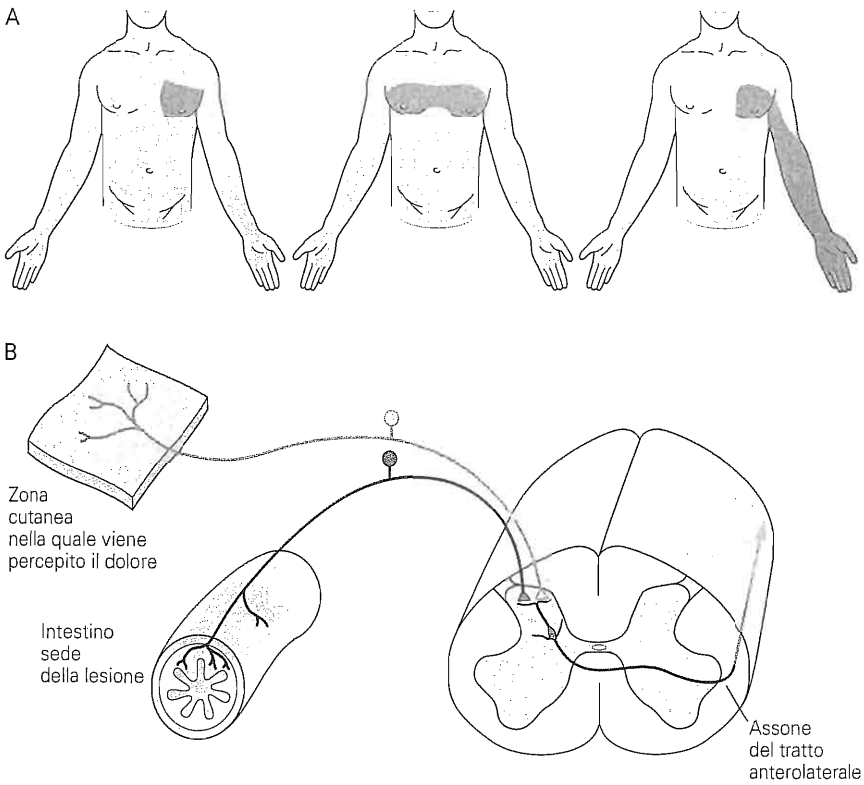


Figura 24.3 I segnali provenienti dai nocicettori dei visceri possono essere avvertiti come dolore proveniente da particolari parti del corpo.
Dalla sede del dolore riferito si può agevolmente risalire all'organo da cui provengono i segnali dolorifici.
A. In caso di infarto miocardico e di angina pectoris si può avvertire un dolore profondo riferito al torace e al braccio sinistro. (Da Teodori e Galletti, 1962.)
B. La convergenza di afferenze viscerali e somatiche può spiegare il meccanismo del dolore riferito. Secondo quest'ipotesi, fibre afferenti nocicettive provenienti dai visceri e da particolari aree della periferia cutanea convergono sugli stessi neuroni di proiezione del corno dorsale. Il sistema nervoso centrale non ha modo perciò di riconoscere la sede da cui insorgono i segnali evocati dagli stimoli nocivi ed arriva all'errata interpretazione che la sensazione provenga dalla struttura periferica cutanea. (Modificata, da Fields, 1987.)

fibre Aβ che proiettano al sistema colonne dorsali-lemnisco mediale. In queste condizioni, in cui le fibre Aα e Aβ non conducono, la percezione del dolore diviene anormale. Per esempio, non è più possibile distinguere la puntura di uno spillo da un pizzicotto o dalla sensazione di freddo intenso prodotta da un pezzetto di ghiaccio. In queste condizioni, tutti questi stimoli producono dolore urente.

Questo esperimento dimostra che in condizioni normali le fibre Aβ, di grande diametro, contribuiscono alla percezione della qualità degli stimoli nocivi anche se non vi rispondono direttamente. L'attività dei sistemi di fibre di grande diametro non solo modifica la percezione del dolore, ma è anche in grado di attenuarla. Ecco perché l'agitare la mano, come si fa in via riflessa in seguito a una scottatura, attenua il dolore in quanto stimola le fibre di grande diametro.

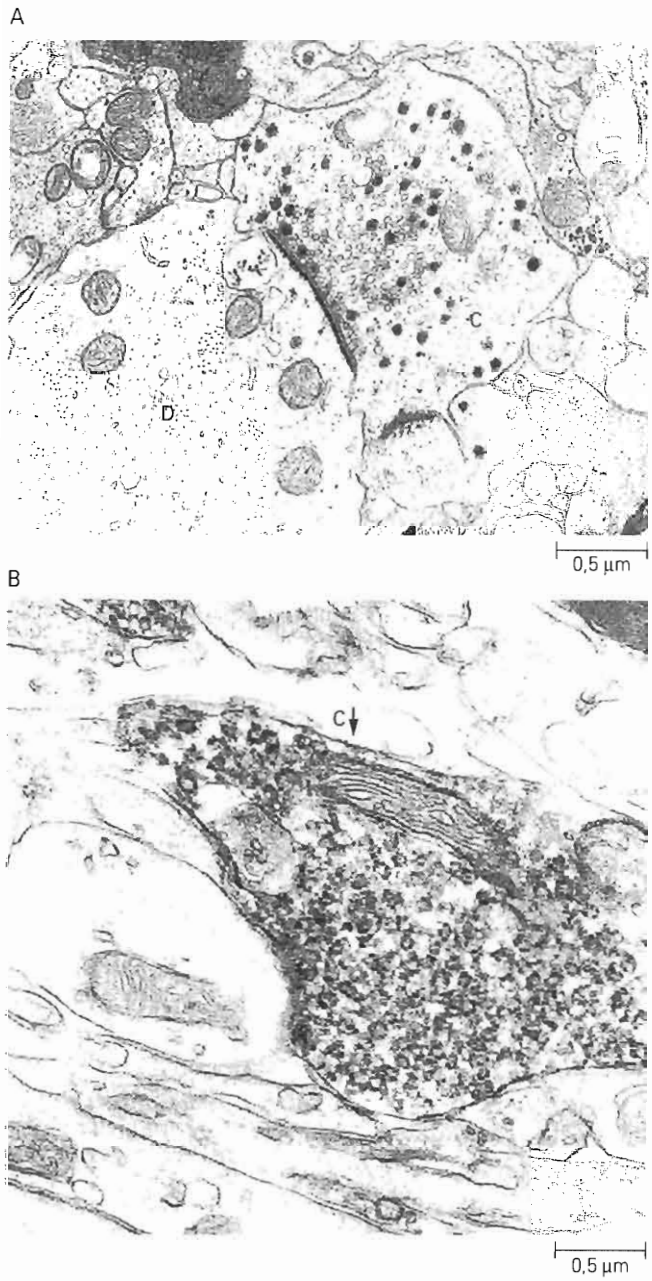
Anche se generalmente la percezione del dolore varia da una persona all'altra e nei diversi contesti comportamentali, le forme dolorose di natura patologica possono essere diagnosticate con un sufficiente grado di sicurezza. In situazioni patologiche l'attivazione dei nocicettori può determinare la comparsa di due tipi di situazioni dolorose anormali: l'allodinia e l'iperalgesia. Nell'*allodinia* il dolore viene provocato da stimoli che in condizioni normali sono innocui: un leggero strofinamento di un tratto di cute, se questa è scottata dal sole, il movimento di un'articolazione in un paziente affetto da artrite reumatoide e perfino l'alzarsi dal letto il mattino, se il giorno precedente ci si è sottoposti ad un allenamento intenso (specialmente quando non si è in forma). Nei pazienti che soffrono di allodinia il dolore non è costante e in assenza di stimoli non si avverte alcun dolore. Al contrario, i pazienti che soffrono di *iperalgesia*, che è una risposta eccessiva agli stimoli dolorifici, spesso percepiscono il dolore anche spontaneamente.

Le fibre afferenti nocicettive terminano a livello dei neuroni del corno dorsale del midollo spinale

Le fibre afferenti nocicettive terminano principalmente nel corno dorsale del midollo spinale. In base alle caratteristiche citologiche dei suoi neuroni, il corno dorsale può essere suddiviso in sei strati (o lamine) (Figura 24.2). I tipi di neuroni afferenti primari che ritrasmettono informazioni di diversa modalità terminano in lamine diverse del midollo spinale. Perciò, vi è una stretta corrispondenza fra organizzazione funzionale e organizzazione anatomica dei neuroni del corno dorsale del midollo spinale.

Neuroni nocicettivi sono presenti nella parte superficiale del corno dorsale, che comprende la zona marginale (detta anche lamina I) e la substantia gelatinosa (lamina II). La maggior parte di questi neuroni riceve afferenze sinaptiche direttamente da fibre Aδ e C. Molti neuroni dello strato marginale (lamina I) rispondono esclusivamente a stimoli nocivi (e perciò vengono detti *neuroni nocicettivi specifici*) e proiettano ai centri cerebrali superiori. Alcuni neuroni di questo strato, detti *neuroni ad ampio spettro dinamico*, rispondono in modo graduato sia a stimoli meccanici non nocivi che a stimoli nocivi. La substantia gelatinosa (lamina II) è composta quasi esclusivamente da interneuroni (sia eccitatori che inibitori), alcuni

ISBN 88-408-1256-3



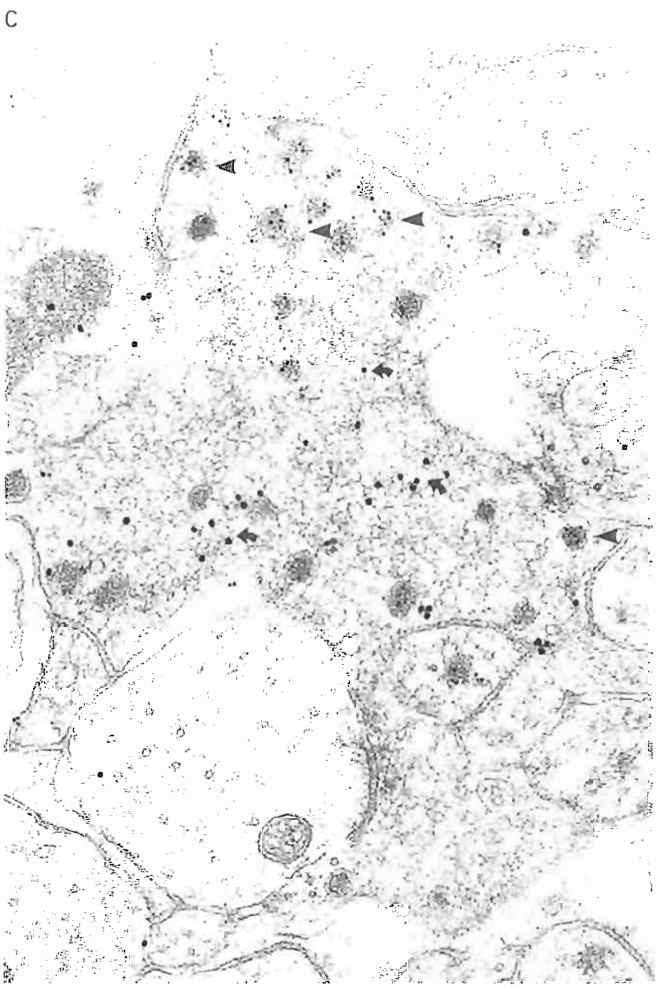


Figura 24.4 Microfotografie al microscopio elettronico di sinapsi tra neuroni primari nocicettivi e neuroni della sostanza gelatinosa del corno dorsale del midollo spinale.
A. Sinapsi di una terminazione di una fibra afferente C con un dendrite (D) di un neurone del corno dorsale. Le due classi di vescicole sinaptiche della terminazione della fibra afferente primaria contengono neurotrasmettitori diversi. Le vescicole piccole e chiare contengono glutammato, mentre quelle grandi con una zona centrale elettron-densa contengono neuropeptidi. (Per concessione di H.J. Ralston, III.)
B. Localizzazione della sostanza P nella terminazione di una fibra afferente C (freccia) a livello del corno dorsale. Il prodotto elettron-denso della immunoreazione si osserva solo all'interno delle vescicole grandi con zona centrale elettron-densa. (Per concessione di S.P. Hunt.)
C. Terminazioni dentellate scure della lamina II del corno dorsale trattate con una tecnica di doppia colorazione mediante un antisiero per il glutammato (particelle d'oro grandi) e un antisiero per la sostanza P (particelle d'oro piccole). Le particelle positive alla reazione immunitaria per il glutammato sono diffuse in tutto il citoplasma. Le particelle positive per la sostanza P si trovano per lo più in corrispondenza delle grandi vescicole granulari (frecce), ma non tutte queste vescicole risultano marcate (punte di frecce). (Per concessione di A. Rustioni.)

dei quali rispondono solo a stimoli nocicettivi mentre altri rispondono anche a stimoli non nocivi.

Le lamine III e la IV sono disposte ventralmente alla substantia gelatinosa e contengono neuroni che ricevono afferenze monosinaptiche da fibre Aβ. Questi neuroni rispondono prevalentemente a stimoli non nocivi e possiedono campi recettivi molto piccoli organizzati in modo topografico. La lamina V contiene prevalentemente neuroni ad ampio spettro dinamico che proiettano al tronco dell'encefalo e al talamo. Questi neuroni ricevono afferenze monosinaptiche da fibre Aβ e Aδ (Figura 24.2). Essi ricevono anche afferenze da fibre C, sia direttamente a livello dei loro dendriti, che si estendono in direzione dorsale nella parte superficiale del corno dorsale, che indirettamente attraverso interneuroni eccitatori che, a loro volta, ricevono afferenze direttamente da fibre C. Molti neuroni della lamina V ricevono anche afferenze monosinaptiche da strutture viscerali.

La convergenza di afferenze nocicettive somatiche e viscerali su neuroni della lamina V può fornire una spiegazione del cosiddetto "dolore riferito", che è una forma di dolore in cui il dolore da lesione di un organo viscerale viene avvertito sistematicamente e in modo prevedibile in altre aree della superficie corporea. Per esempio, i

pazienti colpiti da infarto miocardico riferiscono frequentemente il dolore non solo al torace ma anche al braccio sinistro. Una spiegazione di questo fenomeno è che i singoli neuroni di proiezione ricevono afferenze da entrambe le regioni (Figura 24.3). Di conseguenza, i centri superiori non sono in grado di discriminare la fonte dei segnali afferenti e attribuiscono erroneamente il dolore alla cute, forse perché i segnali cutanei di norma sono predominanti rispetto a quelli viscerali. Una spiegazione alternativa del fenomeno del dolore riferito si basa sulla suddivisione in più rami delle fibre dei neuroni sensitivi periferici. Tuttavia, questa spiegazione può essere valida solo in pochi casi perché le fibre afferenti raramente innervano sia zone viscerali che zone cutanee lontane.

I neuroni della lamina VI ricevono afferenze da fibre afferenti di grande diametro provenienti dai muscoli e dalle articolazioni e rispondono a manipolazioni non dolorose delle articolazioni. Si ritiene che questi neuroni non contribuiscano alla ritrasmissione di segnali nocicettivi. Infine, i neuroni delle lamine VII e VIII del corno ventrale, molti dei quali rispondono a stimoli nocivi, presentano proprietà di risposta più complesse perché le afferenze nocicettive ai neuroni della lamina VII sono polisinaptiche. Inoltre, anche se la maggior parte dei neuroni del corno dorsale riceve solo afferenze ipsilaterali, molti neuroni della lamina VII rispondono alla stimolazione di entrambi i lati del corpo. Perciò, i neuroni della lamina VII, attraverso le loro connessioni con la formazione reticolare del tronco dell'encefalo, possono contribuire a molte forme di dolore diffuso.

Le fibre afferenti nocicettive utilizzano come neurotrasmettitori glutammato e neuropeptidi

La trasmissione sinaptica fra nocicettori e neuroni del corno dorsale è mediata da neurotrasmettitori chimici liberati dalle terminazioni centrali delle fibre sensitive. Il principale neurotrasmettitore eccitatorio liberato sia dalle fibre Aδ e C che dalle afferenze non nocicettive è l'aminoacido glutammato. La liberazione di glutammato da parte delle terminazioni sensitive provoca l'insorgenza di potenziali sinaptici rapidi nei neuroni del corno dorsale che sono dovuti all'attivazione di recettori per il glutammato di tipo AMPA (v. Capitolo 12).

Le fibre afferenti primarie di natura nocicettiva provocano l'insorgenza di potenziali postsinaptici eccitatori nei neuroni del corno dorsale anche attraverso la liberazione di trasmettitori di natura peptidica. Le terminazioni delle fibre afferenti primarie di piccolo diametro a livello del corno dorsale contengono *sia* vescicole sinaptiche piccole, che appaiono chiare alla microscopia elettronica e contengono glutammato, *che* vescicole più grandi con una zona centrale elettron-densa, che contengono neuropeptidi (Figure 24.4 e 24.5). Fra i numerosi neuropeptidi presenti nei neuroni sensitivi nocicettivi, la sostanza P è stata quella studiata in modo più approfondito. La sostanza P viene liberata dalle fibre C in risposta a stimoli lesivi per i tessuti o a seguito di intense stimolazioni dei nervi periferici.

Il glutammato e i neuropeptidi vengono liberati insieme dalle terminazioni delle fibre afferenti ed esercitano azioni fisiologiche diverse sui neuroni postsinaptici, anche se agiscono in modo coordinato nella regolazione delle proprietà di scarica dei neuroni postsinaptici. I neuropeptidi, compresa la sostanza P, aumentano e prolungano l'azione del glutammato.

Anche la gamma di azioni delle due classi di neurotrasmettitori può essere diversa. L'azione del glutammato liberato dalle terminazioni sensitive rimane circoscritta ai neuroni postsinaptici situati nelle immediate adiacenze delle terminazioni sinaptiche per la presenza di un efficace meccanismo di riassunzione di questo aminoacido nelle cellule gliali o nelle terminazioni nervose. Al contrario, i neuropeptidi liberati dalle terminazioni sensitive possono diffondere a distanze considerevoli dai loro siti di liberazione, perché non esiste alcun meccanismo specifico di riassunzione. Perciò, è probabile che la liberazione di neuropeptidi da una singola fibra afferente influenzi numerosi neuroni postsinaptici del corno dorsale. Questa caratteristica, unitamente al fatto che la concentrazione dei peptidi aumenta in misura significativa nelle condizioni di dolore persistente, suggerisce che le azioni dei peptidi contribuiscono sia all'eccitabilità dei neuroni del corno dorsale che al carattere diffuso che caratterizza molte sindromi dolorose.

L'iperalgesia può essere sia di origine periferica che centrale

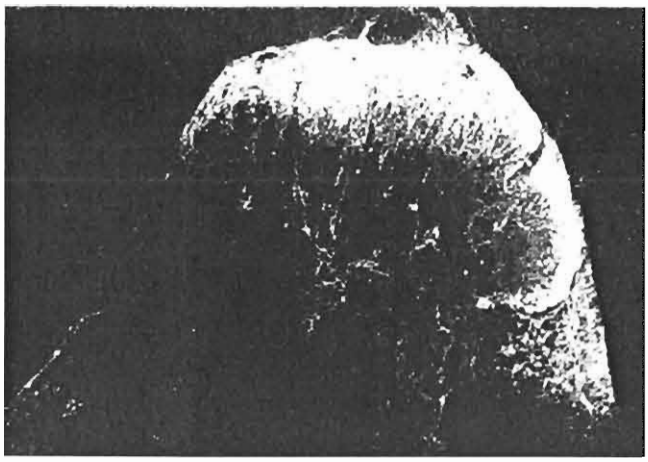
Alla base dell'iperalgesia primaria stanno modificazioni della sensibilità dei nocicettori

A seguito di ripetute applicazioni di stimoli meccanici nocivi, i nocicettori situati nelle vicinanze dell'area stimolata, che erano previamente insensibili agli stimoli meccanici, iniziano a rispondere a questi stimoli. Questo fenomeno è stato denominato *sensibilizzazione* (Figura 24.6). Si ritiene che la sensibilizzazione sia mediata da un *riflesso assonico*, analogamente a quanto avviene nel caso della diffusione della vasodilatazione in vicinanza di una regione cutanea lesionata (che verrà presa in esame in seguito).

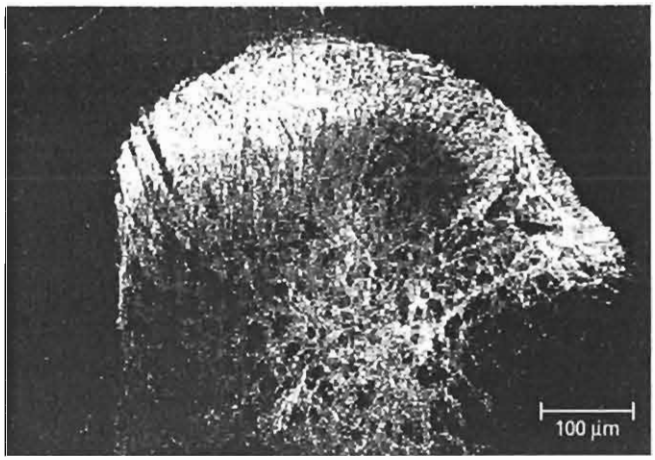
La sensibilizzazione dei nocicettori a seguito di una lesione o di un'infiammazione può essere provocata dalla liberazione di varie sostanze chimiche da parte delle cellule lesionate e dei tessuti circostanti alla sede della lesione. Fra queste sostanze vi sono la bradichinina, l'istamina, le prostaglandine, i leucotrieni, l'acetilcolina (ACh), la serotonina e la sostanza P (Tabella 24.1). Sebbene ciascuna di queste sostanze prenda origine da popolazioni di cellule diverse, agisce tuttavia provocando una diminuzione della soglia per l'attivazione dei nocicettori. Alcune di esse sono anche in grado di attivare direttamente i nocicettori.

 ISBN 88-408-1256-3

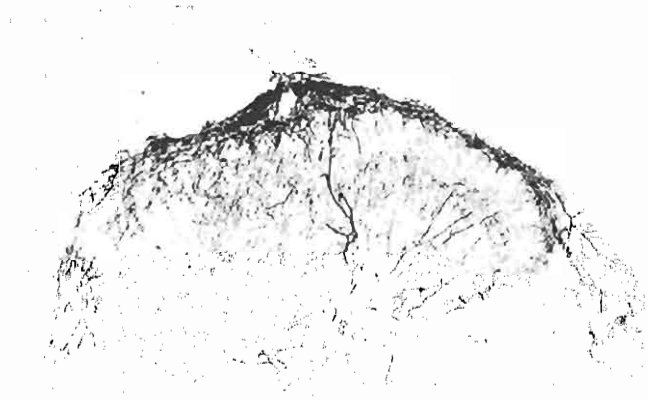
A Sostanza P



B Encefalina



C Recettore per la sostanza P



D Recettore µ per gli oppioidi

Figura 24.5 Localizzazione di peptidi e recettori nelle lamine superficiali del corno dorsale del midollo spinale.
A. La sostanza P si trova in elevata concentrazione nelle terminazioni delle fibre afferenti primarie a livello delle lamine superficiali del corno dorsale.
B. L'encefalina è localizzata negli interneuroni delle lamine superficiali del corno dorsale, a livello della stessa regione occupata dalle terminazioni afferenti che contengono sostanza P. (A e B, per concessione di S.P. Hunt.)
C. Il recettore per la sostanza P (marcato mediante immunoreazione) si trova nelle lamine superficiali del corno dorsale.
D. Il recettore µ per le encefaline ed altri oppioidi si trova nelle lamine superficiali del corno dorsale. (C e D, per concessione di A. Basbaum.)

Per esempio, l'istamina liberata dai mastociti danneggiati in risposta ad una lesione del tessuto eccita i nocicettori polimodali (Figura 24.7).

L'ATP, l'ACh e la serotonina vengono anche liberati dalle cellule endoteliali e dalle piastrine lese ed agiscono, da soli o in combinazione fra di loro, sensibilizzando i nocicettori ad *altri* agenti chimici, quali le prostaglandine e la bradichinina. La prostaglandina E_2 è un metabolita dell'acido arachidonico prodotto dall'azione della ciclossigenasi liberata dalle cellule lese. L'aspirina ed altri analgesici antiinfiammatori non steroidei agiscono da analgesici perché inibiscono l'enzima ciclossigenasi e quindi sono in grado di bloccare la sintesi delle prostaglandine. Il peptide bradichinina è una delle sostanze più potenti in grado di provocare dolore. Si ritiene che quest'elevato grado di attività derivi da due diverse azioni. Innanzitutto, la bradichinina attiva direttamente sia i nocicettori Aδ che quelli C. In secondo luogo, aumenta la sintesi e la liberazione di prostaglandine da parte delle cellule vicine.

I neuroni nocicettivi primari regolano il loro ambiente chimico attraverso mediatori chimici che sono sintetizzati a livello dei loro somi (Capitoli 4 e 5) e vengono poi trasportati fino alle loro terminazioni periferiche, dove vengono immagazzinati e liberati a seguito della depolarizzazione delle terminazioni. Per esempio, le lesioni tessutali provocano la liberazione di due peptidi neuroattivi dalle terminazioni nocicettive, la sostanza P e il peptide correlato al gene della calcitonina. Questi due peptidi contribuiscono alla diffusione dell'edema agendo direttamente a livello delle venule e provocando vasodilatazione. Essi contribuiscono anche all'instaurarsi dell'iperalgesia in quanto provocano liberazione da parte dei mastociti di istamina, che a sua volta, diminuisce la soglia di attivazione dei nocicettori.

I segni cardinali dell'infiammazione sono l'aumento locale della temperatura (*calor*), l'arrossamento (*rubor*) e l'edema (*tumor*). L'applicazione topica di sostanza P può produrre tutti e tre questi segni. L'aumento locale della temperatura e l'arrossamento sono prodotti dalla dilatazione dei vasi sanguigni periferici, mentre l'edema deriva da una perdita di plasma che comporta la fuoriuscita di proteine e di elementi figurati dalle venule postcapil-

lari unitamente a liquido endovasale. Poiché questo tipo di infiammazione è mediato dall'attività nervosa, è stato denominato *infiammazione neurogena*. Nell'Uomo antagonisti non peptidici della sostanza P possono bloccare completamente l'infiammazione neurogena. Questo è un esempio di come l'acquisizione di conoscenze sui meccanismi di base della nocicezione possa avere implicazioni di ordine clinico.

Alla base dell'iperalgesia di origine centrale sta l'ipereccitabilità dei neuroni del corno dorsale

Nelle condizioni di grave e persistente danno tessutale le fibre C scaricano in modo ripetitivo e la risposta dei neuroni del corno dorsale aumenta progressivamente. Questo fenomeno, detto "caricamento", deriva dalla liberazione dell'aminoacido eccitatorio glutammato da parte delle fibre C e dalla conseguente apertura di canali ionici postsinaptici regolati da recettori per il glutammato del tipo N-metil-D-aspartato (NMDA). Perciò, bloccando l'attività dei recettori di tipo NMDA si può bloccare anche il "caricamento". La stimolazione nociva può quindi produrre modificazioni a lungo termine nei neuroni del corno dorsale simili a quelle indotte dal potenziamento a lungo termine, che è quel processo attraverso il quale si producono modificazioni protratte della trasmissione sinaptica a livello dell'ippocampo e di altre regioni cerebrali (v. Capitolo 63). I recettori per il glutammato del tipo NMDA sono implicati anche nella genesi dell'ipereccitabilità dei neuroni del corno dorsale conseguente a lesioni tessutali. Questo fenomeno viene detto *sensibilizzazione centrale*, per distinguerlo dalla sensibilizzazione che si verifica a livello delle terminazioni periferiche dei neuroni sensitivi prodotta attraverso l'attivazione della cascata di reazioni dell'acido arachidonico.

Queste modificazioni a lungo termine dell'eccitabilità dei neuroni del corno dorsale costituiscono una sorta di memoria dei segnali afferenti delle fibre C. In risposta a stimoli periferici nocivi i neuroni del corno dorsale presentano un'induzione di geni precocissimi che codificano fattori di trascrizione come il *c-fos*. Si verifica anche una un aumento dell'espressione di neuropeptidi, di neurotrasmettitori e dei loro recettori, che probabilmente modifica le proprietà fisiologiche di questi neuroni.

Le alterazioni delle proprietà biochimiche e dell'eccitabilità dei neuroni del corno dorsale possono provocare la comparsa di dolore spontaneo e possono determinare anche una diminuzione della soglia per l'insorgenza del dolore. Questo fatto risulta evidente nel caso del fenomeno inaspettato del dolore dell'arto fantasma, cioè di quella forma di dolore persistente che sembra prendere origine da un arto amputato. L'amputazione di un arto veniva eseguita, fino ad un'epoca recente, in anestesia generale al fine di eliminare la consapevolezza e il ricordo dell'intervento. Tuttavia, il midollo spinale continua ad "avere esperienza" del trauma dell'intervento chirurgico perché la sensibilizzazione centrale si verifica anche quando l'intervento viene eseguito in anestesia generale. Perciò, per impedire l'instaurarsi della sensibilizzazione, all'anestesia generale viene associata attualmente la somministrazione diretta, a livello del midollo spinale, di un agente analgesico o l'infiltrazione di anestetico locale a livello della ferita chirurgica.

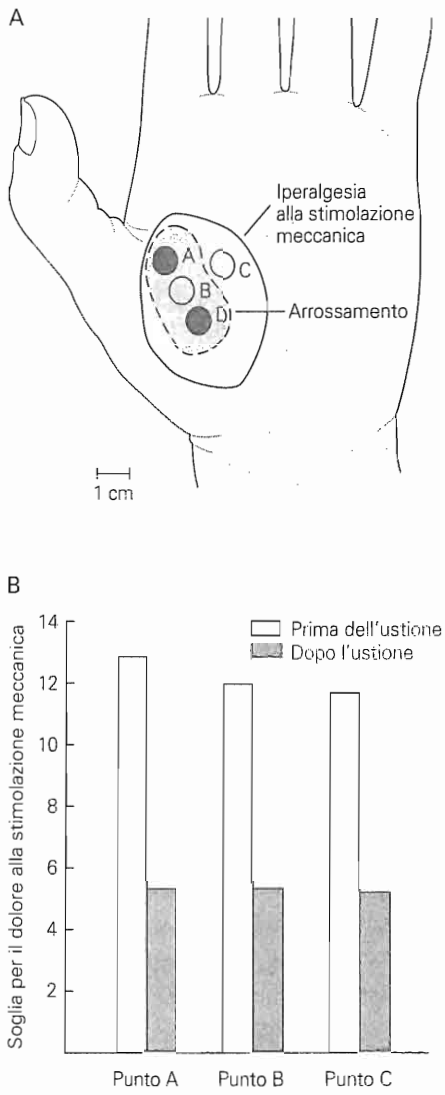


Figura 24.6 I nocicettori possono essere sensibilizzati da lesioni di natura termica. Le ustioni della cute glabra della mano provocano sia iperalgesia primaria che iperalgesia secondaria alla stimolazione meccanica, mentre inducono solo iperalgesia primaria alla stimolazione calorica (Riproduzione autorizzata, da Raja e collaboratori, 1984.)
A. Determinazione della soglia per l'insorgenza di dolore mediante stimoli meccanici applicati nei punti A, B e C prima e dopo l'induzione di ustioni nei punti A e D. Le ustioni venivano indotte mediante applicazione, per 30 s, di uno stimolo termico di 53 °C a livello dei tre punti. Nella figura sono state riportate l'area di arrossamento e quella di iperalgesia alla stimolazione meccanica indotta dalle ustioni in un soggetto. In tutti i soggetti esaminati l'area di iperalgesia alla stimolazione meccanica era più estesa di quella dell'arrossamento. L'iperalgesia alla stimolazione meccanica era ancora presente dopo la scomparsa dell'arrossamento.
B. Soglie medie per l'insorgenza di dolore alla stimolazione meccanica prima e dopo l'induzione di ustioni in sette soggetti. La soglia per l'insorgenza di dolore alla stimolazione meccanica è risultata significativamente minore dopo l'induzione delle ustioni.

 ISBN 88-408-1256-3

Tabella 24.1 Sostanze naturali presenti nei tessuti in grado di attivare o sensibilizzare i nocicettori[1]

Sostanza	Fonte	Enzima che partecipa alla sua sintesi	Azione sulle fibre afferenti primarie
Potassio	Cellule lese		Attivazione
Serotonina	Piastrine	Triptofan-idrossilasi	Attivazione
Bradichinina	Chininogeno plasmatico	Callicreina	Attivazione
Istamina	Mastociti		Attivazione
Prostaglandine	Acido arachidonico-cellule lese	Ciclossigenasi	Sensibilizzazione
Leucotrieni	Acido arachidonico-cellule lese	5-Lipossigenasi	Sensibilizzazione
Sostanza P	Fibre afferenti primarie		Sensibilizzazione

1. Modificata, da Fields, 1987.

Le informazioni nocicettive vengono ritrasmesse dal midollo spinale al talamo e alla corteccia cerebrale attraverso cinque vie ascendenti

Le informazioni relative alle alterazioni tessutali vengono ritrasmesse dal midollo spinale al cervello attraverso cinque vie principali: i tratti spinotalamico, spinoreticolare, spinomesencefalico, cervicotalamico e spinoipotalamico.

Il *tratto spinotalamico* è la via nocicettiva ascendente più sviluppata del midollo spinale. È costituito dagli assoni di neuroni nocicettivi specifici e ad ampio spettro dinamico delle lamine I e V-VII del corno dorsale (Figura 24.8). Questi assoni si portano dal lato contralaterale del midollo spinale, ascendono nel cordone anterolaterale del midollo e terminano a livello talamico. La stimolazione elettrica del tratto spinotalamico provoca l'insorgenza di dolore, mentre la sua sezione a scopo terapeutico (che viene fatta mediante un intervento denominato cordotomia anterolaterale) determina una marcata riduzione della sensibilità dolorifica dal lato contralaterale alla sezione.

Il *tratto spinoreticolare* è composto dagli assoni di neuroni delle lamine VII e VIII. Ascende anch'esso nel quadrante anterolaterale del midollo spinale e termina sia nella formazione reticolare che nel talamo. A differenza del tratto spinotalamico, molte fibre spinoreticolari non si decussano.

Il *tratto spinomesencefalico* è composto dagli assoni di neuroni delle lamine I e V, che salgono nel quadrante anterolaterale del midollo spinale, e proietta alla formazione reticolare del mesencefalo, alla sostanza grigia periacqueduttale e, per il tramite del tratto spinoparabrachiale, ai nuclei parabrachiali. A loro volta, i nuclei parabrachiali proiettano all'amigdala, che è la principale formazione del sistema limbico, che è il sistema implicato nella elaborazione delle emozioni (v. Capitolo 50). Si ritiene perciò che il tratto spinomesencefalico contribuisca alla componente affettiva del dolore. Molti assoni di questo tratto proiettano alla parte dorsale del funicolo laterale piuttosto che al quadrante anterolaterale. Perciò, se queste fibre non vengono sezionate nel corso di un intervento chirurgico eseguito al fine di alleviare il dolore, come la cordotomia anterolaterale, il dolore può rimanere o ritornare in un secondo momento.

Il *tratto cervicotalamico* si origina dai neuroni del nucleo cervicale laterale, situato in corrispondenza della sostanza bianca laterale dei due segmenti cervicali superiori. Il nucleo cervicale laterale riceve proiezioni da neuroni delle lamine III e IV del corno dorsale. La maggior parte degli assoni del tratto cervicotalamico attraversano la linea mediana e salgono nel lemnisco mediale del tronco dell'encefalo fino a raggiungere alcuni nuclei del mesencefalo ed i nuclei ventrali posterolaterale e posteromediale del talamo. Alcuni assoni delle lamine III e IV si portano alle colonne dorsali del midollo spinale (decorrendo insieme alle fibre afferenti primarie mieliniche di grande diametro) e terminano nei nuclei gracile e cuneato del bulbo.

Il *tratto spinoipotalamico* è composto dagli assoni di neuroni delle lamine I, V e VIII e proietta direttamente ai centri di controllo sovraspinali del sistema nervoso autonomo. Si ritiene che esso attivi risposte cardiovascolari ed endocrine complesse.

Le informazioni afferenti vengono ritrasmesse alla corteccia cerebrale da alcuni nuclei talamici

Le informazioni nocicettive vengono elaborate da diversi nuclei talamici. Fra questi due sono particolarmente importanti: i gruppi nucleari laterale e mediale. Il *gruppo nucleare laterale*, che comprende il nucleo ventrale posteromediale, il nucleo ventrale posterolaterale ed il nucleo posteriore, riceve afferenze, attraverso il *tratto spinotalamico*, principalmente dai neuroni nocicettivi specifici e ad ampio spettro dinamico delle lamine I e V del corno dorsale del midollo spinale. I neuroni di questi nuclei hanno campi recettivi piccoli, al pari dei neuroni dai quali ricevono proiezioni. Perciò, il talamo laterale è implicato principalmente nella mediazione delle informazioni relative alla localizzazione della sede di uno stimolo nocivo, informazioni che di norma raggiungono il livello di coscienza come dolore acuto.

Le lesioni del tratto spinotalamico e delle sue sedi di terminazione provocano l'insorgenza di una condizione di dolore intenso detto *dolore centrale*. Per esempio, un in-

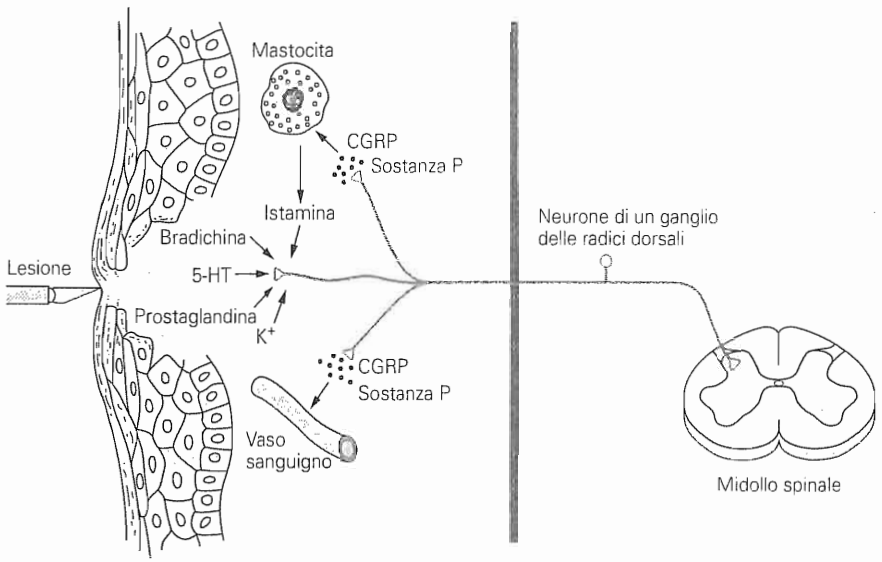


Figura 24.7 Alcuni mediatori chimici possono sensibilizzare, e a volte anche attivare, le terminazioni periferiche dei nocicettori. Ferite e lesioni tessutali provocano la liberazione di bradichinina e prostaglandine. Entrambe queste sostanze attivano e sensibilizzano i nocicettori. L'attivazione dei nocicettori provoca la liberazione di sostanza P e di CGRP (peptide correlato al gene della calcitonina). La sostanza P agisce sui mastociti che si trovano in vicinanza delle terminazioni sensitive inducendo degranulazione e liberazione di istamina, che, a sua volta, eccita direttamente i nocicettori. La sostanza P provoca fuoruscita di plasma dai vasi sanguigni e il CGRP provoca dilatazione dei vasi sanguigni periferici e l'edema che ne consegue induce un'ulteriore liberazione di bradichinina. (Nella Tabella 24.1 è riportato un elenco delle sostanze chimiche che agiscono sui nocicettori.) (Modificata, da Lembeck e Gamse, 1982, e Fields, 1987.)

farto a carico di una piccola regione del nucleo ventrale posterolaterale del talamo può provocare la comparsa della cosiddetta sindrome talamica (di Dejerine-Roussy). I pazienti affetti da questa sindrome provano spesso un dolore spontaneo di tipo urente e altre sensazioni anormali (*disestesia*) in regioni del corpo dove gli stimoli nocivi non provocano di norma l'insorgenza di dolore. Inoltre, in certe condizioni di dolore cronico la stimolazione elettrica del talamo provoca l'insorgenza di un dolore intenso. In un caso particolarmente emblematico la stimolazione elettrica del talamo provocò l'insorgenza del dolore tipico di un attacco di angina pectoris. La descrizione fatta dal paziente fu così realistica che l'anestesista si convinse che il paziente avesse veramente un attacco cardiaco. Queste osservazioni mettono in risalto il fatto che nelle condizioni in cui si verifica l'insorgenza di dolore cronico i circuiti talamici e corticali implicati nell'analisi delle informazioni dolorifiche si modificano. Perciò, funzionalmente parlando, il cervello dei pazienti che hanno sofferto di dolore persistente in seguito a lesioni cerebrali dovrebbe essere diverso da quello dei soggetti normali che non hanno avuto esperienze dolorifiche di questo tipo.

Il *gruppo nucleare mediale*, che comprende il nucleo centrale laterale ed il complesso intralaminare, riceve afferenze soprattutto dai neuroni delle lamine VII e VIII del midollo spinale. La via che dal midollo spinale si porta al talamo mediale è stata la prima a comparire nel corso dell'evoluzione dei mammiferi e per tale ragione è stata denominata *tratto paleospinotalamico*. Questo tratto viene anche detto tratto spinoreticolotalamico perché è costituito anche da vie polisinaptiche passanti per la formazione reticolare del tronco dell'encefalo. Le proiezioni che vanno dal midollo spinale ai nuclei talamici ventrale posterolaterale e posteromediale raggiungono il massimo sviluppo nei primati e perciò vengono anche denominate *tratto neospinotalamico*. Molti neuroni del talamo mediale rispondono in modo ottimale a stimoli nocivi, ma hanno proiezioni diffuse ai nuclei della base e a numerose aree corticali. Perciò, questi neuroni non sono solo implicati nell'elaborazione delle informazioni nocicettive, ma forniscono anche informazioni relative agli stimoli che attivano un sistema aspecifico che presiede allo stato di vigilanza.

La corteccia cerebrale contribuisce all'elaborazione delle informazioni dolorifiche

Fino a poco tempo fa la maggior parte delle ricerche concernenti i meccanismi preposti all'elaborazione centrale delle informazioni dolorifiche si sono concentrate sul talamo. Tuttavia, il dolore è una percezione complessa che viene influenzata dall'esperienza pregressa e dal contesto in cui gli stimoli nocivi vengono ad operare. Neuroni di parecchie regioni della corteccia cerebrale rispondono in modo selettivo ai segnali nocicettivi. Alcuni di questi neuroni si trovano nella corteccia somatosensitiva ed hanno campi recettivi piccoli. Perciò, essi possono contribuire a quelle forme di dolore persistente diffuso che caratterizzano la maggior parte delle condizioni dolorifiche di origine patologica.

Ricerche di visualizzazione mediante tomografia ad emissione di positroni (TEP) condotte nell'Uomo hanno dimostrato che anche due altre regioni corticali, il giro del cingolo e la corteccia dell'insula, sono implicate nella risposta agli stimoli nocicettivi (Scheda 24.1). Il giro del cingolo fa parte del sistema limbico e si ritiene che sia implicato nell'elaborazione della componente emozionale del dolore (Capitolo 50). La corteccia dell'insula riceve proiezioni direttamente dai nuclei talamici mediali e dai nuclei ventrali posterolaterale e posteromediale del talamo. I neuroni della corteccia dell'insula elaborano informazioni relative ai visceri e contribuiscono all'elaborazione della componente vegetativa della risposta complessiva agli stimoli dolorifici. Le lesioni della corteccia dell'insula producono una sindrome particolare detta

 ISBN 88-408-1256-3

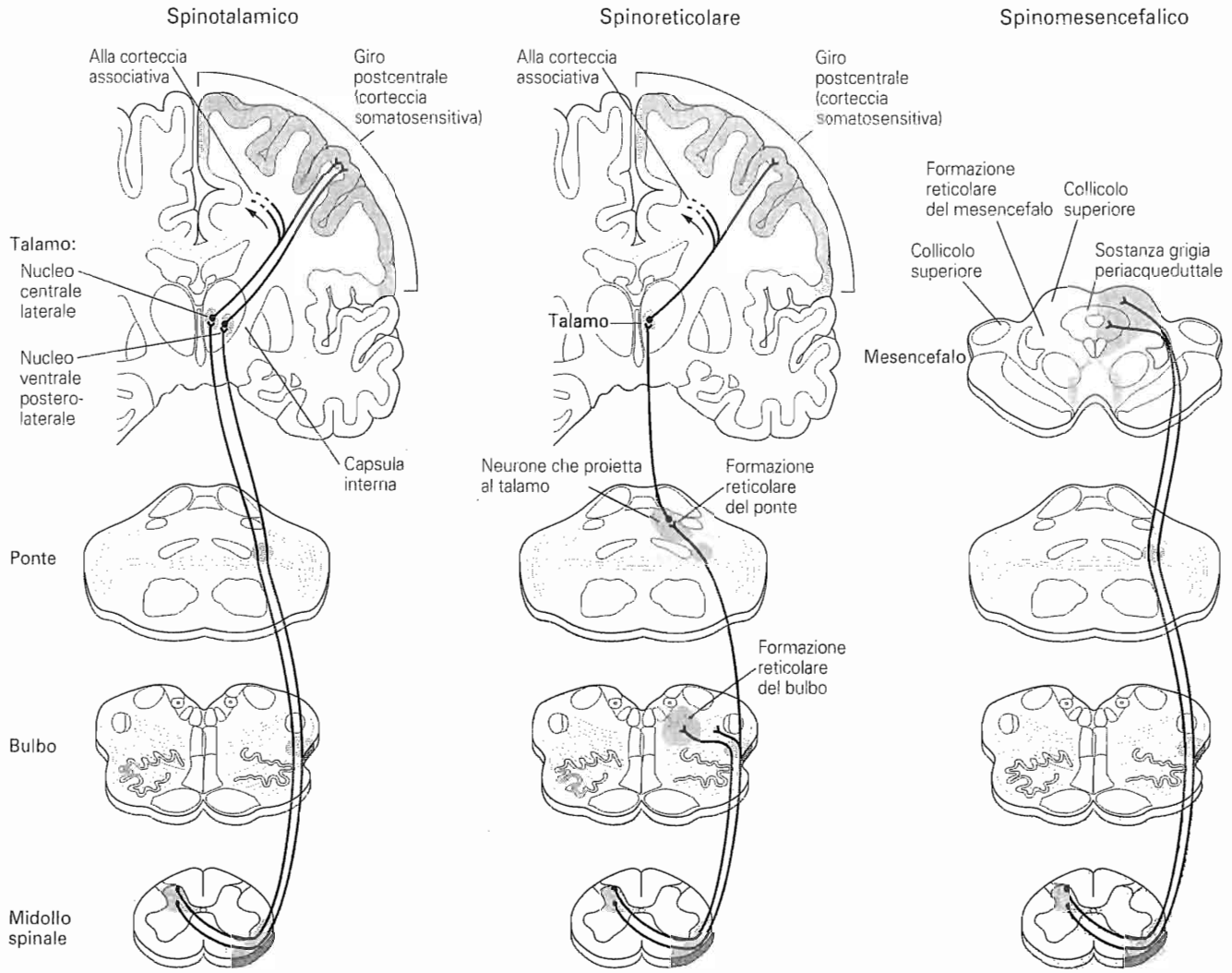


Figura 24.8 Le informazioni nocicettive vengono ritrasmesse dal corno dorsale del midollo spinale ai centri superiori da tre principali vie ascendenti. Di queste tre vie la più sviluppata nel midollo spinale è il tratto spinotalamico. (Modificata, da Willis, 1985.)

asimbolia per il dolore. I pazienti affetti da questa sindrome percepiscono come dolorosi gli stimoli nocivi e sono in grado di distinguere il dolore acuto da quello gravativo, ma non presentano alcuna risposta di tipo emozionale al dolore. La corteccia dell'insula può perciò integrare le componenti sensitiva, affettiva e cognitiva, che sono tutte e tre componenti essenziali della risposta normale agli stimoli dolorifici.

Il dolore può essere controllato da meccanismi centrali

Una delle scoperte più importanti nel campo delle ricerche sul dolore è quella che riguarda la dimostrazione che il sistema nervoso centrale possiede dei circuiti modulatori la cui funzione principale è quella di regolare la percezione del dolore. Parecchi sistemi modulatori del sistema nervoso centrale regolano la risposta agli stimoli nocivi. Il primo sito di modulazione si trova nel midollo spinale, a livello del quale la ritrasmissione di informazioni nocicettive ai centri cerebrali superiori può essere controllata per il tramite delle interconnessioni fra vie afferenti nocicettive e non nocicettive.

La percezione del dolore può essere modulata dal rapporto fra l'attività delle fibre afferenti primarie nocicettive e non nocicettive: la teoria del controllo a cancello

Il dolore non è semplicemente il prodotto dell'attività delle fibre afferenti nocicettive, ma viene anche regolato dall'attività di altre fibre afferenti mieliniche che non sono direttamente implicate nella trasmissione di informazioni nocicettive. L'ipotesi che il dolore dipenda dal rapporto fra l'attività delle fibre afferenti nocicettive e non nocicettive fu avanzata negli anni intorno al 1960 e venne denominata teoria del controllo a cancello (Figura 24.10). Questa teoria tiene conto di alcune importanti osservazioni sperimentali. In primo luogo, i neuroni della lamina V, e forse anche quelli della lamina I, rice-

vono afferenze eccitatorie sia da fibre Aβ mieliniche, di grande diametro, non nocicettive che da fibre Aδ e C nocicettive. In secondo luogo, le fibre Aβ di grande diametro inibiscono la scarica dei neuroni della lamina V per il tramite dell'attivazione di interneuroni inibitori della lamina II. In terzo luogo, le fibre Aδ e C eccitano i neuroni della lamina V, ma inibiscono anche la scarica degli interneuroni inibitori della lamina II che vengono attivati dalle fibre Aβ. In altre parole, le afferenze non nocicettive "chiudono" il cancello attraverso il quale avviene la ritrasmissione centrale delle informazioni relative agli stimoli nocivi mentre le afferenze nocicettive lo "aprono".

La teoria del controllo a cancello fornisce anche la spiegazione fisiologica del fatto che uno stimolo vibratorio, che attiva selettivamente fibre afferenti di grande diametro, può ridurre il dolore. La teoria del controllo a cancello è il fondamento razionale su cui si basa l'utilizzo delle tecniche di stimolazione elettrica transcutanea (SETC) e di stimolazione elettrica delle colonne dorsali per alleviare il dolore. Nel caso della SETC, vengono attivate, mediante elettrodi di stimolazione, le fibre afferenti di grande diametro che innervano l'area lesionata in cui viene avvertito dolore. La stimolazione delle colonne dorsali, per il tramite di elettrodi di superficie, riesce ad alleviare il dolore presumibilmente perché attiva in modo sincrono un gran numero di fibre Aβ.

L'effetto analgesico è specifico dal punto di vista topografico. L'area del corpo nella quale avviene la regolazione del dolore è anatomicamente connessa con i segmenti del midollo spinale a livello dei quali terminano le afferenze nocicettive e non nocicettive. Non serve agitare la gamba sinistra per alleviare il dolore del braccio destro!

La stimolazione elettrica diretta di particolari regioni del sistema nervoso centrale provoca analgesia

Un meccanismo ancora più potente in grado di controbilanciare gli effetti dei segnali nocicettivi è stato osservato negli animali da esperimento. In questi animali la stimolazione della sostanza grigia periacqueduttale, che è la sostanza grigia che circonda il terzo ventricolo e l'acquedotto cerebrale, provoca una profonda e selettiva analgesia. Quest'*analgesia indotta dalla stimolazione* è molto specifica. Per esempio, non è associata con un'inibizione generalizzata delle vie afferenti. L'animale è ancora in grado di rispondere a stimoli tattili, pressori e termici applicati all'interno dell'area resa analgesica dalla stimolazione. In altri termini, l'animale prova meno dolore.

La stimolazione della sostanza grigia periacqueduttale blocca anche i riflessi spinali di retrazione che vengono di norma evocati da stimoli nocivi. Il blocco si verifica perché la stimolazione attiva vie discendenti che inibiscono i neuroni nocicettivi del midollo spinale. Essa inibisce anche la scarica dei neuroni delle lamine I e V. L'analgesia indotta dalla stimolazione è risultata efficace anche nell'Uomo nell'alleviare il dolore indotto da varie condizioni patologiche.

Attraverso quale meccanismi l'attivazione di alcune vie discendenti, mediante tale tipo di stimolazione, allevia il dolore? Solo pochi neuroni della sostanza grigia periacqueduttale proiettano direttamente al midollo spinale. Al contrario, i neuroni della sostanza grigia periacqueduttale stabiliscono connessioni eccitatorie con neuroni della regione rostro-ventrale del bulbo e, in particolare, con i neuroni serotoninergici del nucleo rafe magno, situato in corrispondenza della linea mediana. I neuroni di questo nucleo proiettano al midollo spinale, attraverso un fascio di fibre che decorre nella parte dorsale del funicolo laterale, e stabiliscono connessioni inibitorie con neuroni delle lamine I, II e V del corno dorsale (Figura 24.11). La stimolazione della regione rostro-ventrale del bulbo inibisce i neuroni del corno dorsale, compresi i neuroni del tratto spinotalamico che rispondono agli stimoli nocivi.

Altri sistemi inibitori discendenti che sopprimono l'attività dei neuroni nocicettivi del corno dorsale prendono origine dal locus coeruleus, che contiene neuroni noradrenergici, e da altri nuclei del bulbo e del ponte. Queste vie discendenti bloccano i neuroni di proiezione delle lamine I e V mediante azioni inibitorie dirette e indirette ed interagiscono anche con i circuiti endogeni del corno dorsale composti da neuroni che contengono oppiodi (che verranno esaminati in seguito).

L'analgesia da oppioidi si realizza per il tramite delle stesse vie che mediano l'analgesia da stimolazione elettrica

Sin dalla scoperta del papavero dell'oppio era noto che gli oppioidi come la morfina e la codeina sono potenti composti analgesici. Esiste qualche rapporto fra i circuiti nervosi implicati nell'analgesia indotta dalla stimolazione e quelli che mediano l'analgesia indotta dagli oppioidi?

Nei roditori microiniezioni di piccole quantità di morfina o di altri oppioidi a livello di determinate regioni cerebrali produce una profonda analgesia attraverso l'inibizione della scarica dei neuroni nocicettivi del corno dorsale. La sostanza grigia periacqueduttale è fra le regioni più sensibili per l'induzione di questa analgesia. L'analgesia indotta dalla morfina viene bloccata dall'iniezione del naloxone, un antagonista degli oppioidi, sia a livello della sostanza grigia periacqueduttale che a livello del nucleo serotoninergico rafe magno. Inoltre, la sezione bilaterale del funicolo dorsolaterale del midollo spinale blocca sia l'analgesia indotta dalla stimolazione che l'analgesia indotta dalla morfina. Queste osservazioni indicano che anche la morfina provoca analgesia attivando vie discendenti inibitorie.

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 24.1

Un'illusione sensoriale di dolore mediata dalla corteccia cerebrale

L'illusione sensoriale di Thunberg, dimostrata per la prima volta nel 1896, è una sensazione di caldo intenso, spesso dolorosa, che si avverte quando viene toccata una griglia fatta di barrette alternativamente calde e fredde (Figura 24.9A).

Quest'illusione si verifica perché due classi di neuroni ascendenti che proiettano al tratto spinotalamico vengono attivati rispettivamente da stimoli freddi innocui e da stimoli freddi nocivi e rispondono in modo diverso quando la mano viene portata a contatto con la griglia. Questa osservazione ha condotto allo sviluppo di un modello di integrazione della percezione del dolore a livello della corteccia cerebrale basato su un meccanismo di disinibizione o di smascheramento centrale (Figura 24.9B). Questo modello prevede che esista una relazione quantitativa fra il dolore evocato dalla griglia ed il dolore evocato da stimoli molto freddi e la sua validità è stata accertata sperimentalmente utilizzando un approccio di natura psicofisica. Secondo questo modello, la sensazione urente che viene avvertita quando i nocicettori vengono attivati da stimoli molto freddi è dovuta ad un processo di integrazione talamocorticale di stimoli dolorifici e termici.

Per localizzare la sede anatomica a livello della quale si verifica questo fenomeno di smascheramento si è fatto uso della tomografia ad emissione di positroni (TEP), mettendo a confronto le aree corticali attivate dalla griglia di Thunberg con quelle attivate da stimoli freddi, caldi, e da stimoli lesivi sia caldi che freddi, applicati separatamente. È stato osservato che tutti gli stimoli termici attivano la corteccia dell'insula e la corteccia somatosensitiva. La stimolazione con la griglia di Thunberg attiva la regione anteriore della corteccia del cingolo (Figura 24.9C). Stimoli freddi e caldi localizzati non attivano quest'area, che viene invece attivata dagli stimoli lesivi sia caldi che freddi.

Da queste osservazioni risulta quindi evidente che la regione anteriore della corteccia del cingolo è implicata nella percezione del dolore di origine termica. Perciò, è plausibile ritenere che alla base della sindrome del dolore centrale che si verifica a seguito di lesioni dei tessuti nervosi conseguenti ad ictus cerebrale vi sia un'alterazione del processo di integrazione fra stimoli termici e stimoli nocivi.

A

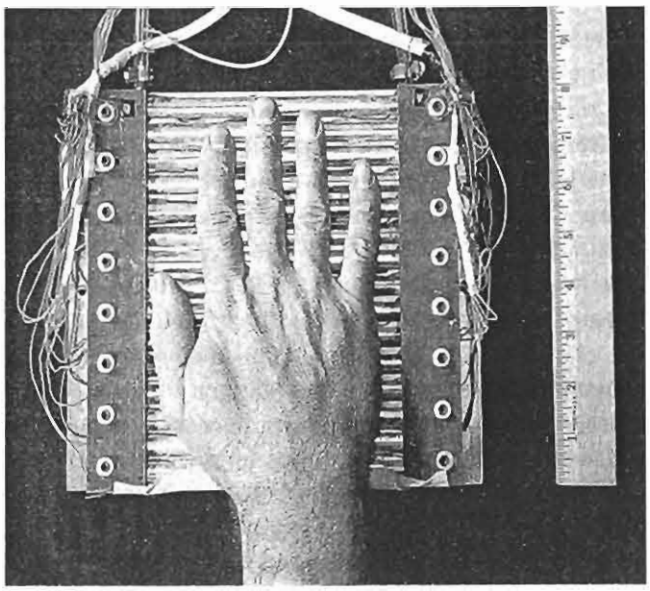


Figura 24.9A Apparato sperimentale utilizzato per dimostrare l'illusione di Thunberg. La superficie del dispositivo di stimolazione (20 × 14 cm) è costituita da 15 sbarrette di argento puro, della larghezza di 1 cm, distanziate una dall'altra di 3 mm. Al di sotto di ciascuna sbarretta sono disposti tre elementi (1 cm^2) termoelettrici (Peltier) disposti in senso longitudinale, mentre al di sopra si trova una termocoppia. Le sbarrette possono essere controllate alternativamente (a seconda che siano numerate con un numero pari o dispari) in modo indipendente.

Nel sistema di controllo endogeno del dolore sono implicati peptidi oppioidi

I peptidi oppioidi endogeni e i loro recettori sono situati in punti chiave del sistema di modulazione del dolore

Il naloxone, che è un antagonista degli oppioidi, blocca sia l'analgesia indotta dalla stimolazione che l'analgesia indotta dalla morfina. Questa osservazione suggerisce che il sistema nervoso centrale contiene recettori specifici per gli oppioidi. Finora sono state identificate tre classi di recettori per gli oppioidi: μ, δ, e κ. I geni di ciascuno di questi recettori sono stati clonati e si è trovato che essi fanno parte della classe di recettori accoppiati a proteine G (v. Capitolo 13).

Questi recettori sono stati definiti inizialmente in base alla affinità con cui si legano a sostanze agoniste. Gli alcaloidi oppioidi, come la morfina, sono potenti agonisti del recettore μ. Di fatto, per quanto riguarda il recettore μ, è stata trovata un'elevata correlazione fra la potenza di un analgesico e la sua affinità di legame per questo recettore. In linea con questa osservazione, si è trovato che nei topi in cui si è avuta una delezione del gene per il recettore μ è presente insensibilità alla morfina e ad altri agonisti del recettore. Anche il naloxone si lega al recettore μ,

B

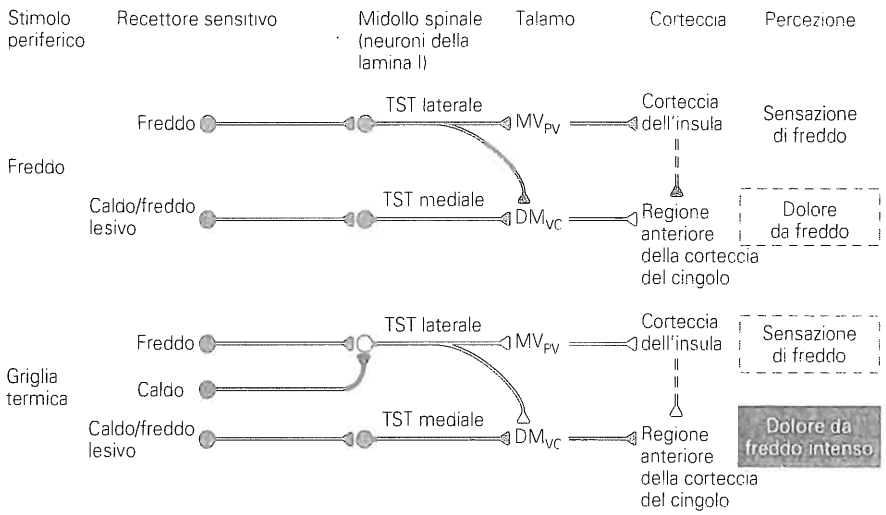


Figura 24.9B Anche se gli stimoli molto freddi possono eccitare i neuroni nocicettivi spinotalamici, è stato ipotizzato che essi non provochino l'insorgenza di dolore perché la loro attività viene soppressa dai neuroni spinotalamici specificamente sensibili al freddo (il cui sito di azione è ancora sconosciuto). La griglia utilizzata come stimolo ha un effetto simile, ma i suoi effetti eccitatori sui neuroni specificamente sensibili al freddo sono meno intensi e, di conseguenza, l'azione di soppressione di questi neuroni sul dolore da freddo intenso è ridotta. Anche la morfina può attivare questo sistema di soppressione del dolore. Il termine "TST mediale" è un termine che indica, dal punto di vista concettuale e non anatomico, le afferenze al talamo mediale relative al test di temperatura cutanea. Al contrario, il termine "TST laterale" designa specificamente il fascio di fibre ascendenti (che prendono origine dalla lamina I) che decorre nella parte intermedia del funicolo laterale ed è diverso dal TST ventrale o anteriore, che si trova invece nel funicolo anteriore. (DM_{VC} = regione ventrocaudale del nucleo dorsomediale; MV_{PV} = regione posteroventrale del nucleo mediale.)

C

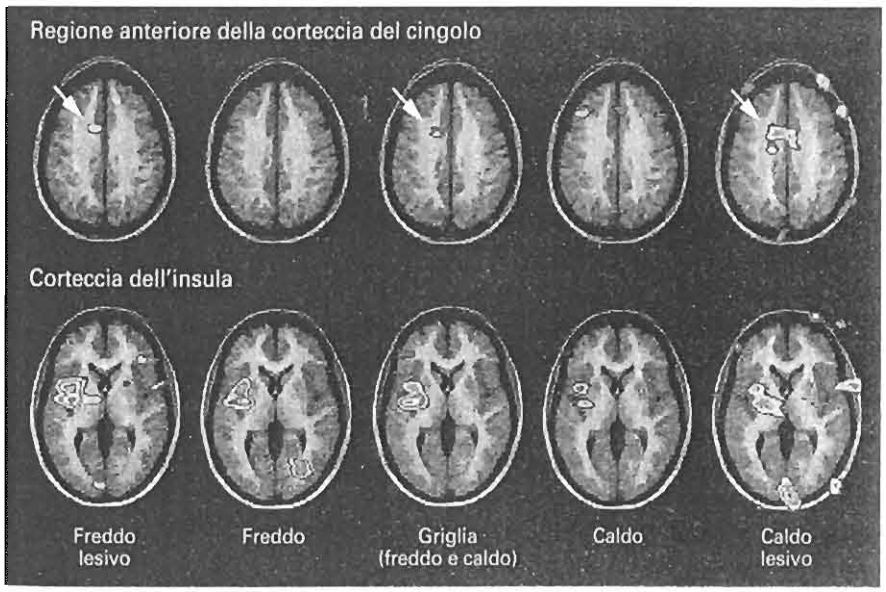


Figura 24.9C Nell'Uomo la regione anteriore della corteccia del cingolo e la corteccia dell'insula vengono attivate in concomitanza di un'intensa sensazione di tipo urente provocata dal contatto della mano con la griglia termica. (Modificata, da Craig e collaboratori, 1994, 1996.)

ma esso antagonizza l'azione della morfina spostandola dal recettore, senza tuttavia essere in grado di attivarlo.

I recettori μ per gli oppioidi sono presenti ad elevata concentrazione nella sostanza grigia periacqueduttale, nella parte ventrale del bulbo e negli strati superficiali del corno dorsale del midollo spinale, che sono tutte regioni importanti per la regolazione del dolore. Tuttavia, questi recettori sono stati trovati, insieme ad altri recettori per gli oppioidi, in molte altre regioni del sistema nervoso centrale e periferico. L'ampia diffusione di questi recettori spiega il fatto che la somministrazione di morfina per via sistemica ha effetti su molti altri processi fisiologici.

La scoperta di recettori endogeni per gli oppioidi nel sistema nervoso centrale ha indotto i ricercatori a chiedersi se esistano anche ligandi endogeni corrispondenti per questi recettori. Finora sono state identificate tre classi di peptidi oppioidi endogeni che interagiscono con i recettori per gli oppiodi: le encefaline, la β-endorfina e le dinorfine (Tabella 24.2). I peptidi oppioidi appartenenti a queste tre classi vengono prodotti a partire da poliproteine precursori di grandi dimensioni codificate da tre diversi geni: il gene della pre-encefalina, il gene della pre-oppiomelanocortina e il gene della pre-dinorfina (Figura 24.12).

Le due encefaline, la leucin-encefalina e la metionin-encefalina, sono due pentapeptidi. La β-endorfina viene

 ISBN 88-408-1256-3

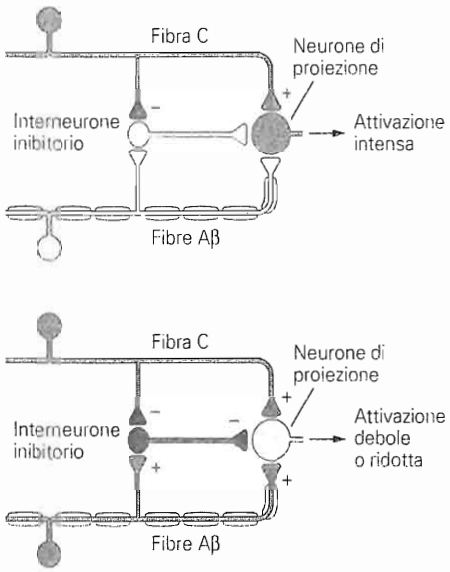


Figura 24.10 La modulazione locale del dolore può essere spiegata dalla teoria del controllo a cancello. Quest'ipotesi è incentrata sulle interazioni fra quattro classi di neuroni a livello del corno dorsale del midollo spinale: (1) afferenze amieliniche nocicettive (fibre C), (2) afferenze mieliniche non nocicettive (fibre Aβ), (3) neuroni di proiezione e (4) interneuroni inibitori. I neuroni di proiezione vengono eccitati sia da neuroni non nocicettivi che da neuroni nocicettivi e l'intensità del dolore dipende dal rapporto fra i segnali convogliati da questi due tipi di neuroni. Gli interneuroni inibitori sono spontaneamente attivi e di norma inibiscono i neuroni di proiezione e quindi riducono l'intensità del dolore. Essi vengono eccitati dalle afferenze mieliniche non nocicettive, mentre vengono inibiti, anche se non direttamente, dai nocicettori amielinici. Quindi, i nocicettori agiscono sia direttamente che indirettamente sui neuroni di proiezione.

prodotta dalla pre-oppiomelanocortina (POMC), che è una poliproteina precursore espressa principalmente a livello della ghiandola pituitaria dalla quale deriva anche l'ormone adrenocorticotropina (ACTH). Sia la β-endorfina che l'ACTH vengono liberati nel flusso ematico in risposta a situazioni di stress. Le dinorfine derivano da una poliproteina prodotta dal gene della *dinorfina*. Nonostante le differenze esistenti nella lunghezza di questi peptidi oppioidi endogeni, ciascuno di essi contiene la stessa sequenza peptidica composta da questi quattro aminoacidi: Tyr-Gly-Gly-Phe (Tabella 24.2). Le encefaline agiscono sia a livello del recettore μ che a livello del recettore δ e la dinorfina è un agonista relativamente selettivo del recettore κ.

I peptidi codificati dai tre geni per gli oppioidi hanno distribuzioni diverse a livello del sistema nervoso centrale, tuttavia i membri di ciascuna di queste famiglie sono localizzati in regioni implicate nell'elaborazione e nella modulazione della nocicezione. Corpi cellulari e terminazioni assoniche contenenti encefalina e dinorfina sono stati trovati nella sostanza grigia periacqueduttale, nella regione rostro-ventrale del bulbo e nel corno dorsale del midollo spinale, soprattutto nelle lamine I e II. La β-endorfina è stata trovata principalmente nei neuroni dell'ipotalamo che inviano proiezioni alla sostanza grigia periacqueduttale e ai nuclei noradrenergici del tronco dell'encefalo.

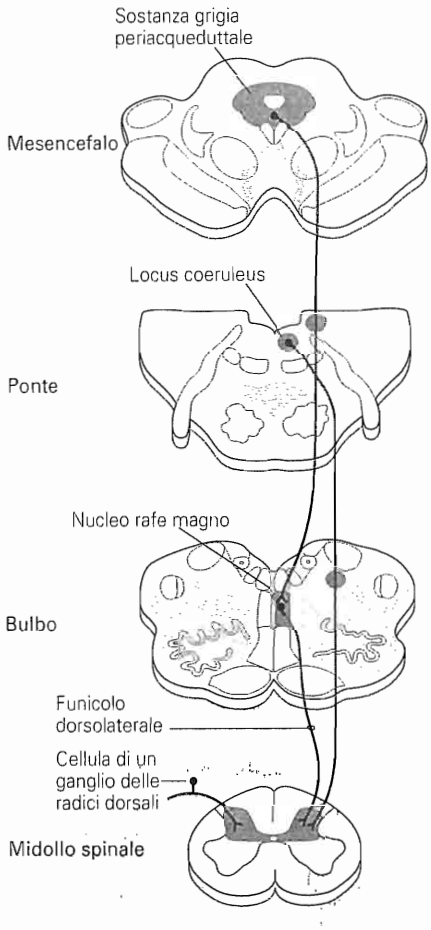


Figura 24.11 Controllo dei neuroni di ritrasmissione nocicettivi del midollo spinale ad opera di una via discendente. Questa via ha origine a livello della sostanza grigia periacqueduttale del mesencefalo e proietta al nucleo rafe magno e ad altri nuclei serotoninergici (non riportati in figura), le cui proiezioni, al loro volta, si portano a livello del corno dorsale del midollo spinale decorrendo nel funicolo dorsolaterale. Altre proiezioni al midollo spinale si originano da gruppi cellulari noradrenergici del ponte e del bulbo e dal nucleo paragigantocellulare, che riceve anch'esso afferenze dalla sostanza grigia periacqueduttale. A livello del midollo spinale queste proiezioni discendenti inibiscono i neuroni di proiezione nocicettivi sia direttamente che per il tramite di interneuroni delle lamine superficiali del corno dorsale (v. Figura 24.10).

Tabella 24.2. Sequenze aminoacidiche di peptidi oppioidi endogeni[1]

Nome	Sequenza aminoacidica[2]
Leucin-encefalina	*Tyr-Gly-Gly-Phe*-Leu-OH
Metionin-encefalina	*Tyr-Gly-Gly-Phe*-Met-OH
β-Endorfina	*Tyr-Gly-Gly-Phe*-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Val-Lys-Asn-Ala-His-Lys-Gly-Gln-OH
Dinorfina	*Tyr-Gly-Gly-Phe*-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln-OH
α-Neoendorfina	*Tyr-Gly-Gly-Phe*-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys-OH

1. Da Fields, 1987.
2. La sequenza aminoacidica in corsivo è essenziale per la loro azione a livello dei recettori per gli oppioidi.

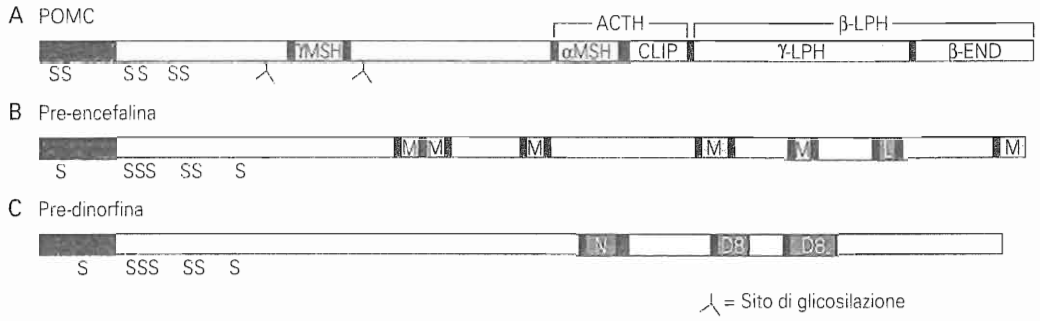


Figura 24.12 Le tre famiglie di peptidi oppioidi endogeni finora identificate derivano da tre grandi poliproteine precursori. Ciascuna delle molecole precursori dà origine a parecchi frammenti peptidici biologicamente attivi, dei quali all'incirca la metà è riportata nella figura. (Da Fields, 1987.)
A. La pre-oppiomelanocortina (POMC) deve il suo nome al fatto che da essa si originano β-endorfina, ormone melanocita-stimolante (MSH), ormone adrenocorticotropo (ACTH) e peptide del lobo intermedio simile alla corticotropina (CLIP).
B. La pre-encefalina dà origine a varie molecole di met-encefalina (M), ad una molecola di leu-encefalina (L), a varie encefaline a catena lunga, come la ME-Arg-Gly-Leu, la ME-Arg-Phe e ai peptidi E, F e B. Il peptide E viene ulteriormente scisso e dà origine ad una famiglia di encefaline a catena lunga che sono i frammenti a più potente azione analgesica derivati dalla pre-encefalina.
C. La pre-dinorfina dà origine alla dinorfina (D8), che contiene sequenze LE, e alla neo-endorfina (N).

Oltre ai tre classici recettori per gli oppioidi (i recettori μ, δ e κ) è stato identificato anche un nuovo recettore simile a quelli per gli oppioidi. Il ligando endogeno di questo recettore è un peptite composto da 17 aminoacidi detto orfanina FQ o nocicettina (OFQ/N1-17), che assomiglia alla dinorfina. Il recettore per la OFQ/N1-17 viene espresso in molte regioni del sistema nervoso centrale e questo peptide sembra implicato nella regolazione della nocicezione e in molte altre funzioni fisiologiche e comportamentali.

Il controllo del dolore da parte della morfina comporta l'attivazione dei recettori per gli oppioidi

I recettori per gli oppioidi si trovano anche in regioni del sistema nervoso centrale diverse da quelle che sono implicate nella mediazione del dolore e perciò molti degli effetti collaterali che si osservano quando gli oppioidi vengono utilizzati come narcotici sono dovuti all'ampia distribuzione di questi recettori. Per esempio, questi recettori si trovano nella muscolatura dell'intestino e dello sfintere anale e perciò la loro presenza spiega la comparsa di stipsi come effetto collaterale dell'azione degli oppioidi. La presenza di questi recettori nelle cellule del nucleo del tratto solitario del tronco dell'encefalo spiega la comparsa di depressione respiratoria e di modificazioni cardiovascolari.

Per minimizzare gli effetti collaterali della sua somministrazione sistemica, la morfina viene ora somministrata anche localmente a livello del midollo spinale. Nel midollo spinale la concentrazione dei recettori per gli oppioidi è molto elevata e la somministrazione di morfina inibisce la scarica dei neuroni del corno dorsale che rispondono a stimoli nocicettivi. Di fatto, l'iniezione, per via intratecale o epidurale, di morfina nel liquido cerebrospinale dello spazio subaracnoideo del midollo spinale produce una analgesia profonda e prolungata. Queste vie di somministrazione vengono ora comunemente utilizzate nel trattamento del dolore postoperatorio, del tipo di quello che a volte compare dopo un taglio cesareo. Oltre alla sua azione prolungata, l'analgesia prodotta mediante somministrazione intratecale di oppioidi presenta effetti collaterali minimi perché l'anestetico non diffonde in regioni lontane dalla sede di iniezione. L'infusione continua di morfina nel midollo spinale è stata utilizzata anche nel trattamento del dolore provocato da tumori.

Attraverso quali meccanismi la somministrazione intraspinale di morfina produce i suoi profondi effetti analgesici? La morfina agisce mimando l'azione degli oppioidi endogeni presenti in questa regione. Negli strati superficiali del corno dorsale si trova infatti una gran quantità di interneuroni che contengono encefalina e dinorfina e le terminazioni di questi neuroni sono situate in vicinanza delle sinapsi interposte fra fibre afferenti nocicettive e neuroni di proiezione (Figura 24.13A). Nelle terminazioni delle fibre afferenti nocicettive e nei dendriti dei neuroni postsinaptici del corno dorsale sono presenti recettori per gli oppioidi appartenenti a tutte e tre le classi.

Oppioidi come la morfina e i peptidi oppioidi modulano la trasmissione dei segnali nocicettivi mediante due meccanismi inibitori: un'inibizione postsinaptica, dovuta in parte ad un aumento della conduttanza al K^+, e un'inibizione presinaptica della liberazione di glutammato, sostanza P ed altri neurotrasmettitori dalle terminazioni dei neuroni sensitivi. La riduzione della liberazione di neurotrasmettitori da parte delle fibre afferenti primarie causata dagli oppioidi avviene attraverso un meccanismo indiretto, per riduzione dell'ingresso di Ca^{2+} nelle terminazioni sensitive (prodotta dall'aumento della conduttanza al K^+), o tramite un meccanismo diretto, per riduzione della conduttanza al Ca^{2+} (Figura 24.13B).

I recettori per gli oppioidi non si trovano solo nelle terminazioni centrali delle fibre afferenti primarie, ma anche

 ISBN 88-408-1256-3

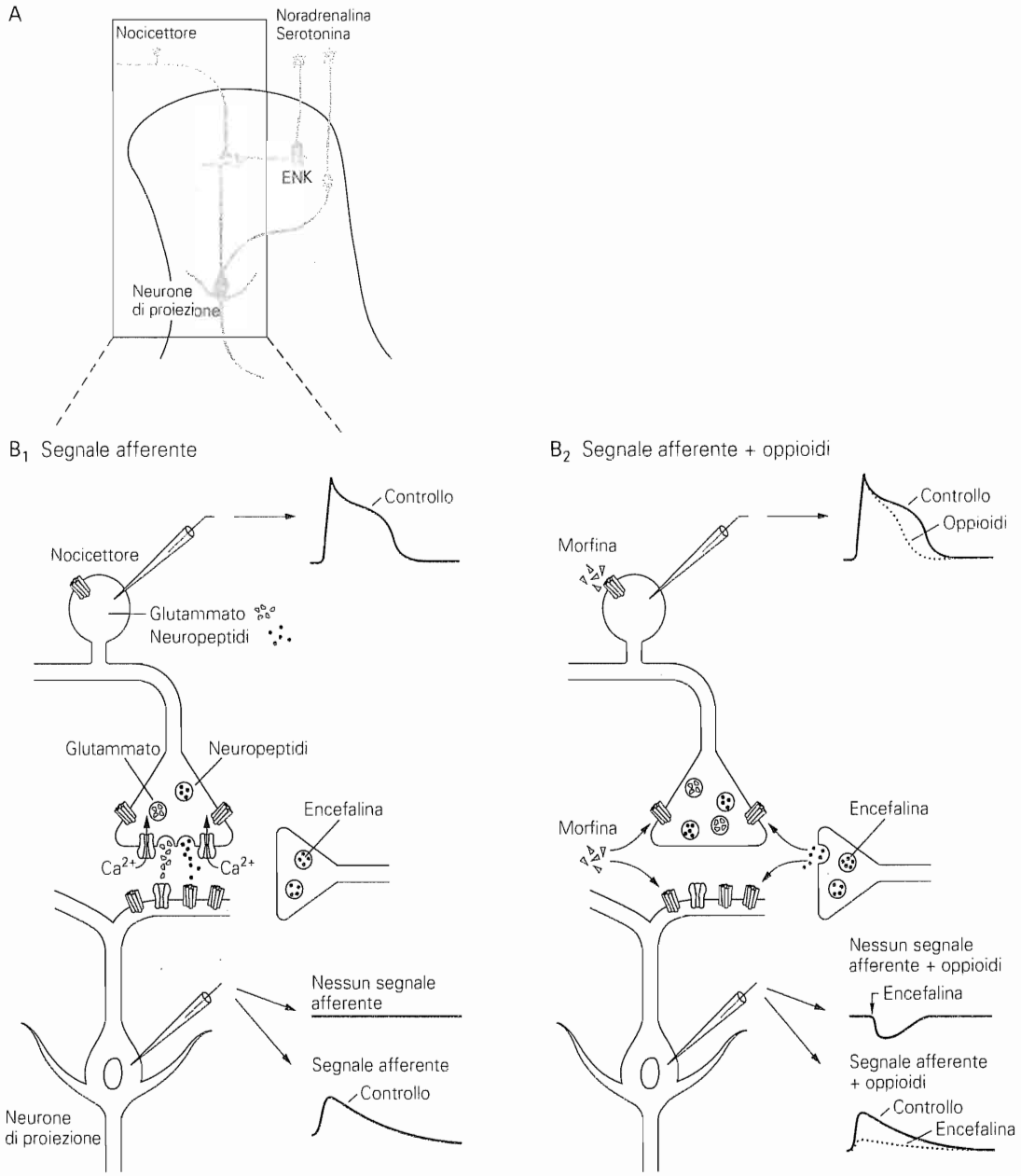


Figura 24.13 Gli interneuroni che formano circuiti locali nelle lamine superficiali del corno dorsale del midollo spinale integrano i segnali trasmessi dalle vie discendenti ed afferenti.
A. Ipotetiche interazioni tra fibre afferenti nocicettive, interneuroni locali e neuroni discendenti a livello del corno dorsale del midollo spinale. Le fibre afferenti nocicettive terminano sui neuroni di proiezione di secondo ordine che proiettano al tratto spinotalamico. Gli interneuroni locali contenenti encefalina (ENK) esercitano azioni inibitorie, sia con meccanismo presinaptico che con meccanismo postsinaptico, a livello di queste sinapsi. I neuroni serotoninergici e noradrenergici del tronco dell'encefalo attivano interneuroni locali oppioidi, e quindi inibiscono anch'essi l'attività dei neuroni spinotalamici.
B. 1. L'attivazione dei nocicettori provoca la liberazione di glutammato e di neuropeptidi dalle terminazioni sensitive delle lamine superficiali del corno dorsale e quindi determina la depolarizzazione e l'attivazione dei neuroni di proiezione. 2. Gli oppioidi provocano una diminuzione della durata del potenziale d'azione del nocicettore, probabilmente riducendo l'ingresso di Ca^{2+} e, di conseguenza, diminuiscono la liberazione di neurotrasmettitore dalle terminazioni delle fibre afferenti primarie. Inoltre, gli oppioidi iperpolarizzano la membrana dei neuroni del corno dorsale attivando una conduttanza K^+. La stimolazione del nocicettore di norma provoca l'insorgenza di un potenziale postsinaptico eccitatorio rapido a livello del neurone del corno dorsale; gli oppioidi diminuiscono anche l'ampiezza di tale potenziale postsinaptico.

nelle terminazioni periferiche della cute, delle articolazioni e dei muscoli. Per esempio, dopo un intervento chirurgico in artroscopia, il dolore può essere alleviato mediante iniezione locale di morfina all'interno dell'articolazione a dosi che risultano inefficaci quando vengono somministrate per via sistemica. La somministrazione periferica può ridurre in maniera significativa gli effetti collaterali. Non è stata ancora identificata con certezza da quale fonte vengano liberati gli oppioidi endogeni che di norma attivano le terminazioni sensitive periferiche. Sono state ipotizzate due fonti: le cellule cromaffini della midollare del surrene e cellule del sistema immunitario che, a seguito di processi infiammatori, migrano verso la sede delle lesioni, dove sono in grado di sintetizzare oppioidi endogeni.

La tolleranza e l'assuefazione agli oppioidi sono fenomeni diversi

Come vedremo nel Capitolo 51, l'uso prolungato di morfina pone due importanti problemi: la tolleranza e l'assuefazione. L'uso continuativo di morfina per alleviare il dolore può provocare nei pazienti lo sviluppo di una resistenza agli effetti del farmaco, per cui sono necessarie dosi progressivamente crescenti per poter ottenere lo stesso effetto analgesico. Questa tolleranza così acquisita è diversa dall'assuefazione, che è un assillante desiderio di natura psicologica del tutto diverso dalla tolleranza. Tale assuefazione psicologica non si verifica quasi mai quando la morfina viene utilizzata nel trattamento del dolore cronico, sempre che il paziente non abbia fatto in precedenza uso di oppioidi.

Non si conoscono ancora con certezza i meccanismi che stanno alla base della tolleranza. È stato ipotizzato che la tolleranza derivi da un disaccoppiamento del recettore per gli oppioidi dalla proteina G cui è associato. Tuttavia, il naloxone, che si lega al recettore per gli oppioidi, può accelerare la comparsa dei sintomi dell'astinenza verso il farmaco nei soggetti che presentano tolleranza. Questa osservazione suggerisce che i recettori per gli oppioidi continuano a funzionare nelle condizioni in cui è presente tolleranza, altrimenti il naloxone, che è una sostanza priva di attività intrinseca, non dovrebbe avere alcun effetto. Perciò, la tolleranza potrebbe dipendere da una risposta compensatoria che si oppone agli effetti degli oppioidi e riporta il sistema al suo stato normale. Quando gli oppioidi non vengono più assunti, o quando viene somministrato naloxone in modo tale da bloccare il sito di legame con gli oppioidi, si creano le condizioni per la comparsa della risposta compensatoria e si manifestano i sintomi dell'astinenza.

Lo stress induce analgesia sia per il tramite di meccanismi mediati dagli oppioidi che mediante meccanismi di altra natura

In condizioni di stress o di adattamento a condizioni ambientali estreme, le normali reazioni al dolore, quali i riflessi di retrazione, le reazioni di fuga, l'immobilità ed altre forme del comportamento di difesa, possono essere svantaggiose. In presenza di una situazione stressante queste reazioni al dolore possono essere utilmente soppresse per favorire forme di comportamento più vantaggiose. Per esempio, quando un animale da laboratorio è esposto ad un improvviso ed intenso stimolo nocivo al quale non può sottrarsi, come uno stimolo elettrico applicato al piede, la sua sensibilità ad altri stimoli dolorosi si riduce. La durata di questa analgesia indotta da stress può essere dell'ordine di minuti od ore, a seconda dello stimolo impiegato e della sua intensità.

A sostegno di questa ipotesi stanno ora i risultati di esperimenti che hanno dimostrato che lo stress può provocare sia forme di analgesia indotte dagli oppioidi che altre forme indipendenti da questi. Alcuni esempi di analgesia indotta da stress dimostrano che in alcuni casi l'analgesia è bloccata dall'azione del naloxone sui recettori per gli oppioidi, mentre in altri casi non lo è. Il naloxone di per sé non provoca dolore, ma può aumentare in maniera significativa la percezione dell'intensità del dolore cronico di origine iatrogena, come avviene, per esempio, in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici di avulsione dentaria.

Osservazioni frammentarie inducono a ritenere che l'analgesia indotta da stress sia presente anche nell'Uomo. Soldati feriti in battaglia o atleti che si sono prodotti lesioni nel corso di esibizioni sportive riferiscono di non aver provato dolore. A questo proposito, un secolo fa David Livingstone, il missionario scozzese esploratore dell'Africa, raccontò un episodio particolarmente significativo che gli era accaduto. Nel suo primo viaggio alla ricerca delle sorgenti del Nilo, Livingstone fu attaccato da un leone che gli schiacciò una spalla.

> Udii un urlo. Feci un balzo e, guardandomi attorno, vidi il leone proprio mentre mi saltava addosso. Ero su una piccola elevazione del terreno; nel saltare, il leone mi afferrò una spalla e cademmo a terra insieme. Ringhiandomi orribilmente nell'orecchio, il leone mi scrollò come fa un terrier con un ratto. Lo shock produsse in me uno stupore simile a quello che sembra provare il topo dopo il primo colpo del gatto. Il colpo determinò in me una sorta di smarrimento in cui non c'era senso di dolore o di terrore, sebbene fossi del tutto cosciente di ciò che stava accadendo. Era come ciò che descrivono i pazienti sotto l'influenza iniziale del cloroformio, cioè che vedono tutta l'operazione ma non sentono il bisturi... L'urto annientò la paura e non provai alcun senso di orrore nel guardare la belva. Questa singolare condizione probabilmente si produce in tutti gli animali uccisi dai carnivori; e se è così, è un misericordioso dono del nostro benevolo Creatore per attenuare il dolore della morte.
>
> (David Livingstone, *Missionary Travels*, 1857)

Una visione d'insieme

Il dolore è un tipo di percezione complessa. Esso è influenzato dallo stato emozionale e dalle condizioni ambientali in misura molto maggiore di quanto non accada alle altre modalità sensitive. Poiché dipende tanto dall'esperienza, e quindi è diverso da persona a persona, il dolore costituisce un problema clinico di difficile soluzione. Anche se le attuali conoscenze sui circuiti che mediano il dolore sono ancora frammentarie, alcuni recenti progressi delle nostre conoscenze sui meccanismi fisiologici di base del dolore hanno suggerito l'introduzione di alcuni indirizzi terapeutici che si sono rivelati efficaci per combattere il dolore.

Innanzitutto, la scoperta che il rapporto tra l'attività delle fibre di piccolo diametro e quella delle fibre di grande diametro è importante per la trasmissione del do-

 ISBN 88-408-1256-3

lore ha condotto all'utilizzazione della stimolazione elettrica delle colonne dorsali e dei nervi periferici per via transcutanea per alleviare certe forme di dolore di origine periferica. In secondo luogo, l'osservazione sperimentale che la stimolazione di particolari siti del tronco dell'encefalo provoca una profonda analgesia ha aperto una strada che potrà condurre alla scoperta di nuove modalità di controllo del dolore mediante l'attivazione dei sistemi di modulazione endogena del dolore. In terzo luogo, la scoperta che l'applicazione di oppioidi a livello del midollo spinale ha profondi effetti analgesici ha condotto all'impiego della somministrazione intratecale ed epidurale di oppioidi per il trattamento di certe forme patologiche di dolore. Infine, lo sviluppo delle conoscenze sui sistemi di neurotrasmettitori presenti nei circuiti di controllo endogeno del dolore dovrebbe permettere di porre su una base più razionale le terapie farmacologiche di numerose sindromi dolorose.

Allan I. Basbaum
Thomas M. Jessell

LETTURE SCELTE

Akil H, Watson SJ, Young E, Lewis ME, Khachaturian H, Walker JM. 1984. Endogenous opioids: biology and function. Annu Rev Neurosci 7:223–255.

Basbaum AI. 1995. Unlocking pain's secrets. In: *Encyclopedia Britannica. Medical Health Annual*, pp. 74–95. Chicago: Encyclopedia Britannica.

Basbaum AI, Besson JM (eds). 1991. *Towards a New Pharmacotherapy of Pain*, pp. 1–457. New York: Wiley.

Basbaum AI, Fields HL. 1984. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. Annu Rev Neurosci 7:309–338.

Bonica JJ. 1990. *The Management of Pain*, 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger.

Bromage PR. 1985. Clinical aspects of intrathecal and epidural opiates. In: HL Fields, R Dubner, F Cervero (eds), *Advances in Pain Research and Therapy*, 9:733–748. New York: Raven.

Campbell JN, Raja SN, Cohen RH, Manning DC, Khan AA, Mayer RA. 1989. Peripheral neural mechanisms of nociception. In: PD Wall, R Melzack (eds), *Textbook of Pain*, 2nd ed., pp. 22–45. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Casey KL. 1992. 1991 Bonica lecture. Central pain syndromes: current views on pathophysiology, diagnosis, and treatment. Reg Anesth 17:59–68.

Darland T, Heinricher MM, Grandy DK. 1988. Orphanin FQ/nociceptin: a role in pain and analgesia, but so much more. Trends Neurosci 21:215–221.

Dubner R, Bennett GJ. 1983. Spinal and trigeminal mechanisms of nociception. Annu Rev Neurosci 6:381–418.

Fields HL. 1987. *Pain*. New York: McGraw-Hill.

Fields HL, Liebeskind JC (eds). 1994. *Pharmacological Approaches to the Treatment of Chronic Pain: New Concepts and Critical Issues. The Bristol-Myers Squibb Symposium on Pain Research*. Seattle: IASP Press.

Kelly D (ed). 1986. Stress-induced analgesia. Ann NY Acad Sci 467:1–449.

Levine JD, Fields HL, Basbaum A. 1993. Peptides and the primary afferent nociceptor. J Neurosci 13:2273–2286.

Light AR, Perl ER. 1984. Peripheral sensory systems. In: PJ Dyck, PK Thomas, EH Lambert, R Bunge (eds). *Peripheral Neuropathy*, 2nd ed., 1:210–230. Philadelphia: Saunders.

Melzack R, Wall PD. 1965. Pain mechanisms: a new theory. Science 150:971–979.

Melzack R, Wall PD. 1983. *The Challenge of Pain*. New York: Basic Books.

Price DD. 1988. Psychological and neural mechanisms of pain. New York: Raven.

Terman GW, Shavit Y, Lewis JW, Cannon JT, Liebeskind JC. 1984. Intrinsic mechanisms of pain inhibition: activation by stress. Science 226:1270–1277.

Wall PD, Melzack R (eds). 1994. *Textbook of Pain*, 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Wilcox GL. 1991. Excitatory neurotransmitters and pain. In: MR Bond, JE Charlton, CJ Woolf (eds). *Proceedings of the 6th World Congress on Pain*. New York: Elsevier.

Willis WD (ed). 1992. *Hyperalgesia and Allodynia. The Bristol-Myers Squibb Symposium on Pain Research*. New York: Raven.

Willis WD Jr. 1985. *The Pain System: The Neural Basis of Nociceptive Transmission in the Mammalian Nervous System*. Basel: Karger.

Yaksh TL, Noueihed R. 1985. The physiology and pharmacology of spinal opiates. Annu Rev Pharmacol Toxicol 25:433–462.

BIBLIOGRAFIA

Akil H, Mayer DJ, Liebeskind JC. 1976. Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. Science 191:961–962.

Baumann TK, Simone DA, Shain CN, LaMotte RH. 1991. Neurogenic hyperalgesia: the search for the primary cutaneous afferent fibers that contribute to capsaicin-induced pain and hyperalgesia. J Neurophysiol 66(1):212–227.

Brown JL, Liu H, Maggio JE, Vigna SR, Mantyh PW, Basbaum AI. 1995. Morphological characterization of substance P receptor immunoreactive neurons in the rat spinal cord and trigeminal nucleus caudalis. J Comp Neurol 356:327–344.

Cao YQ, Mantyh PW, Carlson EJ, Gillespie AM, Epstein CJ, Basbaum AI. 1998. Primary afferent tachykinins are required to experience moderate to intense pain. Nature 392:390–394.

Carlen PL, Wall PD, Nadvorna H, Steinbach R. 1978. Phantom limbs and related phenomena in recent traumatic amputations. Neurology 28:211–217.

Cassinari V, Pagni CA. 1969. *Central Pain: A Neurosurgical Survey*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. 1997. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 389:816–824.

Cervero F, Iggo A. 1980. The substantia gelatinosa of the spinal cord. A critical review. Brain 103:717–772.

Christensen BN, Perl ER. 1970. Spinal neurons specifically excited by noxious or thermal stimuli: marginal zone of the dorsal horn. J Neurophysiol 33:293–307.

Craig AD, Bushnell MC. 1994. The thermal grill illusion: unmasking the burn of cold pain. Science 265:252–255.

Craig AD, Bushnell MC, Zhang ET, Blomqvist A. 1994. A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. Nature 372:770–773.

Craig AD, Reiman EM, Evans A, Bushnell MC. 1996. Functional imaging of an illusion of pain. Nature 384:258–260.

De Biasi S, Rustioni A. 1988. Glutamate and substance P coexist in primary afferent terminals in the superficial laminae of spinal cord. Proc Natl Acad Sci U S A 85:7820–7824.

Dejerine J, Roussy G. 1906. Le syndrome thalamique. Rev Neurol 14:521–532.

Dickenson AH. 1990. A cure for wind up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics. Trends Pharmacol Sci 11:307–309.

Dubner R, Ruda MA. 1992. Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. Trends Neurosci 15:96–103.

Hökfelt T, Zhang X, Wiesenfeld-Hallin Z. 1994. Messenger plasticity in primary sensory neurons following axotomy and its functional implications. Trends Neurosci 17:22–30.

Hosobuchi Y. 1986. Subcortical electrical stimulation for control of intractable pain in humans: report of 122 cases 1970–1984. J Neurosurg 64:543–553.

Koltzenburg M, McMahon SB. 1991. The enigmatic role of the sympathetic nervous system in chronic pain. Trends Pharmacol Sci 12:399–402.

La Motte RH. 1984. Can the sensitization of nociceptors account for hyperalgesia after skin injury? Human Neurobiol 3:47–52.

Lembeck F, Gamse R. 1982. Substance P in peripheral sensory processes. CIBA Found Symp 91:35–54.

Livingstone D. [1857] 1972. *Missionary Travels and Researches in South Africa.* Freeport, NY: Books for Libraries.

Mansour A, Watson SJ, Akil H. 1995. Opioid receptors: past, present and future. Trends Neurosci 18:69–70.

Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, Valverde O, Slowe S, Kitchen I, Befort K, Dierich A, Le Meur M, Dollé P, Tzavara E, Hanoune J, Roques BP, Kieffer BL. 1996. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ-opioid-receptor gene. Nature 383:819–823.

McLachlan EM, Jäng W, Devor M, Michaelis M. 1993. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. Nature 363:543–546.

McMahon SB, Koltzenburg M. 1990. Novel classes of nociceptors: beyond Sherrington. Trends Neurosci 13:199–201.

McMahon SB, Lewin GR, Wall PD. 1993. Central hyperexcitability triggered by noxious inputs. Curr Opin Neurobiol 3:602–610.

Milne RJ, Foreman RD, Giesler GJ Jr, Willis WD. 1981. Convergence of cutaneous and pelvic visceral nociceptive inputs onto primate spinothalamic neurons. Pain 11:163–183.

Mogil JS, Sternberg WF, Marek P, Sadowski B, Belknap JK, Liebeskind JC. 1996. The genetics of pain and pain inhibition. Proc Natl Acad Sci U S A 93:3048–3055.

Morgan MM, Heinricher MM, Fields HL. 1992. Circuitry linking opioid-sensitive nociceptive modulatory systems in periaqueductal gray and spinal cord with rostral ventromedial medulla. Neuroscience 47:863–871.

Nashold BS Jr, Ostdahl RH. 1979. Dorsal root entry zone lesions for pain relief. J Neurosurg 51:59–69.

Noordenbos W, Wall PD. 1976. Diverse sensory functions with an almost totally divided spinal cord. A case of spinal cord transection with preservation of part of one anterolateral quadrant. Pain 2:185–195.

Raja SN, Campbell JN, Meyer RA. 1984. Evidence for different mechanisms of primary and secondary hyperalgesia following heat injury to the glabrous skin. Brain 107: 1791–1188.

Roberts WJ. 1986. A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains. Pain 24:297–311.

Ruda MA, Bennett GJ, Dubner R. 1986. Neurochemistry and neural circuitry in the dorsal horn. Prog Brain Res 66: 219–268.

Talbot JD, Marrett S, Evans AC, Meyer E, Bushnell MC, Duncan GH. 1991. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. Science 251:1355–1358.

Teodori U, Galletti R. 1962. *Il Dolore nelle Affezioni degli Organi Interni del Torace.* Rome: Pozzi.

Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, Raumann BE, Basbaum AL, Julius D. 1988. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. Neuron 21:531–543.

White JC, Sweet WH. 1969. *Pain and the Neurosurgeon: A Forty-Year Experience.* Springfield, IL: Thomas.

Willis WD Jr. 1995. Neurobiology: cold, pain and the brain. Nature 373:19–20.

Woolf CJ. 1983. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. Nature 306:686–688.

Yaksh TL, Rudy TA. 1976. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. Science 192:1357–1358.

Come il cervello costruisce l'immagine visiva

- **La percezione visiva è un processo creativo**
- **L'informazione visiva viene analizzata da molte aree corticali**
- **Le diverse aree corticali forniscono un contributo diverso all'analisi del movimento, del senso della profondità, delle forme e dei colori**
- **L'informazione visiva viene convogliata, dalla retina alle aree corticali parietali e temporali, da un gruppo di vie disposte in parallelo**
- **La coordinazione delle diverse vie visive è facilitata dal processo dell'attenzione visiva**
- **L'analisi dell'attenzione visiva fornisce importanti elementi di valutazione che ci permettono di capire come si formi in noi la consapevolezza del mondo esterno**
- **Una visione d'insieme**

Il fatto di vedere è per noi cosa così naturale che è necessario fare uno sforzo di immaginazione per renderci conto che vi possano essere connessi dei problemi ancora insoluti. Ma soffermiamoci un momento a pensare. I nostri occhi ricevono vaghe immagini delle cose, rovesciate e distorte, e il risultato è che noi vediamo il mondo che ci circonda pieno di oggetti solidi e ben distinti gli uni dagli altri. Riusciamo a creare un mondo di cose dagli stimoli elementari che colpiscono la retina e questo è poco meno che un miracolo.

Richard L. Gregory, *Eye and Brain*, 1966

La maggior parte delle idee che ci facciamo sul mondo esterno ed i nostri ricordi sono basati sulla vista. Ciò non ostante i meccanismi che stanno alla base della visione non sono immediatamente evidenti né a tutti noi che percepiamo immagini visive in continuazione, né agli studiosi dei processi percettivi. In che modo vediamo un'immagine? Cosa ci mette in grado di percepire che qualche cosa si muove nello spazio intorno a noi? Come distinguiamo i colori? Gli studi sull'intelligenza artificiale e le analisi sui meccanismi impiegati dai computer per il riconoscimento delle forme hanno permesso di arrivare alla conclusione che il sistema nervoso riconosce il movimento, le forme, la profondità di campo e i colori impiegando sistemi di analisi che nessun computer oggi esistente è in grado di simulare. La semplice osservazione del mondo esterno, il riconoscimento di un viso o di un paesaggio comportano una capacità di analisi molto maggiore di quella necessaria per risolvere problemi di logica o per giocare a scacchi.

Come si effettuano analisi di tale portata? Questo problema, al quale sono dedicati questo capitolo ed i quattro successivi, sembra tanto più irto di difficoltà in quanto oggi sappiamo che le informazioni nervose in rapporto alle forme, al movimento ed ai colori non vengono analizzate attraverso un flusso di analisi effettuate in successione da un'unica via nervosa organizzata gerarchicamente, ma da almeno due (e probabilmente più) vie poste in parallelo aventi diversi livelli d'interazione reciproca.

A sua volta, l'esistenza di più vie d'analisi poste in parallelo fa sorgere un altro problema di cui abbiamo già fatto cenno, vale a dire il problema del collegamento. In che modo l'informazione visiva che viene analizzata separatamente in vie diverse si ricompone in un'immagine visiva coerente? Nel trattare il problema del collegamento nel sistema visivo ci imbatteremo in uno dei nodi fondamentali della percezione cosciente: con che meccanismi il cervello estrae una percezione unitaria del mondo che ci circonda a partire dalle singole informazioni di natura sensoriale? E ancora, in che modo questa rappresentazione del mondo emerge a livello di consapevolezza?

La percezione visiva è un processo creativo

Fino a poco tempo fa i meccanismi della percezione visiva venivano considerati analoghi a quelli di una macchina fotografica. Infatti, il cristallino, analogamente a quanto fa l'obiettivo della macchina fotografica, proietta sulla retina un'immagine invertita. L'analogia, tuttavia, si fer-

ma qui in quanto non rende ragione di ciò che fanno realmente i processi visivi: creare una rappresentazione tridimensionale del mondo esterno ben diversa dalle immagini a due dimensioni che vengono proiettate sulla retina. Il paragone, inoltre, non riflette in alcun modo la funzione cognitiva del sistema visivo che, per esempio, ci mette in grado di percepire un oggetto come identico, anche se la sua immagine retinica varia notevolmente a seconda delle diverse condizioni visive con cui ci viene presentato.

Se ci muoviamo, o se cambiano le condizioni ambientali di illuminazione, cambiano anche le dimensioni, la forma e la luminosità delle immagini proiettate sulla retina. Nonostante ciò, nella maggior parte dei casi, la nostra percezione degli oggetti non cambia. Se un amico ci viene incontro, la nostra percezione è che egli si avvicini e non che stia diventando più grande, anche se, in realtà, la sua immagine retinica si ingrandisce davvero. Quando ci spostiamo da un giardino pieno di luce per entrare in una camera poco illuminata, l'intensità della luce che colpisce la retina può variare anche di migliaia di volte. Eppure sia nel giardino in pieno sole che nella camera poco illuminata una camicia bianca ci appare bianca e rossa una cravatta rossa. La capacità di mantenere invariata la percezione delle dimensioni e dei colori è una caratteristica che illustra bene quanto di eccezionale vi sia nel nostro sistema visivo. Esso non si limita a registrare passivamente le proprietà delle immagini, come fa la macchina fotografica. Il sistema visivo, al contrario, trasforma stimoli luminosi transitori che vanno a cadere sulla retina nella rappresentazione coerente e stabile di un mondo tridimensionale.

Di quanto questa capacità di trasformazione delle percezioni visive sia creativa e non passiva ci si è resi pienamente conto solo recentemente. Come abbiamo visto nella parte introduttiva del Capitolo 21, fino a poco tempo fa il nostro modo di considerare la percezione sensoriale era profondamente influenzato dal pensiero degli empiristi inglesi del diciassettesimo e diciottesimo secolo e, in particolare, da quello di John Locke e George Berkeley, che consideravano la percezione come un processo di semplice sintesi additiva delle singole sensazioni elementari. La concezione moderna che la percezione abbia un carattere unitario e non frammentario, che essa comporti processi attivi e creativi che vanno molto al di là della semplice acquisizione delle informazioni fornite dalla retina, venne proposta per la prima volta, all'inizio del ventesimo secolo, dagli psicologi tedeschi Max Wertheimer, Kurt Koffka e Wolfgang Köhler, che furono i fondatori di quella corrente di pensiero che fu in seguito denominata psicologia della Gestalt.

Il termine tedesco di *Gestalt* significa struttura o forma. L'idea che sta alla base della teoria della Gestalt è che ciò che vediamo non rifletta soltanto le proprietà degli oggetti ma anche, e soprattutto, le modalità con cui le sensazioni vengono organizzate nel sistema nervoso. Gli psicologi della Gestalt ritenevano che il cervello creasse

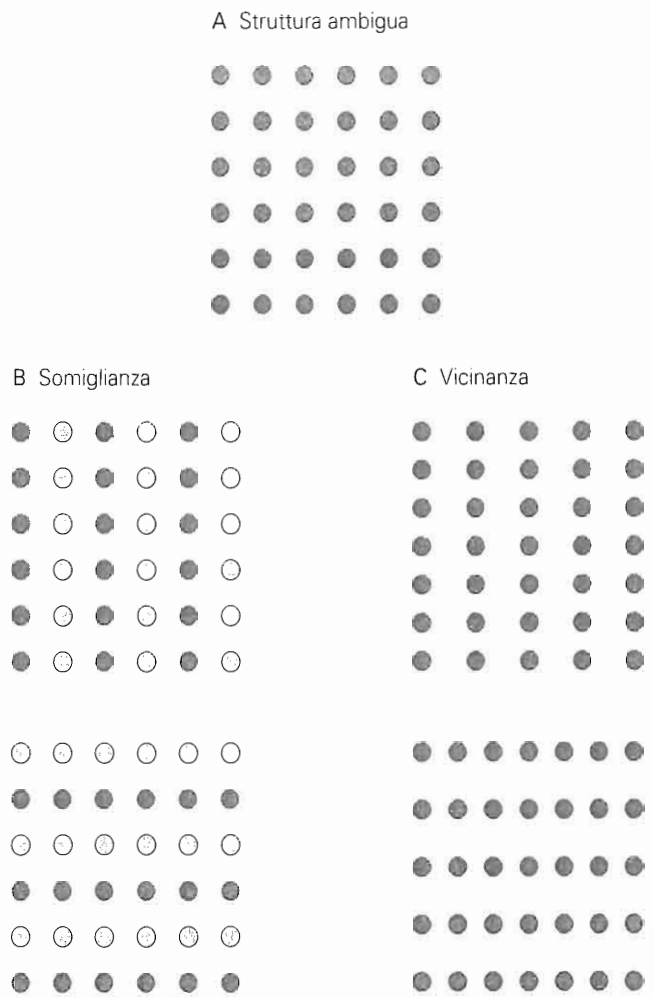


Figura 25.1 Riconoscimento di strutture. La disposizione di punti identici in A è ambigua e può essere vista, alternativamente, come una struttura a righe o a colonne. Al contrario, le due figure rappresentate in basso non sono ambigue perché vi si aggiungono altri elementi di discriminazione. In B le tonalità dei diversi punti creano una forte impressione che i punti siano disposti in colonne verticali o righe orizzontali, mentre in C è la vicinanza dei punti che determina l'impressione di una struttura di elementi verticali o orizzontali. (Da Gleitman, 1986.)

esperienze tridimensionali a partire da immagini a due dimensioni, organizzando le sensazioni in strutture stabili (una Gestalt, appunto) che si mantengono costanti a dispetto della variabilità delle informazioni ricevute. Il sistema visivo, ad esempio, realizza questa organizzazione analizzando l'informazione sensoriale relativa alle forme, al colore, alla distanza e al movimento degli oggetti, secondo criteri di valutazione inerenti al sistema nervoso stesso. In altre parole, il sistema nervoso fa alcune assunzioni a proposito di ciò che dovremmo vedere nel mondo che ci circonda; tali assunzioni derivano in parte dall'esperienza e in parte dal modo stesso con cui sono strutturati i circuiti del sistema visivo.

Poiché le immagini che noi percepiamo non sono semplicemente la somma dei singoli elementi dell'oggetto osservato, ma rappresentano in qualche modo l'espressione di come le singole sensazioni vengono organizzate a livello cerebrale, gli psicologi della Gestalt amavano assimilare la percezione visiva a quella che nasce dall'ascolto di

 ISBN 88-408-1256-3

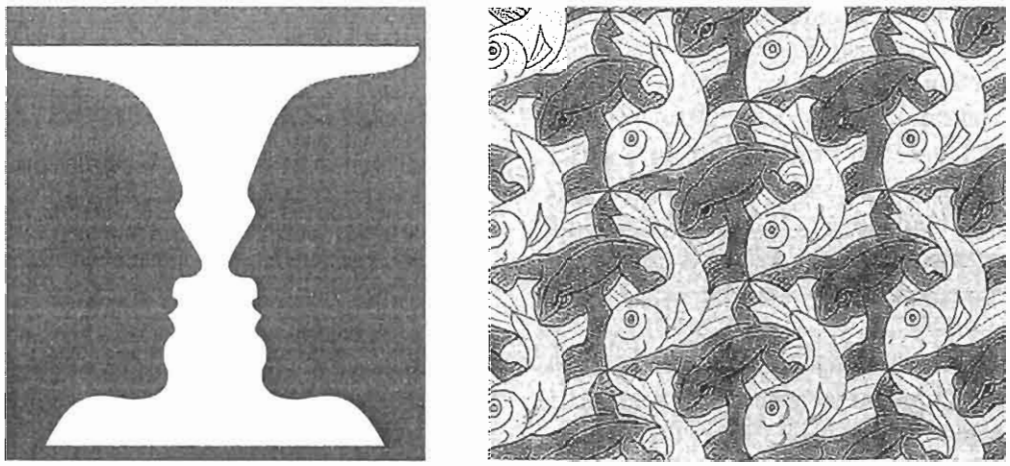


Figura 25.2 Riconoscimento di figura e sfondo.
A sinistra. In questa famosa immagine dello psicologo danese Edgar Rubin, si può vedere alternativamente una coppia di volti o un vaso bianco. Se ci sembra, talvolta, di vedere entrambe le immagini nello stesso tempo, ciò è dovuto alla rapidità con cui la nostra percezione passa da un'immagine all'altra. La decisione percettiva di quale sia la figura (o l'oggetto) e quale lo sfondo configura un problema simile a quello che, nel campo dell'ingegneria delle comunicazioni, è rappresentato dalla scelta fra segnale e rumore di fondo.
A destra. In questa immagine ripetitiva di Maurits Escher sia le immagini dei pesci che quelle delle rane sono formate dagli stessi contorni. Normalmente, i contorni servono soltanto per far risaltare un oggetto sul suo sfondo.

una melodia. Ciò che noi apprezziamo in una melodia non è semplicemente la successione di certe note ma piuttosto le loro *relazioni reciproche*. Se si cambia tonalità, noi siamo ancora in grado di riconoscere una melodia in quanto le relazioni fra le diverse note restano costanti. Analogamente, possiamo riconoscere una certa immagine in condizioni visive diverse, incluse le condizioni di illuminazione, in quanto il cervello mantiene costanti i rapporti fra le diverse componenti dell'immagine stessa.

Gli psicologi della Gestalt identificarono alcuni principi specifici dell'organizzazione percettiva avvalorandoli con esempi tratti da illusioni visive e da costanze percettive tratte dal senso comune. Anche esperienze psicofisiche e neurofisiologiche più recenti hanno dato ulteriore conferma a un certo numero di questi principi. Per esempio, noi tendiamo a percepire un insieme uniforme di punti come un gruppo di righe o di colonne perché il nostro cervello ha una tendenza innata ad organizzarli in una struttura (Figura 25.1A). La tendenza a vedere nella figura l'uno o l'altro tipo di struttura viene accentuata aggiungendovi elementi come la *somiglianza* o la *vicinanza* dei punti. Per esempio, se i punti di ogni colonna sono simili, noi abbiamo la tendenza a vedere l'intera struttura disposta in colonne (Figura 25.1B). Analogamente, se i punti di ogni colonna sono più vicini di quelli di ogni riga noi tendiamo ancora a vedere nella struttura un gruppo di colonne (Figura 25.1C).

Gli psicologi della Gestalt sottolinearono altresì la capacità del cervello di associare insieme talune parti di uno scenario visivo per farne un oggetto riconoscibile relegando nello sfondo altre parti dell'immagine. Tale processo di separazione fra *figura* e *sfondo* è continuo e dinamico, come è evidente nel ben noto esempio dell'alternarsi di figure e sfondo (Figura 25.2). La capacità organizzativa del sistema visivo è stata sfruttata in senso creativo da molti artisti grafici. Scrive Maurits Escher: "Il nostro sguardo è abituato a fissare singoli oggetti. Ma nel momento stesso in cui noi fissiamo un oggetto, tutto ciò che gli sta attorno viene ridotto al rango di sfondo... L'occhio e la mente umana non riescono ad occuparsi contemporaneamente di due cose diverse, e devono perciò saltare continuamente, e in fretta, da una cosa all'altra". La dicotomia fra figura e sfondo mette in luce uno dei principi su cui si basa la percezione visiva: la strategia percettiva del "chi-vince-acchiappa-tutto". Analogamente all'unicità dell'azione descritta da Charles Sherrington per il sistema motorio (Capitolo 33), l'attenzione può mettere a fuoco soltanto

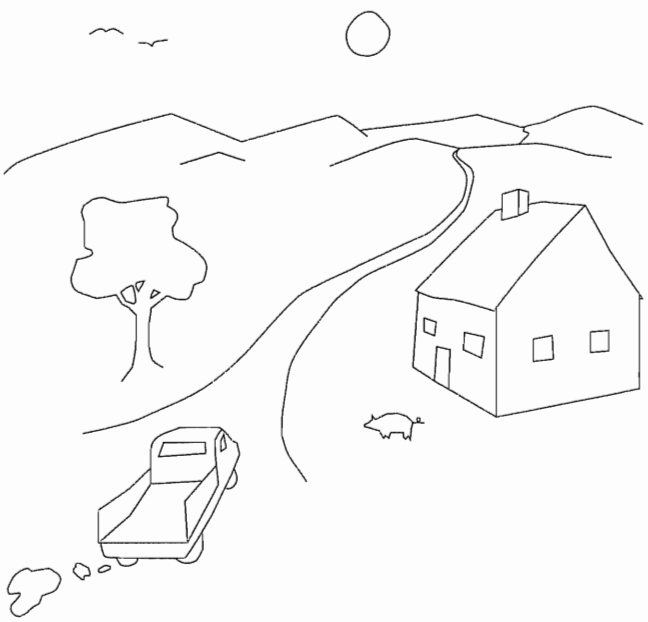


Figura 25.3 Riconoscimento di oggetti. Anche negli schizzi più schematici, tipici dei disegni dei bambini, i diversi oggetti si riconoscono senza difficoltà in quanto anche i soli contorni sono elementi determinanti dell'organizzazione percettiva del campo visivo.

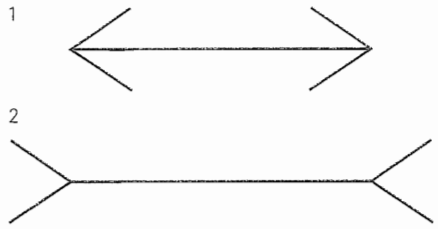


Figura 25.4 La lunghezza apparente può differire dalla lunghezza reale. Nella classica illusione ottica di Müller-Lyer due linee orizzontali di uguale lunghezza possono apparire di lunghezza diversa; la linea 1 sembra più corta della linea 2.

una parte delle immagini e tutto il resto deve momentaneamente sfumare nello sfondo.

Siccome le sagome presenti nel campo visivo sono gli elementi che ci permettono di distinguere i diversi oggetti, noi siamo in grado di riconoscere chiaramente un oggetto, anche se ci viene presentato come un semplice schizzo senza ombreggiature né colori (Figura 25.3).

Le illusioni ottiche, che possono anche venir definite come "cattive letture" delle informazioni visive da parte del cervello, dimostrano con chiarezza che il sistema nervoso applica alle informazioni sensoriali che riceve una serie di assunzioni circa la struttura del mondo visivo. In particolare, le illusioni ottiche mettono in luce alcuni meccanismi organizzativi della visione, come la selezione, la distorsione, l'omissione o il riempimento delle omissioni. Nella classica illusione ottica di Müller-Lyer, due segmenti di uguale lunghezza ci appaiono come disuguali (Figura 25.4). Come è caratteristico di molte illusioni ottiche, pur sapendo che i due segmenti sono uguali non possiamo evitare di cadere continuamente nel tranello creato da questa illusione ottica. Noi continuiamo a vedere le linee disuguali perché il cervello usa la sagoma degli oggetti come indice delle loro dimensioni.

Il processo del riempimento è ben illustrato dal famoso triangolo di Kanizsa (Figura 25.5). L'immagine del triangolo è formata da margini illusori forniti dal cervello mentre, in realtà, i margini non esistono affatto nel disegno!

Anche i rapporti spaziali che intercorrono fra i diversi oggetti ci aiutano a interpretare il significato delle immagini. Per esempio, noi valutiamo le dimensioni di un oggetto paragonandole con quelle degli oggetti circostanti. Quando vediamo due persone poste a distanze diverse rispetto a noi, non ne valutiamo le taglie paragonandole l'una con l'altra, ma confrontiamo le dimensioni di ciascun individuo con quelle degli oggetti che stanno nelle sue immediate vicinanze. In questo confronto ci basiamo altresì sulla nostra familiarità con gli oggetti presenti nello scenario visivo (Figura 25.6).

L'integrazione di oggetti diversi in un'immagine coerente viene anche assistita da un'altra inferenza caratteristica della visione: le strutture più vicine ricoprono quelle più distanti. Nella Figura 25.7 noi "vediamo" una struttura definita in un gruppo di sagome che, prese isolatamente, sono prive di senso solo quando queste sagome ci appaiono come particolari di un oggetto in parte nascosto dallo sfondo. Senza fare l'assunzione che vi sia stata un'occlusione, il nostro cervello non avrebbe sufficienti informazioni per inferire che sussista alcuna relazione fra quel gruppo disordinato di sagome.

La percezione si basa anche su inferenze circa la natura del mondo esterno, che processi genetici e dello sviluppo hanno resi insiti nella struttura dei circuiti cerebrali. Un esempio lampante di ciò è rappresentato dalla inferenza percettiva delle forme da quella delle ombre. Per esempio, quando una forma rotondeggiante è illuminata dall'alto sembra convessa come la superficie esterna di una sfera, mentre quando viene illuminata dal basso ci appare concava come l'interno di una scodella (Figura 25.8).

Questa percezione sembra basata sull'assunzione, da parte del nostro sistema visivo, che debba esistere una sola sorgente di luce. Quando a un gruppo di soggetti vengono mostrate due colonne di oggetti che sono im-

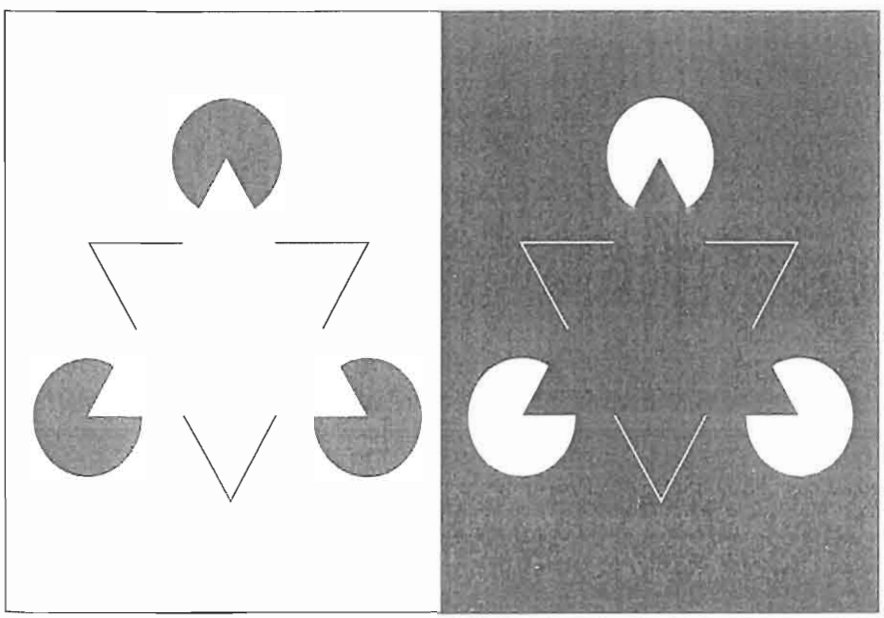


Figura 25.5 Il triangolo di Kanizsa. In generale, al centro di questo disegno noi vediamo l'immagine di un triangolo, anche se i contorni del triangolo non esistono e vengono desunti come frammenti di altri oggetti presenti nel disegno. Ciò che va notato è che su sfondo bianco noi vediamo un triangolo bianco, mentre su sfondo nero il triangolo che vediamo è nero.

 ISBN 88-408-1256-3

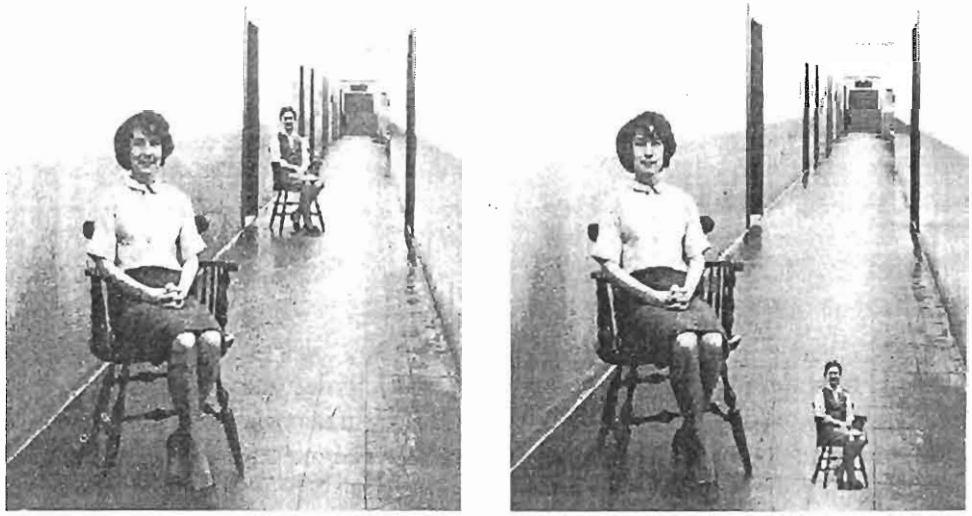


Figura 25.6 La percezione delle dimensioni di un oggetto dipende da quella degli altri oggetti presenti nel campo visivo.
A sinistra. La donna in primo piano dista circa 3 metri dalla macchina fotografica, mentre quella della donna in secondo piano ne dista circa 9. Entrambe le donne ci appaiono della stessa taglia.
A destra. Questa fotografia è stata presa soltanto con la donna in primo piano; la fotografia della donna in secondo piano è stata applicata sulla fotografia stessa. In questo montaggio fotografico la seconda donna sembra molto più piccola e non molto più lontana, perché il corridoio e gli stipiti delle porte che le stanno intorno non sono in proporzione, come lo sono nella fotografia di sinistra. È difficile convincersi che la donna sia la medesima raffigurata nella fotografia di sinistra, ma se ne vengono misurate le dimensioni ci si accorge che l'immagine è la stessa. (Da Brown e Herrnstein, 1975.)

magini speculari, essi vedono una colonna di oggetti concavi e l'altra di oggetti convessi (Figura 25.8B). Pertanto è necessario che il nostro cervello assuma che entrambe le colonne di oggetti siano illuminate da un'unica sorgente luminosa. I soggetti non potrebbero percepire concavità e convessità nei diversi oggetti se il cervello assumesse che ogni colonna possa avere una diversa sorgente di luce. Questa assunzione probabilmente deriva dal fatto che l'Uomo si è evoluto in un ambiente naturale nel quale l'unica sorgente di luce esistente era quella solare e, di conseguenza, il nostro sistema nervoso assume che la sorgente di luce debba essere unica e venga sempre dall'alto.

Per effetto dell'influenza dei teorici della Gestalt, oggi la maggior parte degli psicologi che si occupano di problemi della visione non si pongono più il classico problema degli empiristi: "quali sono le componenti elementari di questa percezione?" Il loro e nostro interesse è oggi invece attratto dal problema: "in che modo il cervello determina la comparsa di questa percezione?" Questo è oggi il problema che fornisce il terreno comune sul quale si cimentano le ricerche della neurobiologia e della psicologia moderna nel campo della visione.

L'informazione visiva viene analizzata da molte aree corticali

Nella visione, come in altri processi mentali, diversi attributi altrimenti scorrelati, come il movimento, il senso della profondità, le forme e i colori, vengono tutti concentrati in singole immagini percettive. Questa unificazione non viene realizzata da un solo sistema neurale organizzato in senso gerarchico, ma attraverso l'attività coordinata di diverse aree visive cerebrali nelle quali vanno a confluire le informazioni convogliate da almeno due principali vie nervose. Il concetto che i processi mentali siano distribuiti in aree cerebrali diverse è ormai divenuto uno dei cardini su cui si basano le ricerche neurobiologiche più recenti sulla visione. Pertanto, prima di prendere in esame, nei capitoli che seguiranno, il sistema visivo in termini di fisiologia cellulare dobbiamo, anzitutto, cercare di comprenderne a fondo le caratteristiche anatomiche.

I fotorecettori retinici proiettano sulle cellule bipolari che, a loro volta, stabiliscono contatti sinaptici con le cellule gangliari retiniche, che costituiscono la via di uscita dalla retina. Gli assoni delle cellule gangliari della retina formano il nervo ottico, che proietta al corpo genicolato laterale del talamo. Il corpo genicolato laterale proietta, a sua volta, alla corteccia visiva primaria (area 17 di Brodmann o V1, detta anche corteccia striata). Poiché le proiezioni talamiche sono ordinate, la corteccia striata contiene una mappa neurale completa della retina. La conservazione della disposizione spaziale delle afferenze retiniche è detta retinotopia, e la relativa mappa del campo visivo viene indicata come sistema di riferimento retinotopico (Scheda 25.1).

Fin dall'inizio del ventesimo secolo, in base all'esame clinico di pazienti portatori di lesioni cerebrali, il neurologo inglese Gordon Holmes era arrivato alla conclusione che nella corteccia striata le relazioni spaziali che in-

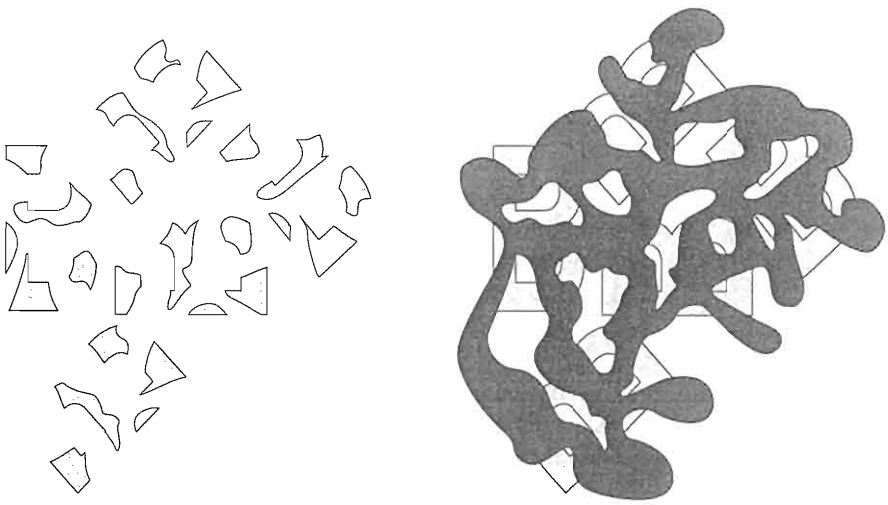


Figura 25.7 Quando un oggetto ne nasconde parzialmente un altro, noi assumiamo che l'oggetto parzialmente nascosto sia più lontano e costruiamo l'immagine visiva di conseguenza. (Disegno modificato da Nakayama e Shimajo, 1990, a partire da un modello di Bregman, 1981.)
A sinistra. Le diverse sagome presenti nella figura non sembrano aver alcun rapporto ipotizzabile fra loro e sembrano una collezione di frammenti.
A destra. Quando le stesse figure vengono parzialmente ricoperte da macchie di inchiostro, noi riuniamo mentalmente i diversi frammenti dello sfondo e ci sembra di vedere una serie di lettere B.

tercorrono fra i diversi fotorecettori della retina vengono preservate. Questi rilievi clinici furono poi definitivamente confermati, nel 1941, dopo che Wade Marshall e Samuel Talbot dimostrarono che nella corteccia striata è presente una mappa retinotopica completa.

In seguito, nella Scimmia, che possiede facoltà visive assai simili a quelle dall'Uomo, John Allman, Jon Kaas e Semir Zeki identificarono una serie di rappresentazioni retiniche in aree cerebrali diverse dalla corteccia striata. Più recentemente, David Van Essen e collaboratori hanno rintracciato in letteratura dati che dimostrano che esistono almeno 32 rappresentazioni diverse della retina nelle cortecce extrastriate (Figura 25.9). La massa del neocortex relativa a queste aree visive appare molto notevole. Oltre il 50% del neocortex del Macaco è interessato all'analisi delle informazioni visive, mentre la corteccia somatosensitiva ne rappresenta soltanto l'11% e quella uditiva il 3%. Le dimensioni delle diverse aree corticali visive sono enormemente diverse: Le due aree maggiori (V1 e V2) occupano circa 1100 mm^2 ciascuna, mentre una delle aree più piccole (la mediotemporale o MT) occupa solo circa 55 mm^2.

Dopo aver identificato numerose aree in base alla loro struttura anatomica, Zeki proseguì nelle ricerche studiando l'attività delle singole cellule di parecchie aree extrastriate. Zeki osservò che le proprietà di risposta differivano da un'area all'altra. Nell'area mediotemporale (Figura 25.9) la maggior parte dei neuroni davano risposte selettive per la direzione di movimento dello stimolo mentre non avevano alcun carattere di specificità per ciò che riguarda i colori e le forme. Al contrario, molti dei neuroni dell'area V4 rispondevano al colore dello stimolo mentre non erano selettivi per la direzione del movimento. In base a queste ed altre osservazioni, Zeki propose che ogni area extrastriata possa essere specializzata per l'analisi di un tipo particolare di informazione visiva, come il movimento, la forma o il colore. Come vedremo nel Capitolo 28, ricerche successive condotte su queste ed altre aree visive extrastriate hanno confermato che le cellule delle diverse regioni posseggono proprietà differenti.

Le diverse aree corticali forniscono un contributo diverso all'analisi del movimento, del senso della profondità, delle forme e dei colori

È possibile mettere sperimentalmente in relazione i diversi aspetti di ciò che normalmente noi percepiamo come un tutto unico con l'attività di aree specifiche della corteccia cerebrale? Fino a che punto è separabile l'analisi del movimento da quella delle forme e quanto entrambe lo sono da quella dei colori?

Come abbiamo visto nel Capitolo 20, le osservazioni cliniche hanno dimostrato che, nell'Uomo, l'orientamento visivo è profondamente alterato dalle lesioni della corteccia parietale. In particolare, alcuni pazienti presentano una sindrome di negligenza visiva: essi non hanno alcuna lacu-

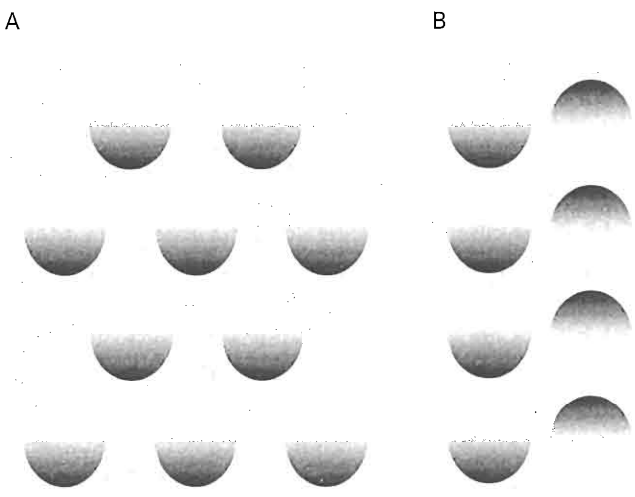


Figura 25.8 Si tratta di sfere o di cavità? La decisione dipende da quale parte si assume provenga la luce.
A. È possibile invertire la direzione della curvatura apparente di questi oggetti, immaginando che la sorgente luminosa non venga dall'alto ma dal basso.
B. In questo gruppo di oggetti, se vediamo una delle colonne come composta da oggetti convessi, l'altra ci apparirà come una serie di oggetti concavi. È praticamente impossibile vedere gli oggetti di ogni riga come tutti convessi o tutti concavi. (Modificata, da Ramachandran, 1988.)

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 25.1

Sistemi di riferimento

Uno dei principali compiti cerebrali è quello di costruire tre successivi sistemi di riferimento per la percezione visiva e il controllo del movimento: un sistema di riferimento retinico, un sistema di riferimento centrato sulla testa e uno centrato sul corpo.

L'informazione visiva che lascia la retina è organizzata come una mappa bidimensionale del campo visivo. Ci riferiamo a questa mappa come *mappa retinotopica* o *sistema di riferimento retinotopico*. Quando gli occhi si muovono, anche lo schema di riferimento retinotopico si muove. Ogni cosa legata a questo sistema di riferimento, come una immagine postuma prodotta da un lampo di luce, si muove con esso.

Supponiamo ora di prendere in esame lo stesso campo visivo in rapporto alla testa. In un tale sistema di riferimento tutto ciò che nel campo visivo si muove accompagnato dal movimento della testa, in realtà, rimane stabile. Il cervello costruisce questo *sistema di riferimento centrato sulla testa* combinando il sistema di riferimento retinico con informazioni aggiuntive sulla posizione degli occhi.

Analogamente, viene anche costruito un *sistema di riferimento centrato sul corpo* combinando le informazioni relative ai movimenti della testa e degli occhi con informazioni relative all'atteggiamento posturale. Di conseguenza ogni sistema di riferimento è costruito in base agli altri.

Come si formano questi sistemi di riferimento? Alcuni neuroni della corteccia parietale che rispondono in modo selettivo a informazioni visive posseggono campi recettivi retinici modulati a seconda della posizione degli occhi nell'orbita. Questi neuroni, pertanto, sono in grado di combinare le afferenze retiniche con informazioni circa la posizione degli occhi, che è proprio quanto si richiede per passare da un sistema di riferimento retinico a un sistema di riferimento centrato sulla testa. Ogni qualvolta gli occhi si muovono il sistema di riferimento centrato sul capo deve venir aggiornato. Altri neuroni presenti nella corteccia parietale contribuiscono a questo aggiornamento spostando la localizzazione retinica dei loro campi recettivi in rapporto ad ogni movimento saccadico. Essi sarebbero perciò in grado di utilizzare le informazioni che provengono dalla retina con quelle nate nel sistema di controllo dei movimenti oculari al fine di mantenere una rappresentazione stabile del campo visivo centrata sulla testa. Un'analisi simile viene eseguita nella corteccia premotoria ventrale, usando le informazioni relative alla posizione della testa e questa analisi, unita a quella condotta dalla corteccia parietale, serve infine per creare un sistema di riferimento centrato sul corpo.

na o scotoma nel campo visivo, come potrebbe accadere nelle lesioni della corteccia striata, ma non rispondono, tuttavia, alla presentazione di oggetti nel campo visivo contralaterale alla lesione della corteccia parietale. Al contrario, i pazienti portatori di lesioni del lobo temporale incontrano spesso difficoltà a discriminare una forma dall'altra, ivi compresa l'identificazione delle fisionomie. Queste osservazioni cliniche hanno indotto i neurologi a pensare che la corteccia parietale sia specializzata per le rappresentazioni di tipo spaziale, mentre quella temporale sarebbe specializzata per il riconoscimento degli oggetti.

Le funzioni spaziali della corteccia parietale e quella del riconoscimento degli oggetti della corteccia temporale sono state ulteriormente delineate mediante test comportamentali eseguiti su scimmie portatrici di lesioni delle cortecce parietale posteriore o inferotemporale. L'ablazione della corteccia parietale posteriore altera la capacità della scimmia di localizzare gli oggetti con la vista, compresa la capacità di dirigere i movimenti della mano per raggiungere gli oggetti stessi mentre non interferisce con la capacità di riconoscerli. Le lesioni della corteccia temporale inferiore, al contrario, alterano la capacità della scimmia di identificare gli oggetti quando per il riconoscimento è necessario far uso del colore, dell'orientamento, della struttura e della forma degli oggetti, mentre non modificano la capacità di localizzare gli oggetti stessi nello spazio.

Prove ulteriori delle diverse funzioni esercitate dalle cortecce parietale posteriore e inferotemporale sono state raggiunte determinando, mediante scansioni TEP, le variazioni regionali del flusso sanguigno cerebrale. In una delle ricerche eseguite a questo proposito, si sono confrontate le risposte di un soggetto impegnato a localizzare un punto di luce nello spazio con quelle dello stesso soggetto nel corso di compiti rivolti al riconoscimento di un volto. Durante l'esecuzione di entrambi questi compiti, nella scansione veniva fortemente attivata la regione extrastriata occipitale laterale. Tuttavia, l'esecuzione del compito di *localizzazione* attivava elettivamente un'area della corteccia parietale, mentre nel compito di *riconoscimento* di un volto l'attivazione era particolarmente pronunciata in un'area della corteccia occipitotemporale (Figura 25.10). Analogamente, quando ai soggetti si chiedeva di prestare attenzione alla velocità o al colore e alla forma di sagome colorate in movimento, se l'attenzione veniva concentrata sulla velocità dello stimolo visivo l'attivazione corticale era ben evidente nella corteccia parietale, mentre quando l'attenzione veniva rivolta al colore o alla forma dello stimolo venivano attivate aree più vicine alla corteccia temporale. Pertanto, vi sono le prove che nella specie umana esiste una separazione delle singole facoltà visive in diverse aree corticali, essendo la corteccia parietale maggiormente coinvolta nell'analisi delle relazioni spaziali e quella temporale nel riconoscimento degli oggetti.

L'idea che i diversi aspetti della percezione visiva possano venir analizzati in aree cerebrali distinte data

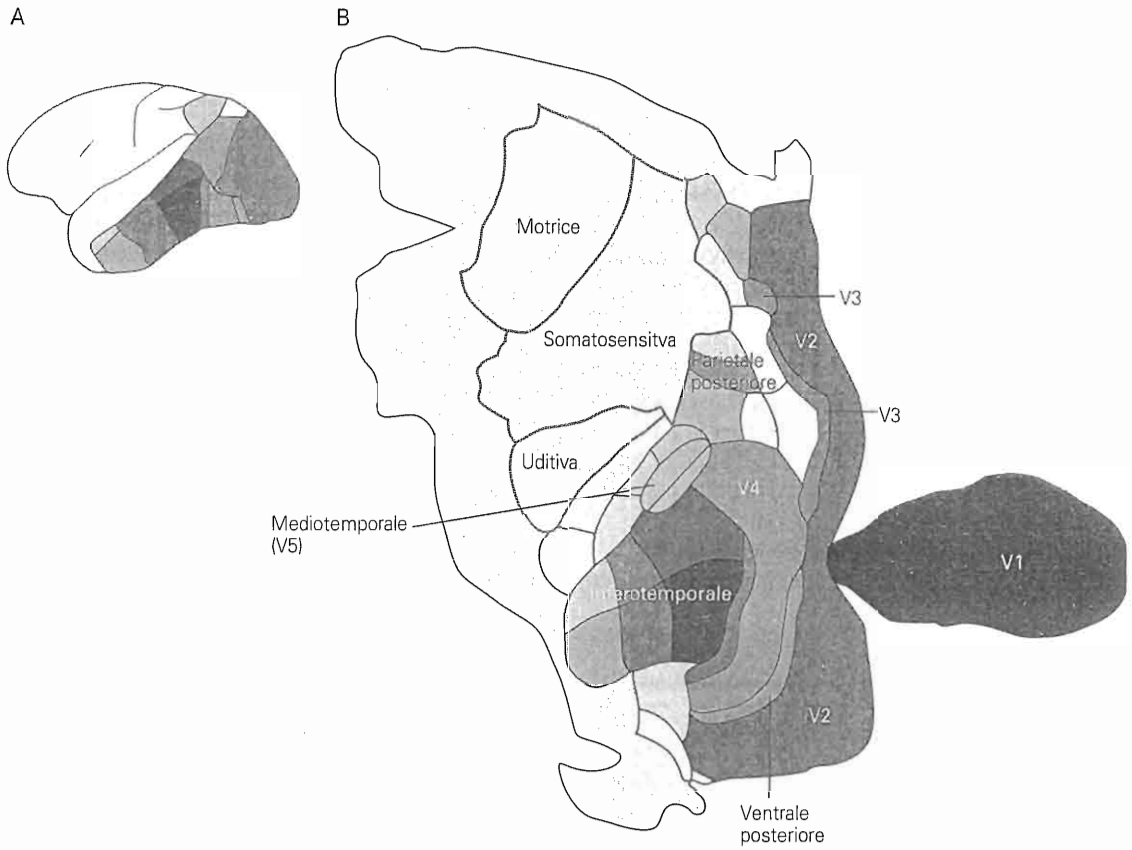


Figura 25.9 Nella corteccia cerebrale della Scimmia sono molte le strutture dedicate all'analisi delle informazioni visive.
A. Veduta laterale del cervello del Macaco.
B. Molte aree non sono visibili sulla superficie corticale (in quanto stanno nascoste nella profondità dei solchi) e compaiono solo se si aprono i solchi e la loro superficie viene distesa in una mappa appiattita. Su questa mappa appiattita si possono osservare diverse aree visive. V1, V2, V3, V4 = aree visive 1-4. Le aree color porpora scuro sono le aree corticali occipitali V1, V2 e V3 e ventrale posteriore. Quelle ombreggiate in blu appartengono essenzialmente alla via visiva dorsale. Le aree ombreggiate in rosso porpora appartengono invece alla via visiva ventrale. (Da Felleman e Van Essen, 1991.)

dalla fine del secolo diciannovesimo, quando Sigmund Freud arrivò alla conclusione che l'incapacità di certi pazienti di riconoscere particolari caratteristiche del mondo visivo non fosse dovuta a deficit sensoriali ma a lesioni in grado di alterare la facoltà di sintetizzare in un'immagine coerente le singole impressioni visive. Questi deficit, che Freud chiamò *agnosie* (perdita di cognizione), sono spesso assai particolari, a seconda dell'area corticale lesa (Tabella 25.1). Per esempio, alcuni pazienti possono presentare un deficit specifico di percezione della profondità di campo in seguito a lesioni specifiche della corteccia visiva. Un paziente portatore di una *agnosia della profondità di campo* "non era in grado di valutare la massa e lo spessore degli oggetti che vedeva... Il più corpulento degli individui gli sembrava una carta da gioco in grado di muoversi; ogni sagoma gli appariva perfettamente piatta." Analogamente, dopo una lesione bilaterale dell'area corticale mediotemporale si può manifestare un'*agnosia del movimento* (v. Capitolo 28), che è caratterizzata da incapacità di percepire il movimento senza che siano presenti chiari deficit di tutte le altre capacità percettive.

Altri pazienti, ancora, possono perdere la visione dei colori (*acromatopsia*) in seguito a lesioni focali della corteccia temporale, pur conservando una discreta percezione delle forme. L'area cerebrale devoluta all'analisi dei colori può venir identificata *in vivo* nel cervello di pazienti mediante l'uso di scansioni TEP. Oltre alle agnosie del movimento e dei colori, è stata anche descritta una agnosia per le forme che può perfino essere selettiva per gli oggetti animati o inanimati.

In realtà, dallo studio di alcuni pazienti che in seguito ad un ictus sono divenuti incapaci di riconoscere particolari fisionomie (*prosopagnosia*) si sono tratte prove convincenti dell'esistenza di una ben definita area corticale devoluta al riconoscimento dei volti. Questi pazienti sanno che una faccia è una faccia, ne riconoscono ogni sua parte e sono perfino in grado di indicare gli stati emozionali che possono trasparire da un volto, ma non sanno identificare in un viso le sembianze di una certa persona. I pazienti affetti da prosopagnosia non riescono a riconoscere neppure le fisionomie dei parenti più stretti e può loro accadere di non riconoscere neppure il proprio volto riflesso da uno specchio, anche se sanno di star guardando la propria faccia. Non è quindi l'identità delle persone che va persa, ma solo la connessione fra un viso particolare e una certa persona. Per riconoscere gli amici più stretti questi pazienti devono fare appello alla loro voce

 ISBN 88-408-1256-3

Tabella 25.1 Le agnosie visive

Tipo	Deficit	Probabile localizzazione della lesione
Agnosie per le forme e le strutture		
Agnosia per gli oggetti	Incapacità di denominare e riconoscere gli oggetti; incapacità di usarli	Aree 18, 20, 21 di sinistra e corpo calloso
Agnosia per i disegni	Incapacità di riconoscere gli oggetti disegnati	Aree 18, 20, 21 di destra
Prosopagnosia	Incapacità di riconoscere i volti	Aree 20, 21 bilateralmente
Agnosie per i colori		
Agnosia per i colori	Incapacità di associare i colori con gli oggetti	Area 18 di destra
Anomia per i colori	Incapacità di denominare i colori	Aree del linguaggio o loro connessioni con le aree 18 e 37
Acromatopsia	Incapacità di distinguere le tinte	Aree 18 e 37
Agnosie del senso della profondità e del movimento		
Agnosia visuo-spaziale	Mancanza di visione stereoscopica	Aree 18 e 37 di destra
Agnosia del movimento	Incapacità di riconoscere il movimento degli oggetti	Area mediotemporale bilateralmente (zona di giunzione fra la corteccia occipitale e quella temporale)

Modificata, da Kolb e Wishaw ,1980.

od a qualche altro elemento non visivo. Nelle forme più pure di prosopagnosia è solo il riconoscimento dei volti che va perso mentre il riconoscimento degli altri oggetti è conservato. In altri casi, il difetto di riconoscimento va oltre quello dei volti. Può accadere che un collezionista di francobolli non sia in grado di riconoscere un francobollo come tale o che un appassionato osservatore della vita degli uccelli non riconosca più i diversi uccelli.

Le lesioni che provocano prosopagnosia sono sempre bilaterali, occupano la superficie inferiore di entrambi i lobi occipitali e si estendono anteriormente fino a raggiungere la superficie interna dei lobi temporali. Norman Geschwind ha ipotizzato che questa regione debba rappresentare una sede particolarmente critica della rete neurale specializzata per il riconoscimento rapido e sicuro dei volti. Le ricerche fatte sulla Scimmia sono in accordo con questa idea e dimostrano che la corteccia inferotemporale è indispensabile per consentire il normale apprendimento e la normale percezione visivi. L'asportazione della corteccia inferotemporale altera il riconoscimento visivo di sagome e di strutture senza interessare in alcun modo altri aspetti della percezione, come l'acuità visiva o il riconoscimento dei colori e del movimento.

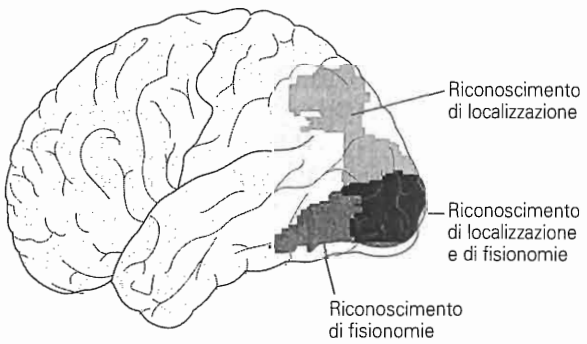


Figura 25.10 Aree corticali visive extrastriate dell'Uomo che si attivano nel corso di diversi compiti percettivi visivi. Le aree corticali indicate nella figura sono state ricostruite in base all'attivazione corticale media osservata in tre o più soggetti. L'attivazione è stata ottenuta mediante scansioni TEP indicative delle variazioni del flusso cerebrale. Uno dei test impiegato era il test di riconoscimento della localizzazione, nel quale ai soggetti venivano presentate due diverse figure e si chiedeva loro di indicare in quale di queste era presente un puntino localizzato nella stessa posizione di una figura mostrata in precedenza. In un altro test di riconoscimento di fisionomie, i soggetti dovevano indicare in quale figura fosse raffigurato un volto già loro presentato in precedenza. I risultati ottenuti indicano che la regione extrastriata occipitale interviene in entrambi i compiti, che la corteccia parietale superiore è coinvolta nel compito di riconoscimento della localizzazione, mentre quella occipitotemporale lo è nel compito di riconoscimento dei volti. (Modificata, da Haxby e collaboratori, 1994.)

Le agnosie visive non si presentano quasi mai in forma pura. Non è infrequente perciò osservare una combinazione di deficit in quanto le lesioni cerebrali conseguenti ad un ictus vascolare o a tumori non interessano soltanto singole regioni funzionalmente distinte. Negli animali da esperimento, al contrario, è possibile asportare selettivamente una certa regione cerebrale senza danneggiare le aree adiacenti. Sebbene le prove cliniche sulla localizzazione delle agnosie visive in regioni cerebrali specifiche non siano sempre così precise, esse sono tuttavia in buon accordo con gli esperimenti che dimostrano che i diversi aspetti delle facoltà visive sono mediati da regioni diverse della corteccia cerebrale.

L'informazione visiva viene convogliata, dalla retina alle aree corticali parietali e temporali, da un gruppo di vie disposte in parallelo

Dato che ogni regione della corteccia visiva extrastriata svolge una funzione diversa, ciascuna di esse riceve anche afferenze diverse dalla retina? Leslie Ungerleider e

Mortimer Mishkin hanno affrontato questo problema e, in base a dati sia anatomici che funzionali, hanno concluso che le diverse aree extrastriate contribuiscono a formare due diverse vie: una *via dorsale* che va da V1 alla corteccia parietale posteriore e che comprende l'area mediotemporale ed una *via ventrale* che si estende da V1 alla corteccia inferotemporale e che comprende l'area V4 (Figura 25.11). Tenendo conto del carattere dei deficit che conseguono alle lesioni delle diverse stazioni che costituiscono queste vie, Ungerleider e Mishkin hanno proposto che la via che interessa la corteccia parietale posteriore sia particolarmente devoluta ad analizzare la sede *dove* sono localizzati gli oggetti, mentre quella che arriva alla corteccia inferotemporale svolga il compito di analizzare *che cosa* l'oggetto rappresenti.

In che modo le informazioni che riguardano i diversi aspetti delle immagini visive raggiungono queste aree corticali? Come vedremo meglio nei Capitoli 26 e 27, l'informazione visiva viene convogliata dalla retina alla corteccia lungo almeno due vie principali: la via P e la via M. La separazione delle informazioni visive prende inizio nella retina con due diverse popolazioni di cellule gangliari costituite rispettivamente da cellule grandi (cellule M) e da cellule piccole (cellule P). Ciascuno di questi tipi cellulari porta informazioni alquanto differenti ai diversi strati del corpo genicolato laterale del talamo. Gli assoni delle cellule M proiettano agli strati magnocellulari del corpo genicolato laterale (via M), mentre gli assoni delle cellule P proiettano agli strati parvicellulari (via P). Le due vie che provengono da questi diversi strati si distribuiscono quindi a strati diversi della corteccia visiva primaria (la via M allo strato IVCα e la via P allo strato IVCβ).

Sia in V1 che in V2 sono presenti due suddivisioni fisiologicamente importanti, rispettivamente i cosiddetti *blob* e le strisce, caratterizzati entrambi dal fatto che i tessuti di queste regioni assumono elettivamente colorazioni che mettono in evidenza enzimi mitocondriali come la citocromo-ossidasi. In V1 la regione che prende intensamente il colore è quella dei blob (strutture a forma di piolo, del diametro di 0,2 mm), distribuiti in modo da formare il disegno ripetitivo di un tessuto a pallini e separati da zone che non assumono il colore (le cosiddette regioni intercalate o *interblob*). In V2 i tratti di corteccia che si colorano intensamente si dispongono in modo da formare due tipi di strisce scure, alternativamente sottili e spesse, separate da strisce pallide di tessuto che non hanno affinità per il colore. La Figura 25.12 fornisce una visione schematica di queste aree e delle vie che le connettono. Questa figura suggerisce anche alcune delle funzioni che queste aree potrebbero svolgere e che prenderemo in esame in maggior dettaglio nei Capitoli 28 e 29.

La via P raggiunge i blob e le zone *interblob* degli strati superficiali di V1. Dalla regione dei blob di V1 questa via proietta alle strisce sottili di V2, mentre dalle zone *interblob* raggiunge le strisce pallide di V2. Sia dalle strisce sottili che dalle strisce pallide di V2 questa via proietta a V4 e va a formare la via ventrale che raggiunge infine la

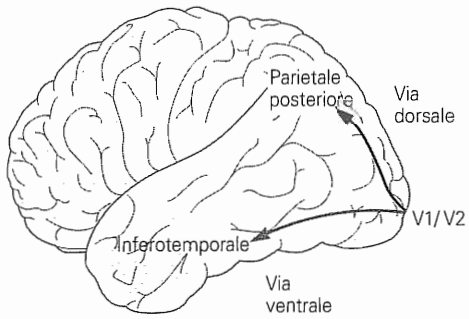


Figura 25.11 Le stazioni della corteccia cerebrale deputate all'analisi visiva sono organizzate in due vie. In una veduta laterale dell'encefalo è messa in evidenza la via dorsale, che raggiunge la corteccia parietale posteriore, e la via ventrale, che arriva fino alla corteccia inferotemporale. Sebbene queste vie siano rappresentate sulla superficie di un encefalo umano, le diverse aree e la loro successione gerarchica sono state identificate in ricerche eseguite nella Scimmia. Sono rappresentate soltanto le proiezioni anterograde.

corteccia inferotemporale (Figura 25.12). Anche la via M fornisce un contributo a questa via ventrale che è devoluta all'analisi delle forme e dei colori. Poiché una gran parte delle informazioni che riguardano le sagome e le forme in realtà è legata alla percezione degli angoli e dei margini degli oggetti (v. Figura 25.3), tutti i neuroni della via ventrale sono sensibili alla sagoma delle immagini, al loro orientamento e ai loro margini. Questo sistema possiede anche un potere risolutivo elevato e tale caratteristica sembra, con ogni probabilità, molto importante per la percezione dei particolari di oggetti immobili. In definitiva, questo sistema sembra deputato a interpretare *che cosa* si vede. Infatti, come abbiamo già detto, le lesioni del lobo inferotemporale determinano la comparsa di deficit che riguardano il riconoscimento di oggetti complessi, ivi compreso il riconoscimento delle facce.

La via M si estende dagli strati magnocellulari del corpo genicolato laterale a V1 e quindi alle strisce spesse di V2. Sia V1 che V2 proiettano all'area mediotemporale, formando la via dorsale che si estende fino alla corteccia parietale posteriore. L'area mediotemporale (nota anche come V5) è specializzata per l'analisi del movimento e della profondità di campo mentre le aree della corteccia parietale posteriore sono particolarmente interessate alle funzioni visuospaziali. I neuroni di questo sistema sono pressoché insensibili ai colori e relativamente inefficienti per la percezione di oggetti immobili. La via dorsale dunque appare deputata a fornire risposte su *dove* sia un oggetto piuttosto che ad analizzarne la forma. Come vedremo nel Capitolo 28, le lesioni di questa via determinano deficit specifici nella percezione del movimento e nei movimenti oculari diretti verso oggetti in movimento.

In conclusione, il sistema visivo è organizzato in vie ben definite che si estendono dalla retina ai lobi parietale e temporale. All'organizzazione sequenziale che caratterizza ciascuna delle vie che abbiamo descritto viene anche attribuito il significato di organizzazione gerarchica dell'analisi.

 ISBN 88-408-1256-3

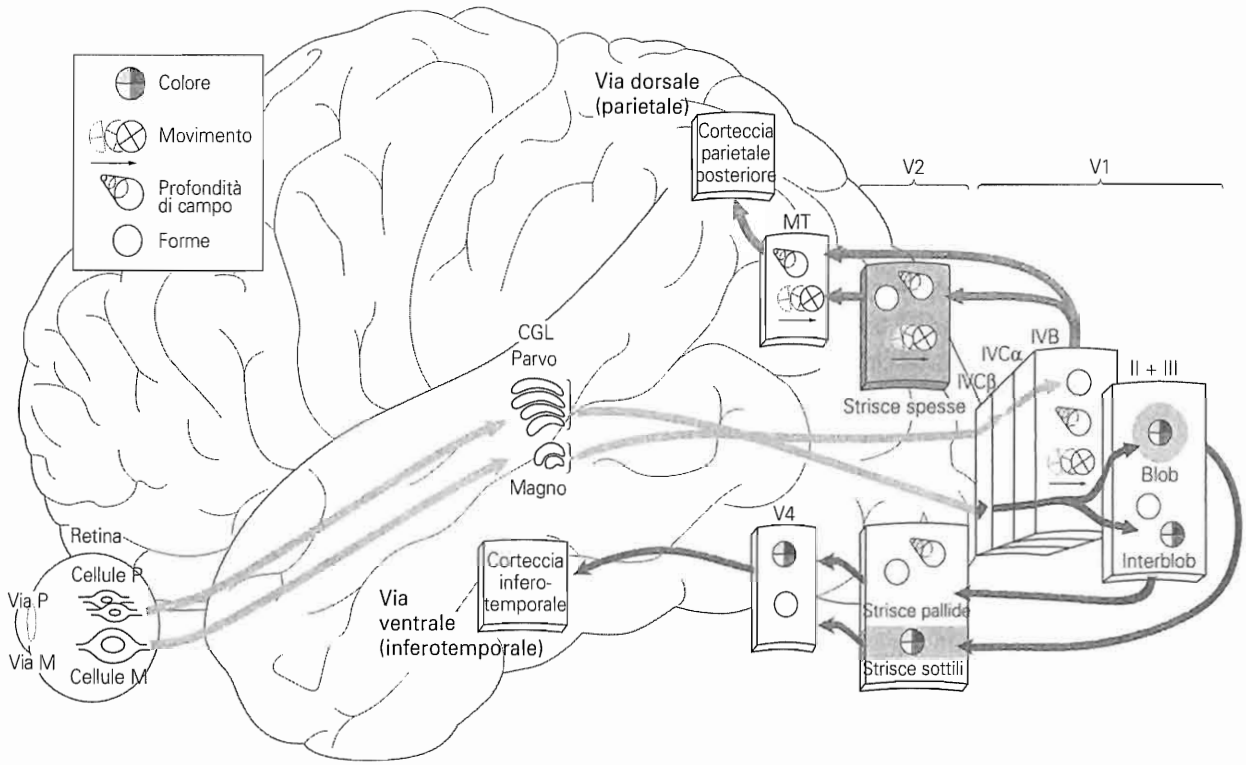


Figura 25.12 Probabili funzioni esercitate dalle due vie che connettono le diverse stazioni deputate alle analisi visive nella corteccia cerebrale. Le diverse icone indicano le proprietà fisiologiche principali dei neuroni delle diverse aree. In alto è rappresentata la via che si estende fino alla corteccia parietale posteriore e che si ritiene rivesta particolare importanza nell'analisi del movimento, del senso di profondità e dei rapporti spaziali. In basso decorre la via che raggiunge la corteccia inferotemporale e che sembra invece particolarmente devoluta all'analisi delle forme e dei colori. La via P e la via M provenienti dalla retina vanno a distribuirsi in queste due vie corticali. (MT = mediotemporale; CGL = corpo genicolato laterale). (Modificata, da Van Essen e Gallant, 1994.)

La coordinazione delle diverse vie visive è facilitata dal processo dell'attenzione visiva

In che modo è possibile trarre una percezione unica e coerente dalle informazioni relative ai colori, al movimento, al senso di profondità ed alle forme se questi diversi elementi sono parcellizzati in vie nervose distinte? Quando, per esempio, vediamo una scatola quadrata color porpora, noi associamo in una percezione unica le sensazioni di colore (porpora), di forma (quadrata) e di oggetto tridimensionale (scatola). Potremmo benissimo associare il color porpora con quello di una scatola rotonda, di un cappello o di un cappotto. È evidente che le combinazioni possibili sono talmente numerose che è altamente improbabile che esistano cellule deputate a mettere in evidenza soltanto particolari associazioni di caratteristiche visive e che rispondano perciò unicamente quando tutte queste caratteristiche si trovano riunite in un'immagine

Al contrario, come abbiamo visto in questo capitolo, le immagini visive complesse vengono costruite a partire dalle afferenze di diverse vie poste in parallelo e capaci di analizzare le singole caratteristiche delle immagini come il movimento, le dimensioni, la forma e il colore. Di conseguenza, perché sia possibile percepire contemporaneamente l'intera combinazione delle caratteristiche visive presenti ad ogni istante nel campo visivo, è indispensabile che gruppi indipendenti di cellule, ciascuno con funzioni diverse, possano entrare temporaneamente in *associazione*. Deve esistere quindi un meccanismo mediante il quale il sistema nervoso riesce a collegare in una percezione unica tutte le singole caratteristiche visive che sono state elaborate in maniera indipendente da popolazioni diverse di cellule localizzate in parti diverse della corteccia. Questo ipotetico meccanismo, a tutt'oggi non ben chiarito, viene detto *meccanismo del collegamento*.

Le ricerche psicofisiche di Ann Treisman e collaboratori e di Bela Julesz hanno indipendentemente dimostrato che la formazione di queste associazioni richiede la focalizzazione di un processo di *attenzione* su singoli elementi del campo visivo. Questi AA. cercarono anzitutto di risolvere uno dei primi problemi sollevati dagli psicologi della Gestalt: qual è il meccanismo che permette di concentrare l'attenzione su *un solo* oggetto presente nel campo visivo? Quali sono le caratteristiche per cui un oggetto prende risalto sul suo sfondo? Treisman e Julesz osservarono anzitutto che sono le sue proprietà elementari, come la luminosità, il colore, e l'orientamento delle linee, che ne mettono in risalto i contorni. Per esempio, in un campo composto da grandi lettere L, si distinguono agevolmente i margini di un

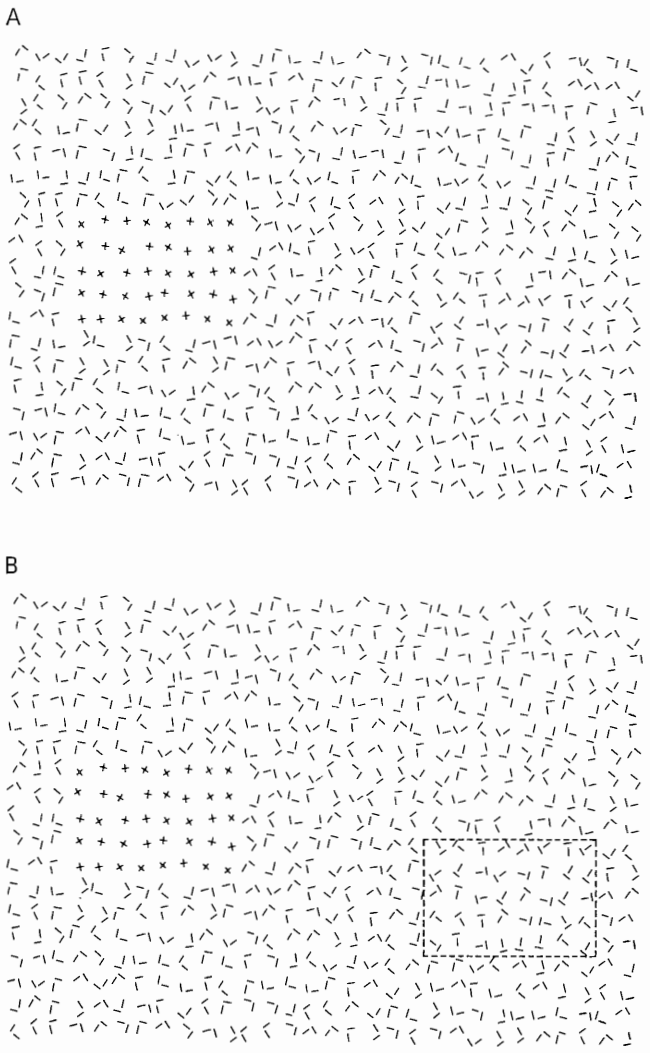


Figura 25.13 Per alcune percezioni è sufficiente un'esplorazione preattenzionale del campo visivo; per altre è necessaria l'attenzione focalizzata. La piccola area rettangolare, composta da una serie di x, risalta senza sforzo, per semplice ispezione, dallo sfondo dell'area che la circonda (A). La stessa figura contiene anche un rettangolo composto da piccole figure a T. Per trovarlo, tuttavia, è necessario esplorare con cura ogni zona della figura. La subarea nella quale sono disegnate le T è messa in evidenza in B. (Da Julesz e Bergen, 1983.)

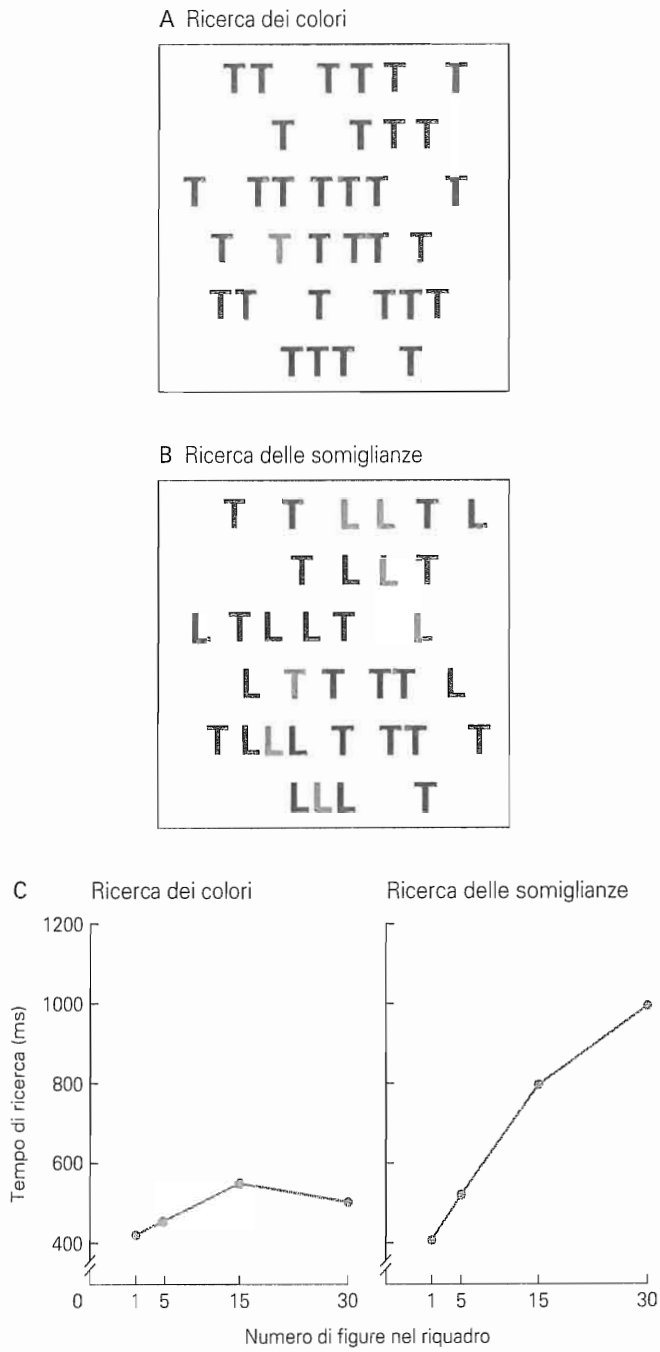


Figura 25.14 Il tempo necessario per il riconoscimento di una certa figura è minore se tutte le figure differiscono per un solo attributo che non quando differiscono per due o più attributi. Al soggetto si chiede di riconoscere se una certa figura è presente o meno nel riquadro.
In A l'unica figura presente risalta immediatamente agli occhi e, come si può osservare in C, dal grafico relativo all'identificazione dei colori, il tempo che i soggetti impiegano per riconoscere la figura è indipendente dal numero delle figure presenti nel riquadro (C). Questo risultato è in accordo con un processo preattenzionale in cui tutti gli attributi vengono passati in rassegna contemporaneamente.
In B la figura da riconoscere differisce per due particolari e non risalta subito. In questo caso di ricerca congiunta di particolari diversi, il tempo necessario per il riconoscimento della figura in questione è tanto maggiore quanto maggiore è il numero delle figure presenti (C). Questo risultato è in accordo con un'analisi in serie, con focalizzazioni successive dell'attenzione. La maggior parte delle analisi di riconoscimento visivo impiega una combinazione di questi due processi. (Modificata, da Treisman e collaboratori, 1977 e Treisman, 1986.)

rettangolo composto da piccole x (Figura 25.13A). Al contrario, la presenza di un quadrato composto da lettere T viene rilevata soltanto dopo un attento esame della figura perché le T sono solo lievemente diverse dallo sfondo di lettere L (Figura 25.13B). Sperimentalmente, si osserva che per rappresentazioni del tipo di quelle ora descritte il tempo necessario per distinguere una certa sagoma sullo sfondo aumenta con l'aumentare del numero di quelle sagome presenti nella rappresentazione stessa.

Partendo da queste osservazioni, Treisman e Julesz hanno ipotizzato che nella percezione visiva entrino in gioco due processi sequenziali distinti. Inizialmente, un *processo preattenzionale* serve come rivelatore della presenza degli oggetti. Questo processo tiene conto soltanto delle caratteristiche e delle proprietà generali degli oggetti stessi e fa risaltare le differenze fra figura e sfondo

 ISBN 88-408-1256-3

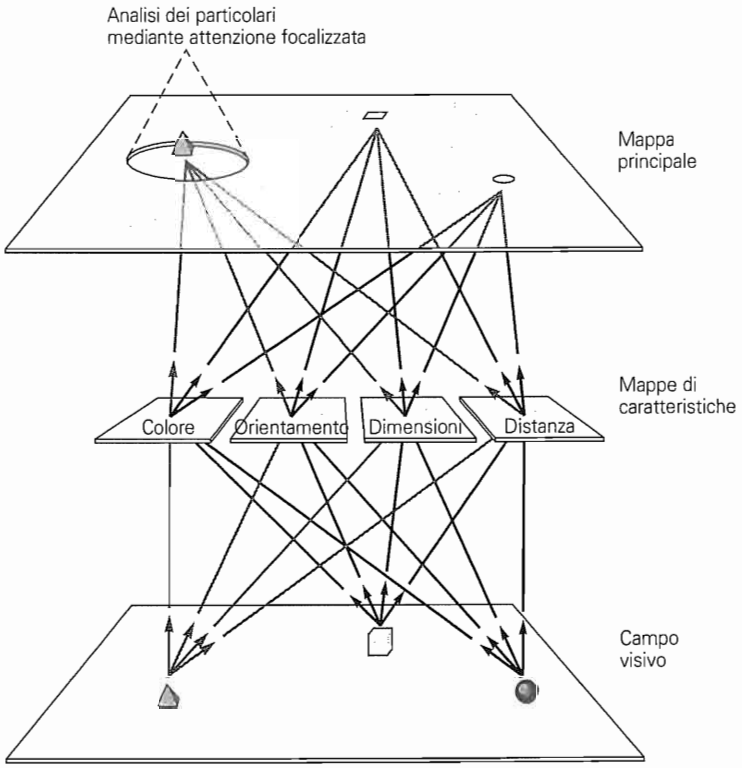


Figura 25.15 Modello ipotetico di come informazioni visive di tipo diverso e analizzate separatamente possano venir combinate in una immagine coerente. Le proprietà elementari degli oggetti presenti nello scenario visivo (come il colore, l'orientamento, le dimensioni e la distanza) vengono codificate in vie nervose diverse disposte in parallelo, ciascuna delle quali dà origine a una mappa di caratteristiche. Alcune particolari caratteristiche di queste mappe vengono poi integrate in una mappa principale, nella quale vengono raccolte tutte le caratteristiche dell'immagine necessarie per distinguerla dallo sfondo. L'attenzione focalizzata interviene soltanto dopo che le diverse caratteristiche sono state riunite in un'area ristretta della mappa principale.

codificando, in parallelo, le proprietà elementari di uno scenario visivo come il colore, l'orientamento, le dimensioni o la direzione del movimento. A questo punto dell'analisi le differenze elementari fra un oggetto e l'altro vengono rilevate esclusivamente in termini di margini o di contorni, mentre le differenze più complesse nelle combinazioni dei diversi attributi visivi non vengono messe in evidenza (Figura 25.14). L'analisi preattenzionale viene anche detta analisi ascendente in quanto parte dalle singole proprietà degli elementi dello scenario visivo e mette in evidenza l'insieme dei particolari di una singola percezione visiva necessari per distinguere una figura dallo sfondo.

Questo raggruppamento iniziale di particolari è seguito da un *processo attenzionale* che seleziona e mette in rilievo le caratteristiche ancora segregate dei singoli oggetti. A differenza del sistema preattenzionale, il sistema attenzionale conduce un'analisi seriale. Questo sistema è discendente, in quanto gli elementi già selezionati vengono ora identificati indipendentemente dai singoli elementi dello scenario visivo.

Treisman ritiene che le singole proprietà degli oggetti siano codificate in *mappe di caratteristiche* distinte, localizzate in parti diverse della corteccia cerebrale. Per risolvere il problema del collegamento, Treisman ha postulato che debba esistere una mappa principale o *mappa delle salienze* che codifica la riunione delle diverse caratteristiche in una sola immagine (Figura 25.15). Questa mappa principale riceve afferenze da tutte le mappe di caratteristiche, ma mette in rilievo soltanto le caratteristiche che permettono di distinguere dal suo sfondo l'oggetto al quale vogliamo prestare attenzione. Una volta che le caratteristiche salienti di un oggetto sono state rappresentate nella mappa principale, tutti i dettagli dell'oggetto possono venir passati in rassegna tornandoli ad analizzare nelle singole mappe di caratteristiche. In tal modo la mappa principale può mettere insieme i particolari presenti nelle mappe di caratteristiche che sono essenziali per il riconoscimento di un oggetto. Treisman si riferisce pertanto all'attenzione come al collante che lega insieme caratteristiche diverse. Prenderemo in esame altre soluzioni del problema del collegamento nel Capitolo 28.

Negli esempi considerati, l'attenzione era diretta verso un oggetto o una serie di oggetti presenti in uno scenario visivo. Michael Posner e collaboratori hanno osservato che l'attenzione non è indirizzata soltanto verso gli oggetti ma anche verso singole localizzazioni spaziali. Posner considera questo tipo di attenzione come qualcosa che si sposta da una parte all'altra del campo visivo, mettendo in evidenza oggetti o luoghi verso i quali rivolge selettivamente la propria analisi visiva. Un modo alternativo di considerare questo aspetto del problema è quello di ritenerlo come una conseguenza della competizione che nasce per via delle limitate capacità di analisi presenti ad ogni livello del sistema visivo.

Quali meccanismi comporta l'attenzione visiva? Treisman parla, metaforicamente, di un riflettore dell'attenzione. Qual è la natura dell'interruttore di questo riflettore? E che cosa aziona l'interruttore? Come si può evincere dai risultati di molte delle ricerche passate in rassegna in questo ed in capitoli precedenti (come il Capitolo 20), i meccanismi nervosi dell'attenzione e della consapevolezza costituiscono ancora il principale problema irrisolto nel campo della percezione e, si può dire, dell'intera neurobiologia.

L'analisi dell'attenzione visiva fornisce importanti elementi di valutazione che ci permettono di capire come si formi in noi la consapevolezza del mondo esterno

Come abbiamo visto nel Capitolo 20, il problema della selettività dell'attenzione fu affrontato per primo da William James, nel 1890. Nel suo saggio *The stream of thought* egli scriveva:

> Ad ogni momento, alla nostra mente si prospetta una intera gamma di possibilità. Lo stato di consapevolezza consiste appunto nel confronto di tutte le varie evenienze, nella scelta di alcune di esse e nella soppressione di tutte le altre mediante l'inibizione o il rinforzo della facoltà dell'attenzione. I risultati più elevati e complessi della nostra mente vengono filtrati a partire dagli elementi scelti come i più pertinenti dall'intera massa dei dati a disposizione, e tale massa sarà stata vagliata, a sua volta, da un novero ancora maggiore di elementi più semplici e così via. In un certo senso, la nostra mente tratta i dati che riceve come lo scultore tratta un blocco di pietra.

La maggior parte delle informazioni sensoriali ricevute dai nostri recettori periferici viene filtrata e, alla fine, eliminata dal sistema nervoso allo stesso modo con cui, quando vogliamo concentrarci su un'immagine, ne trascuriamo lo sfondo. Di conseguenza, sebbene il sistema visivo contenga numerose vie in parallelo capaci di elaborare simultaneamente informazioni di natura diversa, in pratica la quantità di queste informazioni che raggiunge i centri superiori d'analisi della corteccia è limitata dal meccanismo dell'attenzione selettiva. Come abbiamo visto nel prendere in esame l'antagonismo figura-sfondo, l'attenzione selettiva filtra alcune immagini, mentre acuisce la nostra percezione di altre. In questa strategia del tipo "chi-vince-acchiappa-tutto" alcuni stimoli acquistano rilievo nella nostra coscienza mentre altri sfumano in una percezione appena liminare.

È interessante pensare che esplorando i meccanismi dell'attenzione visiva potremo riuscire a definire i meccanismi nervosi di questo particolare tipo di consapevolezza. Infatti, il problema di cosa sia la consapevolezza ha eluso finora ogni velleità di spiegazione riduzionistica. Ma, come dimostra questo capitolo e altri che seguiranno, è probabile che lo studio biologico delle diverse componenti della consapevolezza possa cominciare a darci almeno un barlume di conoscenza su alcuni dei suoi fattori più complessi, come la volontà, la progettualità e l'autocoscienza. Se la consapevolezza è il prodotto di un gruppo di meccanismi nervosi ampiamente diffusi, lo studio dell'attenzione visiva può metterci sulla strada che conduce alla comprensione dell'autocoscienza.

Una visione d'insieme

David Marr inizia il suo fondamentale libro sui meccanismi dell'analisi visiva con la domanda: "cosa significa vedere?" La risposta di Marr è che la visione è il processo mediante il quale si scopre, a partire da immagini, che cosa è presente nel mondo visivo e dove esso si trova.

Sappiamo ora che il sistema visivo cerebrale svolge questi compiti mediante analisi distribuite in diverse aree corticali. Sia i casi clinici che gli esperimenti sugli animali hanno condotto alla conclusione che ciascuna di queste aree è responsabile di un aspetto particolare della visione come la profondità di campo, l'analisi delle forme, del movimento o dei colori.

Solo recentemente si è avuta chiaramente la nozione che queste analisi sono condotte in parallelo piuttosto che in una successione di stazioni disposte in serie. Due vie distinte (le vie P ed M) prendono origine nella retina, si continuano in diverse stazioni corticali di analisi e raggiungono infine le cortecce parietale posteriore da un lato e inferotemporale dall'altro. La corteccia inferotemporale è particolarmente interessata ad analizzare *che cosa* sia ciò che si vede, mentre la via che raggiunge la corteccia parietale posteriore sembra maggiormente connessa con il *dove* sia ciò che si vede.

La scoperta di queste vie in parallelo ha tuttavia introdotto un nuovo problema nello studio della percezione visiva. In una via posta in serie, l'integrazione delle informazioni viene ottenuta in modo progressivo, mano a mano che le informazioni si trasformano, passando da una stazione alla successiva. In un sistema di vie in parallelo, ciascuna con una funzione diversa, l'integrazione può esser raggiunta solo in modo interattivo.

Come e dove ha luogo questa interazione nel sistema visivo? Nel suo libro *A Vision of the Brain*, Semir Zeki ha impostato, in brevi parole, così questo problema:

> A prima vista, il problema dell'integrazione può sembrare assai semplice. In termini logici sarebbe semplicemente necessario che tutti i segnali provenienti dalle singole aree visive specializzate confluissero insieme per riferire il risultato delle proprie operazioni ad un'unica area corticale dominante. Quest'area dominante sintetizzerebbe quindi l'informazione che proviene dalle diverse fonti e ci fornirebbe l'immagine risultante, o ciò che si potrebbe ritenere come tale. Ma il cervello ha una sua logica... Se tutte le aree visive riferiscono a un'unica area corticale principale, a chi o a che cosa riferirà quest'ultima?

Messo in termini visivi, che parte del cervello andrà ad osservare l'immagine visiva costruita dall'area dominante? Il problema non è peculiare soltanto della percezione visiva. Chi, per esempio, ascolta la musica costruita dall'area uditiva principale o sente gli odori costruiti dall'area olfattiva principale? È privo di senso continuare per questa strada di *grande sintesi*. Infatti, a questo punto ci si imbatte in un dato anatomico importante. Né nel sistema visivo né in alcun altro sistema esiste alcuna area principale alla quale tutte le altre aree corticali riferiscono in maniera esclusiva. In conclusione, per costruire un'immagine visiva integrata la corteccia deve usare una strategia del tutto diversa da quella qui delineata.

 ISBN 88-408-1256-3

In effetti, fra le principali vie visive vi sono collegamenti estesi che interessano quasi tutti i livelli corticali, nonché connessioni reciproche fra i livelli superiori e inferiori d'analisi, sia all'interno di ciascuna via che fra una via visiva e l'altra. Inoltre, le interazioni fra le diverse vie non sono limitate soltanto agli ultimi stadi di analisi. È perciò assai probabile che i processi di integrazione non siano affatto il risultato di una unica grande sintesi globale ma abbiano luogo a diversi stadi successivi, lungo ciascuna via e fra le diverse vie. L'integrazione percettiva è quindi, con ogni verosimiglianza, un processo che si realizza attraverso diversi stadi successivi. Anche altre stazioni cerebrali connesse con il sistema visivo e che sappiamo essere in grado di influenzare il livello di attenzione visiva, come la corteccia prefrontale, il claustro e il pulvinar, possono contribuire a correlare il flusso delle informazioni visive in modo da estrarne una sola percezione cosciente.

In questo capitolo abbiamo concentrato la nostra attenzione sulla visione del mondo che ci circonda. Con ogni evidenza, tuttavia, la vista è anche un fattore della massima importanza per guidare il movimento. È assai probabile che buona parte dell'analisi visiva, e in modo particolare quella connessa all'analisi del movimento e delle relazioni spaziali che si svolge nella via magnocellulare e nella corteccia parietale posteriore, sia essenziale per il controllo del movimento. Anche il solo fatto di spostarsi nel mondo esterno richiede un'analisi complessa degli stimoli visivi. Torneremo a prendere in esame più tardi il movimento sotto guida visiva, quando parleremo del sistema motorio.

Eric.R. Kandel
Robert H. Wurtz

LETTURE SCELTE

Desimone R, Duncan J. 1995. Neural mechanisms of selective visual attention. Annu Rev Neurosci 18:193–222.

Felleman DJ, Van Essen DC. 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. Cerebral Cortex 1:1–47.

Gregory RL. 1978. *Eye and Brain: The Psychology of Seeing*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill.

Hochberg JE. 1978. *Perception*, 2nd ed. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall.

Hubel DH. 1988. *Eye, Brain and Vision*. New York: Scientific American Library.

Marr D. 1982. *Vision: A Computational Investigation Into the Human Representation and Processing of Visual Information*. San Francisco: Freeman.

Posner MI, Petersen SE. 1990. The attention system of the human brain. Annu Rev Neurosci 13:25–42.

Posner MI, Raichle ME. 1994. *Images of Mind*. New York: Scientific American Library.

Rock I, Palmer S. 1990. The legacy of Gestalt psychology. Sci Am 263(6):84–90.

Teuber ML. 1974. Sources of ambiguity in the prints of Maurits C. Escher. Sci Am 231(1):90–104.

Treisman A. 1986. Features and objects in visual processing. Sci Am 255(5):114–125.

Van Essen DC, Gallant JL. 1994. Neural mechanisms of form and motion processing in the primate visual system. Neuron 13:1–10.

Zeki S. 1993. *A Vision of the Brain*. Oxford: Blackwell Scientific.

BIBLIOGRAFIA

Allman JM, Kaas JH. 1971. Representation of the visual field in striate and adjoining cortex of the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). Brain Res 35:89–106.

Andersen RA, Snyder LH, Bradley DC, Xing J. 1997. Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. Annu Rev Neurosci 20:303–330.

Bergen JR, Julesz B. 1983. Rapid discrimination of visual patterns. IEEE Trans Syst Man Cybern SMC-13:857–863.

Bregman, AL. 1981. Asking the "what for" question in auditory perception. In: M Kubovy and JR Pomerantz, (eds). *Perceptual Organization*, p. 99. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.

Brown R, Herrnstein RJ. 1975. *Psychology*. Boston: Little, Brown.

Colby CL, Duhamel J-R, Golberg ME. 1995. Oculocentric spatial representation in parietal cortex. Cereb Cortex 5:470–481.

Corbetta M, Miezin FM, Dobmeyer S, Shulman GL, Petersen SE. 1991. Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: functional anatomy by positron emission tomography. J Neurosci 11:2383–2402.

Desimone R, Ungerleider LG. 1989. Neural mechanisms of visual processing in monkeys. In: F Boller, J Grafman (eds). *Handbook of Neuropsychology*, pp. 267–299. Amsterdam: Elsevier.

DeYoe EA, Van Essen DC. 1988. Concurrent processing streams in monkey visual cortex. Trends Neurosci 11:219–226.

Escher MC. 1971. *The Graphic Work of M. C. Escher*. New ed., rev. and exp. New York: Ballantine Books.

Farah MJ. 1990. *Visual Agnosias*. Cambridge, MA: MIT Press.

Geschwind N. 1979. Specializations of the human brain. Sci Am 241(3):180–199.

Gleitman H. 1986. *Psychology: The Psychology of Seeing*, 3rd ed. New York: Norton.

Goodale MA, Meenan JP, Bülthoff HH, Nicolle DA, Murphy KJ, Racicot CI. 1994. Separate neural pathways for the visual analysis of object shape in perception and prehension. Curr Biol 4:604–610.

Haxby JV, Horwitz B, Ungerleider LG, Maisog JM, Pietrini P, Grady CL. 1994. The functional organization of human extrastriate cortex: a PET-rCBF study of selective attention to faces and locations. J Neurosci 14(11):6336–6353.

James W. [1890] 1981. *The Principles of Psychology: The Works of William James*, Vol. 1. Cambridge, MA: Harvard University Press.

Julesz B. 1984. Toward an axiomatic theory of preattentive vision. In: GM Edelman, WE Gall, WM Cowan (eds). *Dynamic Aspects of Neocortical Function*, pp. 585–612. New York: Wiley.

Kaas JH. 1989. Changing concepts of visual cortex organiza-

tion in primates. In: JW Brown (ed). *Neuropsychology of Visual Perception*, pp. 3–32. Hillsdale, NJ: Erlbaum

Kolb B, Whishaw IQ. 1985. *Fundamentals of Human Neuropsychology*, 2nd ed. New York: Freeman.

Livingstone MS. 1988. Art, illusion and the visual system. Sci Am 258(1):78–85.

Marshall WH, Talbot SA. 1942. Recent evidence for neural mechanisms in vision leading to a general theory of sensory acuity. In: H Kluver (ed). *Visual Mechanisms*, pp. 117–164. Lancaster, PA: Cattell.

Nakayama K, Shimojo S. 1990. Toward a neural understanding of visual surface representation. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 55:911–924.

Posner MI (ed). 1989. *Foundations of Cognitive Science*. Cambridge, MA: MIT Press.

Ramachandran VS. 1987. Interaction between colour and motion in human vision. Nature 328:645–647.

Ramachandran VS. 1988. Perceiving shape from shading. Sci Am 259(2):76–83.

Rock I. 1984. *Perception*. New York: Scientific American Library.

Talbot SA, Marshall WH. 1941. Physiological studies on neural mechanisms of visual localization and discrimination. Am J Ophthalmol 24:1255–1264.

Treisman A, Gormican S. 1988. Feature analysis in early vision: evidence from search asymmetries. Psychol Rev 95:15–48.

Treisman A, Sykes M, Gelade G. 1977. Selective attention stimulus integration. In S Dornie (ed). *Attention and performance VI*, pp. 333–361. Hilldale, NJ: Lawrence Erlbaum.

Ungerleider LG, Mishkin M. 1982. Two cortical visual systems. In: DJ Ingle, MA Goodale, RJW Mansfield (eds). *Analysis of Visual Behavior*, pp. 549–586. Cambridge, MA: MIT Press.

Van Essen DC, Gallant JL. 1994. Neural mechanisms of form and motion processing in the primate visual system. Neuron 13:1–10.

Zeki S, Shipp S. 1988. The functional logic of cortical connections. Nature 355:311–317.

26 Analisi delle informazioni visive nella retina

- **La retina contiene i fotorecettori oculari**
  - Vi sono due tipi di fotorecettori: i bastoncelli e i coni
  - I bastoncelli rilevano stimoli luminosi di bassa intensità
  - I coni rilevano i colori
  - I pigmenti visivi dei fotorecettori assorbono la luce
- **I meccanismi di fototrasduzione dei fotorecettori richiedono l'intervento di eventi biochimici che si succedono, a cascata, in tre stadi**
  - Primo stadio: la luce attiva le molecole del pigmento dei fotorecettori
  - Secondo stadio: l'attivazione delle molecole del pigmento riduce la concentrazione citoplasmatica del GMP ciclico
  - Terzo stadio: in seguito alla riduzione della concentrazione del GMP ciclico l'accesso dei canali ionici attivati dal GMPc si chiude e tale chiusura iperpolarizza i fotorecettori
- **I fotorecettori si adattano con lentezza alle variazioni dell'intensità della luce**
- **Le cellule gangliari sono i neuroni di uscita della retina**
  - I campi recettivi delle cellule gangliari retiniche hanno un centro e una periferia che rispondono alla luce in maniera antagonista
  - Le cellule gangliari retiniche sono specializzate per mettere in evidenza i contrasti di luminosità e i mutamenti rapidi delle immagini visive
  - I diversi tipi di cellule gangliari sono specializzati per l'analisi di particolari aspetti dell'immagine visiva
- **I segnali provenienti dai fotorecettori sono ritrasmessi alle cellule gangliari attraverso una rete di interneuroni**
  - Le cellule bipolari trasmettono i segnali provenienti dai coni attraverso vie dirette o indirette
  - Anche le cellule bipolari hanno campi recettivi nei quali il centro ha proprietà antagoniste rispetto alla periferia
  - Le cellule bipolari delle diverse classi stabiliscono connessioni eccitatorie con le cellule gangliari appartenenti alle rispettive classi
- **Una visione d'insieme**

I processi che conducono alla percezione visiva prendono inizio nella retina e si svolgono in due stadi. La luce che penetra attraverso la cornea viene dapprima proiettata sul fondo dell'occhio, dove viene trasformata in segnali elettrici da un organo sensoriale specializzato che è la retina. Questi segnali vengono poi convogliati, attraverso il nervo ottico, verso centri cerebrali superiori, dove vengono elaborati ulteriormente fino a livello percettivo. In questo capitolo prenderemo in esame l'elaborazione nervosa dei segnali visivi che ha luogo nella retina. Nei tre capitoli che seguiranno cercheremo invece di spiegare, in termini di fisiologia cellulare, in che modo l'analisi dell'informazione visiva che si svolge nei centri cerebrali superiori dia origine alla percezione delle forme, del movimento e dei colori.

La retina merita di venir analizzata con cura per diverse ragioni. In primo luogo, essa rappresenta un modello di grande utilità per la comprensione generale dei meccanismi di trasduzione sensoriale in quanto i fotorecettori sono, con ogni probabilità, le cellule sensitive che meglio conosciamo. In secondo luogo, a differenza di altre strutture sensoriali, come quelle dei recettori della coclea o della cute, la retina non è un organo periferico ma una parte del sistema nervoso centrale e la sua organizzazione sinaptica ha perciò le caratteristiche proprie di altre strutture del sistema nervoso centrale. Allo stesso tempo, tuttavia, la retina ha una struttura relativamente semplice se paragonata a quella di altre regioni cerebrali. Essa comprende soltanto cinque tipi principali di neuroni collegati fra loro da una rete di contatti sinaptici molto complessa, ma con una disposizione a strati, anatomicamente ben ordinata. Tale combinazione di complessità fisiologica e di organizzazione strutturale relativamente semplice fa della retina un modello prezioso per la comprensione del modo con cui i circuiti cerebrali più complessi elaborano l'informazione.

Per queste ragioni ci soffermeremo ad analizzare l'elaborazione nervosa che ha luogo nella retina in maniera dettagliata. Questo capitolo comprende due parti. Nella

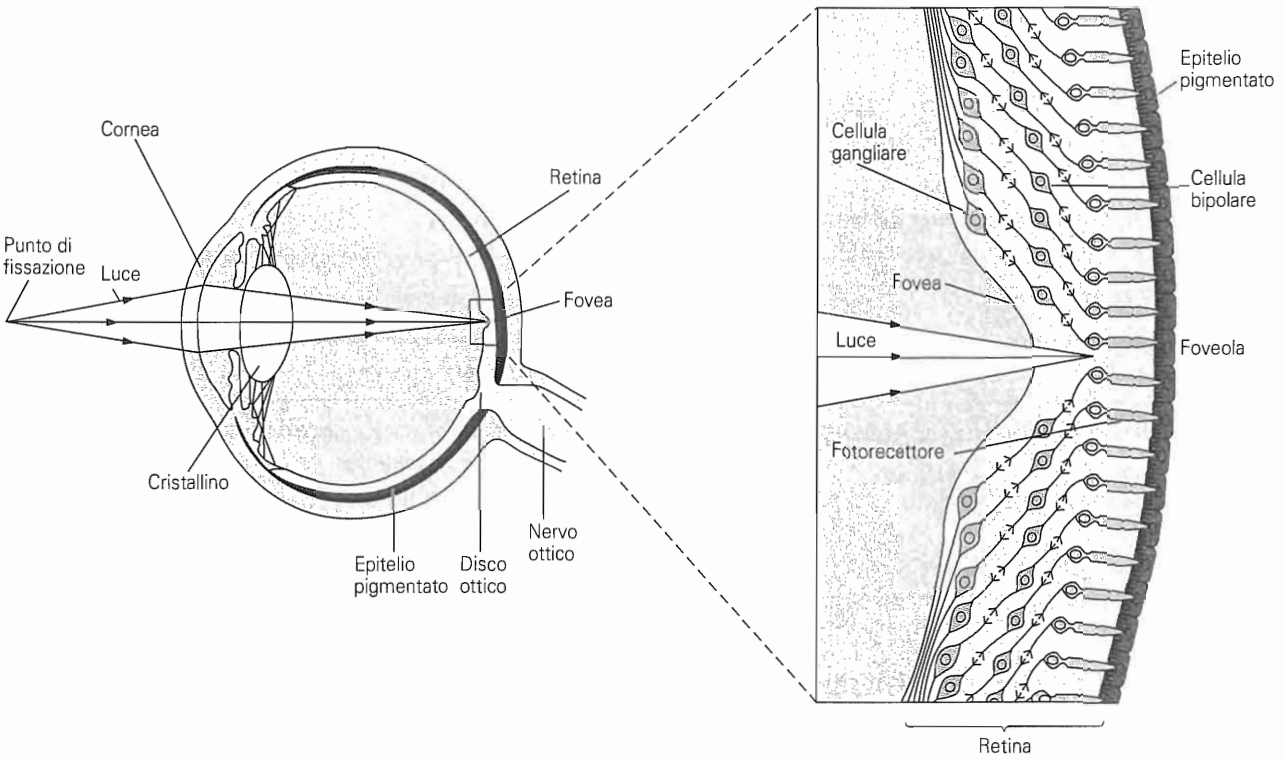


Figura 26.1. I fotorecettori sono localizzati nella retina.
La posizione della retina nell'occhio è illustrata nella figura a sinistra. I particolari della retina a livello della fovea sono illustrati nella figura a destra (lo schema è stato semplificato togliendo le connessioni laterali stabilite dagli interneuroni; v. Figura 26.6). In quasi tutta la retina la luce deve passare attraverso gli strati delle cellule nervose coi loro processi, prima di raggiungere i fotorecettori. Nel centro della fovea, la così detta foveola, gli elementi nervosi prossimali sono invece spostati lateralmente in modo che la luce possa raggiungere i fotorecettori direttamente. Di conseguenza, le immagini visive che si formano nella foveola hanno il minor grado di distorsione.

prima verrà descritto il modo con cui i fotorecettori operano la trasduzione della luce in segnali elettrici. Nella seconda parte prenderemo in esame il modo con cui altri neuroni retinici modificano tali segnali, prima di inviarli ai centri cerebrali superiori, e come l'organizzazione dei contatti sinaptici fra i diversi neuroni retinici consenta tali modificazioni. Prima di addentrarci nell'analisi dei meccanismi della fototrasduzione, passeremo in rassegna l'organizzazione generale della retina e le proprietà fisiologiche essenziali dei fotorecettori.

La retina contiene i fotorecettori oculari

L'occhio può venir considerato come uno strumento ottico deputato a focalizzare sulla retina le immagini visive con la minima distorsione possibile. La luce viene focalizzata dalla cornea e dal cristallino e deve attraversare l'umor vitreo, che occupa la cavità dell'occhio, prima di raggiungere i fotorecettori retinici (Figura 26.1). La retina sta davanti all'epitelio pigmentato che ricopre la superficie posteriore dell'occhio. Le cellule dell'epitelio pigmentato contengono grandi quantità di un pigmento nero, la melanina, che assorbe tutta la luce che non è stata trattenuta dalla retina impedendo in tal modo che essa possa venir riflessa di nuovo sulla retina (il che deteriorerebbe la qualità delle immagini visive).

I fotorecettori sono localizzati nella parte posteriore dell'occhio, immediatamente al davanti dell'epitelio pigmentato, mentre tutte le altre cellule retiniche sono disposte davanti ai fotorecettori, in posizione più prossima al cristallino. Di conseguenza, la luce deve attraversare tutti gli strati dei neuroni retinici prima di colpire i fotorecettori. I neuroni degli strati retinici prossimali, tuttavia, sono amielinici e perciò abbastanza trasparenti, il che permette alla luce di raggiungere i fotorecettori senza andare incontro, in maniera apprezzabile, a processi di assorbimento o di rifrazione (che finirebbero con il deteriorare l'immagine visiva). Esiste inoltre una zona della retina, la *fovea*, nella quale i corpi cellulari dei neuroni degli strati prossimali della retina sono spostati lateralmente, e ciò mette in grado i fotorecettori foveali di ricevere l'immagine visiva nella sua forma meno distorta possibile (v. Figura 26.1). Questo tipo di disposizione è particolarmente pronunciato al centro della fovea, nella così detta *foveola*. Per questa ragione l'Uomo muove costantemente gli occhi in modo che le immagini che risvegliano il suo interesse vadano a cadere sulla fovea. La retina contiene anche una regione, detta disco ottico, che è il punto dal quale le fibre del nervo ottico lasciano la retina. In questa zona non esistono fotorecettori e ciò determina la presenza di una macchia cieca nel campo visivo (v. Figura 27.2). Le proiezioni del campo visivo sulle due retine sono descritte nel Capitolo 27.

 ISBN 88-408-1256-3

Tabella 26.1 Differenze fra bastoncelli e coni e fra i rispettivi sistemi neurali

Bastoncelli	Coni
Sensibilità elevata: specializzati per la visione notturna	Sensibilità inferiore: specializzati per la visione diurna
Molto fotopigmento, catturano molta luce	Quantità inferiori di fotopigmento
Amplificazione elevata, mettono in evidenza singoli fotoni	Minore amplificazione
Bassa risoluzione temporale: risposta lenta, tempo di integrazione lungo	Risoluzione temporale elevata: risposta rapida, tempo d'integrazione breve
Più sensibili alla luce diffusa	Più sensibili alla luce diretta assialmente
Sistema dei bastoncelli	**Sistema dei coni**
Bassa acuità visiva: non è presente nella fovea, vie retiniche altamente convergenti	Acuità visiva elevata: particolarmente concentrato nella fovea, vie retiniche meno convergenti
Acromatico: è presente un solo tipo di pigmento	Cromatico: esistono tre tipi di coni, ciascuno dei quali possiede un pigmento diverso che è particolarmente sensibile a una banda dello spettro visibile

Vi sono due tipi di fotorecettori: i bastoncelli e i coni

La retina dell'Uomo contiene due tipi di fotorecettori: i bastoncelli e i coni. I coni sono responsabili della visione diurna; i soggetti nei quali è compromessa la funzione dei coni, dal punto di vista legale, vengono considerati come ciechi. I bastoncelli assicurano la visione notturna; la loro perdita totale determina soltanto cecità notturna. I bastoncelli sono particolarmente sensibili alla luce e, pertanto, funzionano bene nelle condizioni di luce attenuata presente al crepuscolo e di notte, quando la maggioranza degli stimoli luminosi sono troppo deboli per eccitare il sistema dei coni.

I coni funzionano assai meglio dei bastoncelli in ogni tipo di compito visivo all'infuori di quello della percezione di stimoli luminosi particolarmente deboli. La visione mediata dai coni possiede anche un'acuità molto maggiore di quella mediata dai bastoncelli ed è inoltre in grado di distinguere molto meglio variazioni rapide delle immagini visive (possiede cioè una risoluzione temporale molto migliore). I coni, infine, assicurano anche la visione dei colori. Il sistema dei bastoncelli è molto più sensibile alla luce di quello dei coni ma è totalmente acromatico. Queste diverse prestazioni sono in parte dovute alle proprietà intrinseche dei bastoncelli e dei coni stessi, mentre in parte dipendono dal tipo di connessioni che essi intrattengono con gli altri neuroni della retina (sistemi dei coni e dei bastoncelli).

I fattori più importanti che contribuiscono a stabilire queste differenze sono riassunti nella Tabella 26.1 e verranno presi in esame nei paragrafi che seguono.

I bastoncelli rilevano stimoli luminosi di bassa intensità

I bastoncelli posseggono quantità di fotopigmento molto maggiori che non i coni e ciò permette loro di catturare maggiori quantità di luce. I bastoncelli inoltre, cosa ancora più importante, hanno la capacità di amplificare i segnali luminosi molto più dei coni. Un solo fotone è in grado di risvegliare una risposta apprezzabile in un bastoncello, mentre i coni sono in grado di evocare risposte paragonabili solo dopo aver assorbito decine o centinaia di fotoni. Inoltre il sistema dei bastoncelli ha un elevato grado di convergenza, vale a dire che parecchi bastoncelli fanno sinapsi sullo stesso interneurone costituito da una cellula bipolare (v. *infra*). Quindi, i segnali dei bastoncelli vanno a convergere sulla stessa cellula bipolare rinforzandosi reciprocamente, esaltando la risposta evocata dalla luce in ogni singolo recettore e aumentando, in ultima analisi, la capacità cerebrale di mettere in evidenza stimoli luminosi di bassa intensità. Pochi coni, al contrario, convergono sulla stessa cellula bipolare. In realtà, nella foveola i coni sono di piccolo diametro, sono disposti uno accanto all'altro e non convergono affatto; ogni cellula bipolare riceve afferenze da un unico cono.

I coni rilevano i colori

Esistono tre tipi di coni ciascuno dei quali contiene un pigmento visivo sensibile a una banda diversa dello spettro luminoso (v. *infra*). Come vedremo nel Capitolo 29, il cervello ricava le informazioni relative ai colori confrontando le risposte di questi tre tipi di coni. I bastoncelli, al contrario, contengono un solo tipo di pigmento e rispondono perciò in modo uniforme alle diverse lunghezze d'onda.

Sebbene il numero dei bastoncelli sia all'incirca 20 volte maggiore di quello dei coni, esistono almeno due buone ragioni per le quali il sistema dei coni possiede una risoluzione spaziale molto migliore. In primo luogo, poiché molti bastoncelli vicini convergono su una sola cellula bipolare, le diverse risposte dei singoli bastoncelli

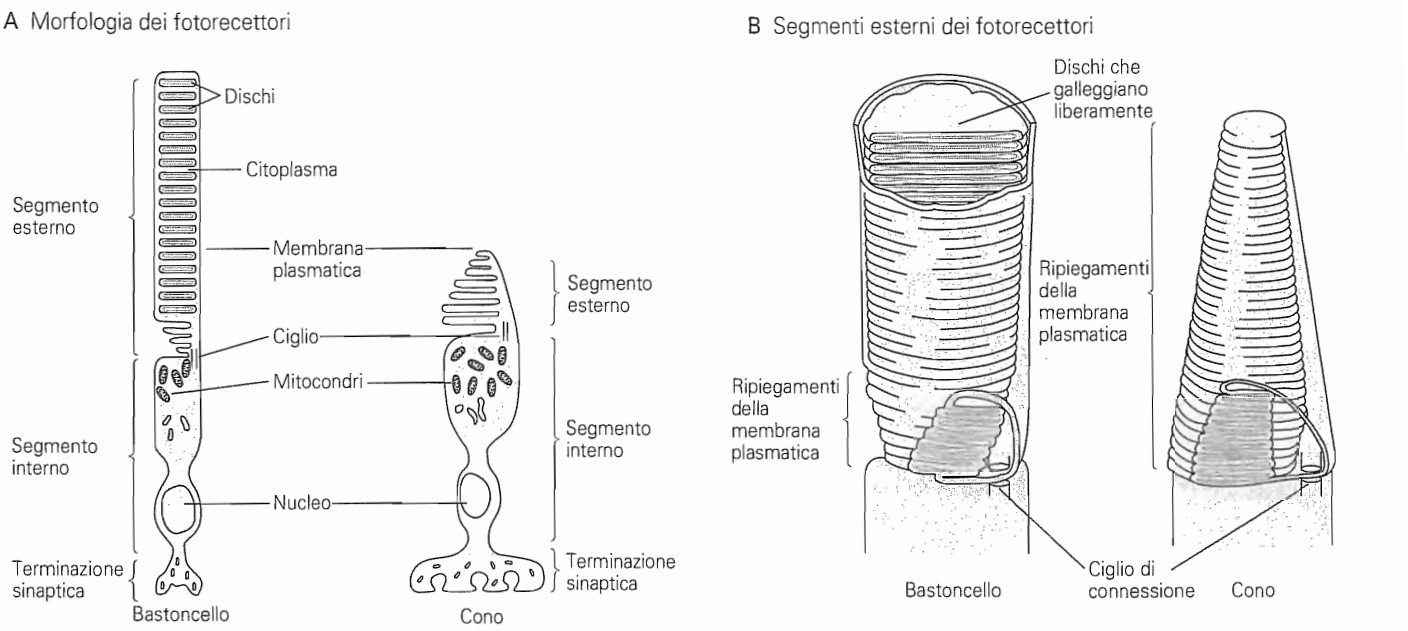


Figura 26.2 I due tipi di fotorecettori, coni e bastoncelli, hanno strutture simili. (Modificata, da O'Brien, 1982, e Young, 1970.)
A. Sia i bastoncelli che i coni posseggono un segmento interno e uno esterno connessi da un ciglio. Il segmento interno contiene il nucleo e quasi tutti gli organuli essenziali per le reazioni metaboliche. Il segmento esterno contiene l'apparato necessario per la trasduzione della luce.
B. Il segmento esterno consiste di una serie di dischi membranosi sovrapposti che contengono il fotopigmento deputato ad assorbire la luce. In tutti e due i tipi di recettori questi dischi si formano da invaginazioni della membrana plasmatica. Nei bastoncelli, tuttavia, le pieghe finiscono con lo staccarsi dalla membrana esterna e i dischi galleggiano perciò liberamente nel citoplasma del segmento esterno, mentre nei coni i dischi continuano a far parte integrante della membrana plasmatica.

vengono espresse come valor medio da parte degli interneuroni. In secondo luogo, i coni sono particolarmente numerosi proprio nella fovea dove le immagini visive subiscono la minore distorsione.

Analogamente a molti altri recettori, i bastoncelli e i coni non danno origine a potenziali d'azione. Al contrario, essi rispondono alla luce con modificazioni graduali del loro potenziale di membrana. Le risposte dei bastoncelli sono molto lente e gli effetti di tutti i fotoni assorbiti in un intervallo di tempo di 100 ms vengono sommati insieme. Ciò permette ai bastoncelli di mettere in evidenza stimoli luminosi di intensità molto bassa ma non consente loro di distinguere una luce che lampeggi a una frequenza superiore a circa 12 Hz. La risposta dei coni è, al contrario, molto più vivace e consente loro di distinguere una luce che lampeggi fino alla frequenza di almeno 55 Hz.

I pigmenti visivi dei fotorecettori assorbono la luce

Sia i bastoncelli che i coni posseggono tre principali regioni funzionali (Figura 26.2):

1. Il *segmento esterno*, localizzato a livello della superficie esterna o distale della retina e specializzato per la fototrasduzione.
2. Il *segmento interno*, localizzato in posizione più prossimale, all'interno della retina, che contiene il nucleo della cellula e la maggior parte degli organuli responsabili dei processi biochimici che vi si svolgono.
3. Una *terminazione sinaptica* che prende contatto con le cellule bersaglio dei fotorecettori.

I segmenti esterni dei bastoncelli e dei coni contengono una elevata concentrazione di pigmenti visivi in grado di assorbire la luce. Ogni molecola di pigmento comprende una molecola di piccole dimensioni, dotata di proprietà di assorbimento della luce legata con una proteina di membrana di grandi dimensioni. I bastoncelli e i coni contengono una grande quantità di queste proteine di membrana (fino a 10^8 molecole per cellula), in quanto il loro segmento esterno ha sviluppato un complicato sistema di dischi membranosi sovrapposti che aumentano enormemente la superficie delle loro membrane (Figura 26.2B). Questi dischi si sviluppano come una serie di invaginazioni della membrana plasmatica della cellula che finiscono col disporsi le une sulle altre, come una pila di monete. Nei coni, questi dischi sono continui con la membrana plasmatica, mentre nei bastoncelli essi si separano da questa per diventare degli organuli intracellulari.

Come la maggior parte dei neuroni, i fotorecettori non vanno incontro a mitosi. I loro segmenti esterni, tuttavia, si rinnovano continuamente. Tale processo è molto rapido; nei bastoncelli infatti vengono sintetizzati approssimativamente tre dischi all'ora. L'estremità del segmento esterno si distacca e viene eliminata dall'attività fagocitica delle cellule dell'epitelio pigmentato.

 ISBN 88-408-1256-3

I meccanismi di fototrasduzione dei fotorecettori richiedono l'intervento di eventi biochimici che si succedono, a cascata, in tre stadi

L'assorbimento della luce da parte dei pigmenti visivi dei bastoncelli e dei coni dà inizio a una serie di eventi, a cascata, che determina, in ultima analisi, una variazione dei flussi ionici ai capi della membrana di queste cellule e una conseguente variazione del loro potenziale di membrana. La molecola chiave in questa sequenza di eventi è rappresentata dal nucleotide guanosin-monofosfato 3'-5' ciclico (GMPc). Nei bastoncelli la molecola del GMPc funge da secondo messaggero citoplasmatico in grado di convogliare l'informazione proveniente dai dischi, che galleggiano liberamente nel citoplasma e nei quali viene assorbita la luce, verso la membrana plasmatica della cellula, dove vengono modificati i flussi ionici. Nei coni, i dischi sono in continuità con la membrana plasmatica e un secondo messaggero non dovrebbe perciò essere necessario; tuttavia, anche in queste cellule viene impiegato GMPc, analogamente a quanto accade nei bastoncelli. Il GMPc controlla i flussi ionici di membrana in quanto apre un canale ionico specializzato, specificamente attivato da GMPc, che determina l'ingresso nella cellula di un flusso di corrente trasportato in gran parte da Na^+ ioni.

Al buio, la concentrazione di GMPc è relativamente elevata, i canali controllati dal GMPc sono in gran parte aperti e la corrente entrante che passa per questi canali mantiene i fotorecettori in uno stato di relativa depolarizzazione. Il processo di fototrasduzione avviene poi in tre stadi: (1) la luce attiva i pigmenti visivi; (2) i fotopigmenti attivati stimolano una GMPc-fosfodiesterasi che riduce la concentrazione citoplasmatica di GMPc; (3) la riduzione della concentrazione di GMPc fa chiudere i canali attivati dal GMPc stesso iperpolarizzando i fotorecettori. Passeremo ora in rassegna questi processi, passaggio per passaggio.

Primo stadio: la luce attiva le molecole del pigmento dei fotorecettori

Il pigmento visivo dei bastoncelli, o rodopsina, è costituito da due componenti. Una parte proteica, l'*opsina*, è localizzata nella membrana dei dischi e di per sé non è in grado di assorbire la luce. La parte del complesso deputata all'assorbimento della luce, o *retinale*, è un derivato della vitamina A. Il retinale può assumere diverse forme isomere, due delle quali rivestono grande importanza in fasi diverse del ciclo visivo. Nella sua forma inattiva la rodopsina contiene il retinale come isomero 11-*cis*, che si adatta lassamente in un sito di legame della molecola dell'opsina (Figura 26.3A).

L'attivazione della rodopsina ha inizio con l'assorbimento della luce che fa sì che il retinale abbia a modificare la propria conformazione da 11-*cis* a tutto-*trans* (Figura 26.3B). Fra tutti i processi visivi, questa è l'unica reazione che dipende dalla luce. In seguito a questa modifica di conformazione, il retinale non si adatta più nel suo sito di legame con l'opsina e ciò fa sì che l'opsina vada incontro, a sua volta, a una modificazione della propria conformazione, trasformandosi in un composto semistabile, detto metarodopsina II, che dà inizio al secondo passaggio della fototrasduzione che prenderemo fra breve in esame.

La metarodopsina II è instabile e in un tempo dell'ordine dei minuti si scinde in opsina e retinale tutto-*trans*. Il retinale tutto-*trans* viene poi trasportato dai bastoncelli alle cellule dell'epitelio pigmentato, dove viene ridotto a retinolo tutto-*trans* (vitamina A), che è il precursore della sintesi del retinale 11-*cis*, che viene infine trasportato di nuovo ai bastoncelli. Il retinolo tutto-*trans* è quindi un composto chiave per il sistema visivo e, poiché nell'Uomo non viene sintetizzato, deve obbligatoriamente essere introdotto con la dieta. Una deficienza nutritiva di vitamina A determina cecità notturna e se la forma non viene curata può anche condurre alla degenerazione del segmento esterno dei fotorecettori e infine a cecità completa.

Ciascuno dei tre tipi di coni presenti nella retina dei primati contiene un pigmento diverso adatto a massimizzare l'assorbimento della luce di bande diverse dello spettro visibile. Analogamente a quanto abbiamo detto dei bastoncelli, anche il pigmento visivo dei coni è composto da due parti: una proteina detta opsina dei coni e una molecola in grado di assorbire la luce che è ancora il retinale 11-*cis*. I tre pigmenti dei coni contengono diverse isoforme dell'opsina dei coni, ciascuna delle quali interagisce in un modo diverso con il retinale 11-*cis* rendendolo più sensibile a una banda specifica dello spettro visibile. L'esistenza di tre tipi di coni con caratteristiche diverse di assorbimento della luce sta alla base della visione tricromatica dell'Uomo (v. Capitolo 29).

Secondo stadio: l'attivazione delle molecole del pigmento riduce la concentrazione citoplasmatica del GMP ciclico

L'attivazione delle molecole di pigmento da parte della luce determina una riduzione della concentrazione citoplasmatica del secondo messaggero GMPc. La concentrazione del GMPc viene controllata da due enzimi. Esso viene sintetizzato a partire da GTP dalla guanilil-ciclasi e viene idrolizzato a 5'-GMP da una GMPc-fosfodiesterasi, che è una proteina adesa alla superficie della membrana dei dischi (Figura 26.4). La concentrazione del GMPc è sotto il controllo della luce in quanto la GMPc-fosfodiesterasi stessa è controllata dai pigmenti visivi. Nell'oscurità, l'attività della fosfodiesterasi è modesta e la concentrazione del GMPc è perciò relativamente elevata. L'attivazione delle molecole di pigmento da parte della luce

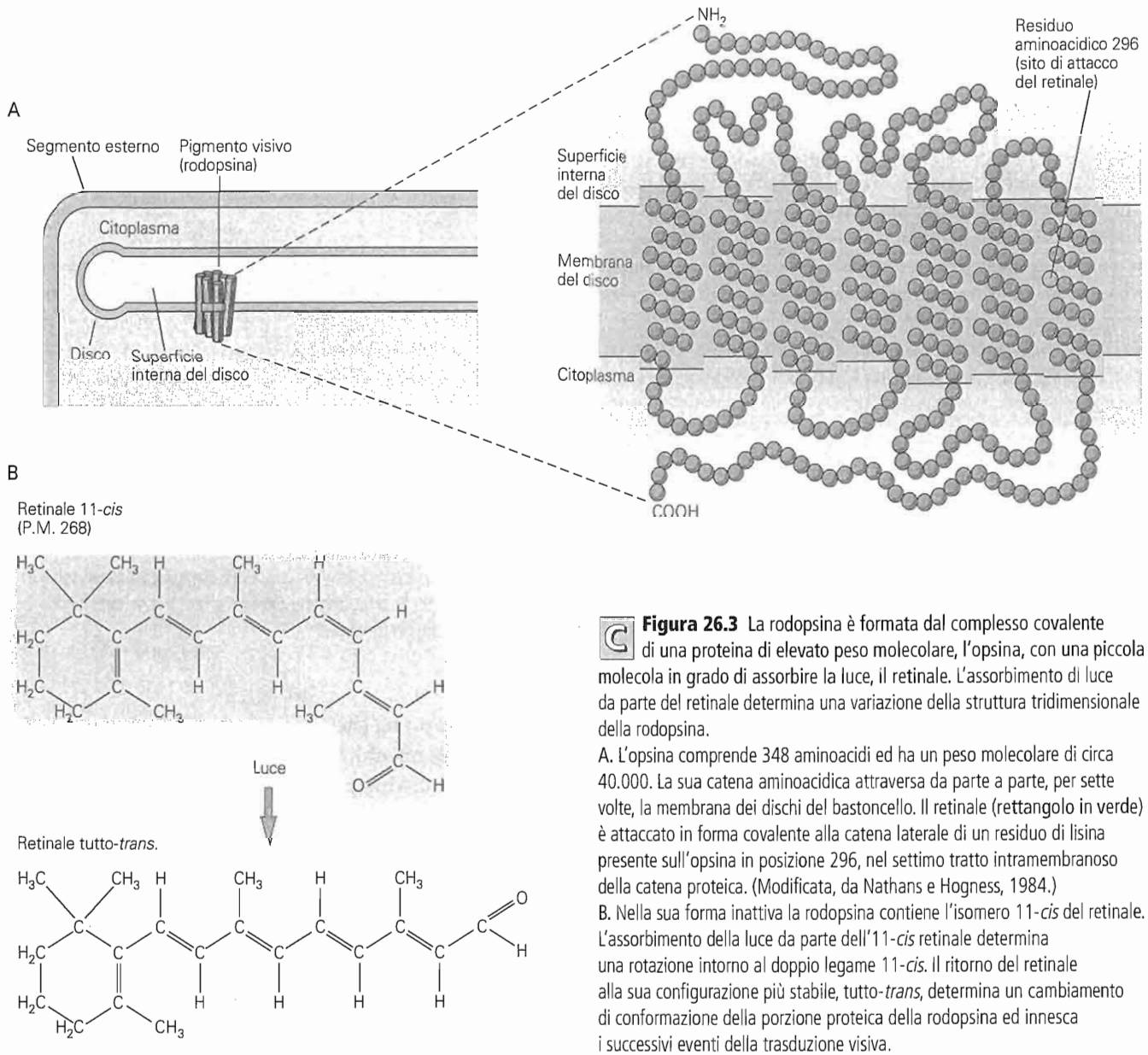


Figura 26.3 La rodopsina è formata dal complesso covalente di una proteina di elevato peso molecolare, l'opsina, con una piccola molecola in grado di assorbire la luce, il retinale. L'assorbimento di luce da parte del retinale determina una variazione della struttura tridimensionale della rodopsina.
A. L'opsina comprende 348 aminoacidi ed ha un peso molecolare di circa 40.000. La sua catena aminoacidica attraversa da parte a parte, per sette volte, la membrana dei dischi del bastoncello. Il retinale (rettangolo in verde) è attaccato in forma covalente alla catena laterale di un residuo di lisina presente sull'opsina in posizione 296, nel settimo tratto intramembranoso della catena proteica. (Modificata, da Nathans e Hogness, 1984.)
B. Nella sua forma inattiva la rodopsina contiene l'isomero 11-*cis* del retinale. L'assorbimento della luce da parte dell'11-*cis* retinale determina una rotazione intorno al doppio legame 11-*cis*. Il ritorno del retinale alla sua configurazione più stabile, tutto-*trans*, determina un cambiamento di conformazione della porzione proteica della rodopsina ed innesca i successivi eventi della trasduzione visiva.

determina anche l'attivazione della fosfodiesterasi che idrolizza il GMPc riducendone la concentrazione.

La fotoattivazione di una singola molecola di rodopsina può determinare l'idrolisi di più di 10^5 molecole di GMPc al secondo. Infatti, ogni molecola di rodopsina diffonde attraverso la membrana dei dischi ed attiva centinaia di molecole di una molecola regolatrice, detta transducina, ciascuna delle quali attiva, a sua volta, una molecola di fosfodiesterasi. Ogni molecola di fosfodiesterasi, infine, può idrolizzare più di 10^3 molecole di GMPc al secondo.

La serie di reazioni biochimiche a cascata innescate dalla fotoattivazione della rodopsina è molto simile ai meccanismi di trasduzione dei segnali innescati dal legame di molti ormoni e di parecchi neurotrasmettitori con i rispettivi recettori. Infatti le opsine dei bastoncelli e dei coni presentano molte analogie strutturali con la famiglia dei recettori ormonali e dei neurotrasmettitori accoppiati alle proteine G (v. Capitolo 13). Inoltre, la transducina è un membro della famiglia delle proteine G trimeriche. Infatti, analogamente alle altre proteine G, l'attivazione della transducina comporta una interazione caratteristica con i nucleotidi della guanina (v. Figura 13.3). Nella sua forma inattiva, la transducina è legata strettamente a una molecola di GDP. L'interazione con una molecola di rodopsina attivata nella membrana dei dischi fa sì che la transducina scambi il GDP con una molecola di GTP attivandosi a sua volta. La transducina si inattiva, infine, perché possiede anche una certa attività GTPasica e finisce perciò per idrolizzare il proprio GTP a GDP (v. Figura 13.4).

Due meccanismi pongono termine alla risposta alla luce. Come abbiamo già detto, la transducina si inattiva da sola idrolizzando il proprio GTP. Inoltre, una volta attivata, la rodopsina diventa un substrato capace di venir fosforilato da una protein-chinasi specifica, la opsina-chinasi; la rodopsina fosforilata reagisce infine con una proteina regolatrice specifica, chiamata arrestina, che determina rapidamente la sua inattivazione.

 ISBN 88-408-1256-3

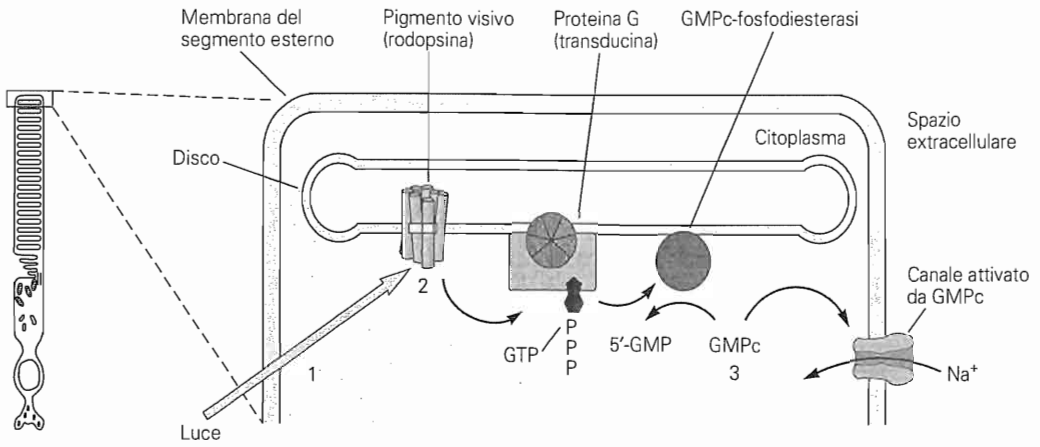


Figura 26.4 Il processo di fototransduzione comporta la chiusura di canali cationici presenti nella membrana del segmento esterno del fototrasduttore. In assenza di luce, i canali cationici presenti nelle membrane del segmento esterno sono mantenuti aperti dal GMPc intracellulare e lasciano passare una corrente entrante trasportata sostanzialmente da Na^+. Quando la luce colpisce un fotorecettore (nella figura è illustrato il caso di un bastoncello), i canali attivati dal GMPc si chiudono in seguito a un processo che può venir distinto in tre passaggi.
(1) La luce viene assorbita dalle molecole di fotopigmento (la rodopsina, nei bastoncelli) presenti nella membrana dei dischi e le attiva (il rettangolo evidenziato in verde nella molecola della rodopsina rappresenta il retinale, che è la molecola deputata ad assorbire la luce).
(2) Una volta attivato, il fotopigmento stimola una proteina G (nei bastoncelli, la transducina) che attiva, a sua volta, una GMPc-fosfodiesterasi. Questo enzima catalizza la degradazione del GMPc a 5'-GMP.
(3) Man mano che la concentrazione del GMPc diminuisce, i canali cationici si chiudono, riducendo in tal modo la corrente entrante e determinando l'iperpolarizzazione dei fotorecettori.

Terzo stadio: in seguito alla riduzione della concentrazione del GMP ciclico l'accesso dei canali ionici attivati dal GMPc si chiude e tale chiusura iperpolarizza i fotorecettori

La diminuzione della concentrazione citoplasmatica del GMPc, innescata dalla luce, determina la chiusura dei canali attivati dal GMPc nei fotorecettori (Figura 26.4). Il GMPc controlla direttamente questi canali ionici legandosi alla faccia citoplasmatica dei canali stessi e l'attivazione di ogni canale richiede il legame cooperativo di almeno tre molecole di GMPc. Il canale dei fotorecettori attivato dal GMPc è stato il primo esempio conosciuto di canale ionico regolato direttamente da un nucleotide ciclico e non per il tramite di una protein-chinasi. Canali analoghi sono anche presenti in alcune cellule bipolari della retina (v. *infra*) e nei neuroni del sistema olfattivo (v. Capitolo 32).

Al buio, i canali controllati dal GMPc fanno passare una corrente entrante che tende a depolarizzare il fotorecettore. La chiusura di questi canali durante l'esposizione alla luce riduce l'entità di questa corrente e fa sì che la cellula si iperpolarizzi (Scheda 26.1).

I fotorecettori si adattano con lentezza alle variazioni dell'intensità della luce

Quando passiamo da un ambiente buio alla piena luce del sole, all'inizio la luce ha un effetto accecante ma dopo alcuni secondi l'occhio si adatta. Analogamente, quando entriamo in una sala cinematografica, i nostri occhi devono adattarsi prima che noi siamo in grado di muoverci al buio. L'adattamento dipende da una serie di modificazioni che hanno luogo a carico della retina e di tutto l'occhio (come, per esempio, una contrazione della pupilla per ridurre la quantità di luce che colpisce la retina), ma le due modificazioni principali che esso comporta hanno luogo nei coni. (Qui descriveremo solo ciò che accade nell'adattamento alla luce ma, nel corso dell'adattamento al buio, avviene esattamente l'opposto).

La prima modificazione che avviene nei coni è costituita da un lento ritorno del potenziale di membrana ai livelli di riposo. Una luce molto vivace fa chiudere tutti i canali attivati dal GMPc, in quanto iperpolarizza i coni a –70 mV, che è il potenziale di equilibrio dei K^+. In queste condizioni i coni non sono più in grado di rispondere a ulteriori incrementi dell'intensità luminosa. Se tuttavia questa elevata luminosità di fondo viene mantenuta, i coni si depolarizzano lentamente di nuovo raggiungendo un potenziale di membrana intermedio fra –70 e –40 mV (il potenziale di riposo), e ridiventano perciò capaci di iperpolarizzarsi in risposta a un successivo incremento dell'intensità della luce, mentre l'elevata illuminazione di fondo non risulta più accecante. La seconda modificazione che ha luogo nei coni durante il processo di adattamento alla luce è la desensitizzazione dei recettori. Infatti, durante la prolungata esposizione a una certa luce di fondo, l'incremento minimo di luce in grado di evocare una variazione rilevabile del potenziale di riposo dei coni aumenta proporzionalmente all'intensità della luce di fondo stessa, in accordo con la legge di Weber (Capitolo 21). Entrambe queste modificazioni della risposta dei coni, lento ricupero del potenziale di membrana e desensitizzazione, sono dovute ad una lenta diminuzione

Scheda 26.1

La corrente al buio

Al buio, nei fotorecettori vi sono due correnti predominanti. Una corrente entrante che passa attraverso i canali controllati dal GMPc, che sono presenti soltanto nel segmento esterno, e una corrente K^+ uscente che passa attraverso canali passivi, selettivi per i K^+, analoghi a quelli che si trovano in altri neuroni e localizzati esclusivamente nel segmento interno. La corrente uscente che passa attraverso i canali K^+ tende ad iperpolarizzare il fotorecettore verso valori vicini al potenziale d'equilibrio del K^+ (circa –70 mV). La corrente entrante, al contrario, tende a depolarizzare il fotorecettore. Nonostante questi intensi flussi ionici, il fotorecettore è in grado di mantenere costanti le concentrazioni interne di Na^+ e di K^+ in quanto il suo segmento interno possiede un largo corredo di pompe sodio-potassio che estrudono Na^+ dalla cellula e vi immettono K^+ (Figura 26.5A).

Pertanto, al buio, la concentrazione citoplasmatica del GMPc è elevata, i canali attivati dal GMPc sono aperti e lasciano passare una corrente costante detta anche corrente al buio (Figura 26.5B). Come risultato finale, al buio, il potenziale di membrana del fotorecettore si aggira intorno a –40 mV ed è perciò assai più depolarizzato di quello della maggior parte dei neuroni. Quando lo stimolo luminoso riduce la concentrazione del GMPc chiudendo i canali controllati dal GMPc, la corrente entrante che passa attraverso questi canali diminuisce e la cellula si iperpolarizza (Figura 26.5C).

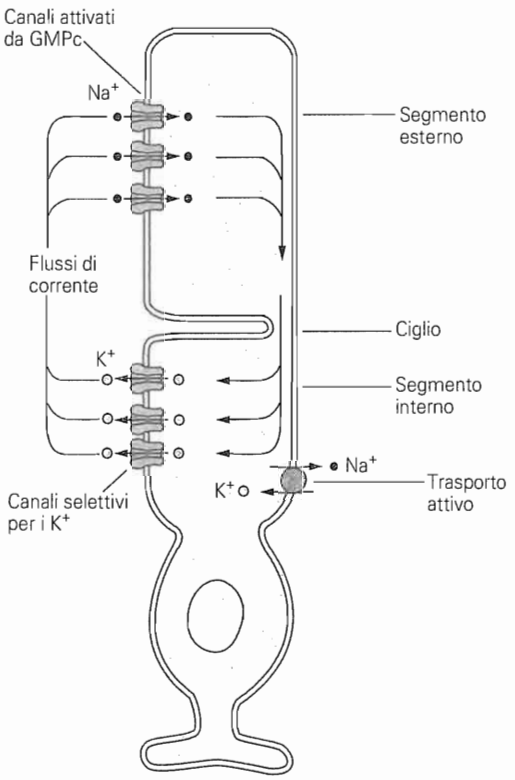


Figura 26.5A Nel fotorecettore, attraverso i canali GMPc-dipendenti entra una corrente che fuoriesce dalla cellula attraverso canali passivi K^+. La presenza di pompe attive (Na^+-K^+) di trasporto mantiene costanti le concentrazioni di Na^+ e di K^+.

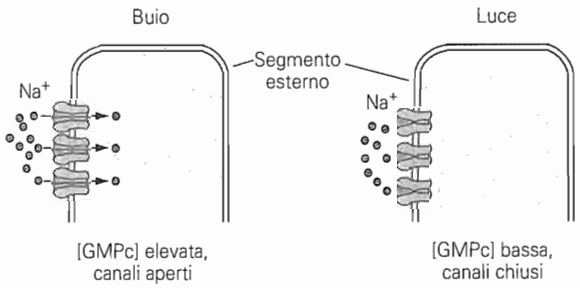


Figura 26.5B Una diminuzione della concentrazione citoplasmatica di GMPc chiude i canali attivati da questo nucleotide ciclico.

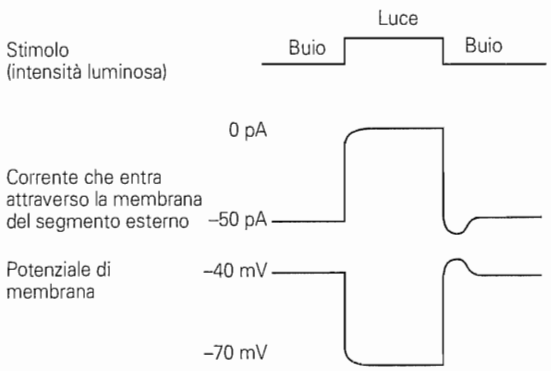


Figura 26.5C Una luce intensa è in grado di sopprimere una corrente entrante di –50 pA e di iperpolarizzare la cellula a –70 mV, che è il potenziale d'equilibrio del K^+. Una luce di intensità intermedia iperpolarizza la cellula a potenziali intermedi, fra –40 e –70 mV.

della concentrazione dei Ca^{2+} che influenza la funzione di diverse proteine che prendono parte ai processi di fototrasduzione (Scheda 26.2).

Le cellule gangliari sono i neuroni di uscita della retina

Passiamo ora a trattare del secondo importante tema di questo capitolo e cioè quale sia il modo con cui la retina modifica ed elabora i segnali evocati dalla luce nei fotorecettori, prima di inviarli al sistema nervoso centrale. I neuroni d'uscita della retina sono le cellule gangliari. A differenza dei fotorecettori che rispondono alla luce con modificazioni graduali del loro potenziale di membrana, le cellule gangliari trasmettono le proprie informazioni sotto forma di scariche di potenziali d'azione. I loro assoni vanno a formare il nervo ottico che proietta al talamo, nel corpo genicolato laterale, al collicolo superiore, al pretetto e ad altri nuclei bersaglio (v. Capitolo 27).

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 26.2

Calcio e adattamento alla luce

Il calcio modula la funzione di parecchie proteine che prendono parte ai processi di fototrasduzione. Il ricupero del livello di riposo del potenziale di membrana dei coni e la loro desensibilizzazione, che costituiscono il fondamento su cui si basa il processo di adattamento alla luce, sono mediati da una lenta diminuzione della concentrazione dei Ca^{2+} nel segmento esterno dei coni stessi, che ha luogo nel corso di una esposizione protratta alla luce (durante l'adattamento al buio accadono variazioni contrarie).

Al buio, Ca^{2+} entrano continuamente nel segmento esterno del cono attraverso i canali attivati dal GMPc. (Il calcio contribuisce per circa un settimo alla corrente che passa attraverso questi canali). I Ca^{2+} che entrano vengono poi estrusi da un *carrier* specializzato dei Ca^{2+} presente nella membrana del segmento esterno e questo processo è in grado di mantenere costante la concentrazione dei Ca^{2+} nel segmento esterno stesso. Nel corso di una illuminazione prolungata, i canali GMPc si chiudono riducendo l'ingresso dei Ca^{2+}; ciò determina una lenta diminuzione della concentrazione intracellulare di questi ioni in quanto la loro estrusione continua anche in queste condizioni.

La lenta riduzione della concentrazione dei Ca^{2+} che ha luogo durante l'esposizione alla luce fa sì che il potenziale di membrana del cono ritorni lentamente verso i valori iniziali, a partire dai valori fortemente iperpolarizzati determinati dalla esposizione a una luce vivace, in quanto i Ca^{2+} inibiscono la guanilil-ciclasi, che è l'enzima che sintetizza il GMPc a partire da GTP. Perciò, al buio, quando la concentrazione di Ca^{2+} è relativamente elevata, la guanilil-ciclasi viene mantenuta in uno stato di parziale inibizione. La lenta diminuzione della concentrazione dei Ca^{2+} durante l'illuminazione sottrae l'effetto inibitorio che i Ca^{2+} esercitano sulla guanilil-ciclasi. Di conseguenza, viene sintetizzata una quantità progressivamente maggiore di GMPc e la sua concentrazione comincia perciò ad aumentare. Ciò determina una progressiva riapertura dei canali controllati dal GMPc e, di conseguenza, anche una progressiva depolarizzazione dei coni.

La lenta diminuzione della concentrazione dei Ca^{2+} determina anche la desensibilizzazione dei coni durante l'adattamento alla luce, dovuta, almeno in parte, agli effetti esercitati dai Ca^{2+} sui pigmenti visivi e sui canali controllati dal GMPc. Si ritiene, infatti, che la riduzione della concentrazione dei Ca^{2+} acceleri l'inattivazione dei pigmenti visivi e che, di conseguenza, riduca anche l'attivazione della GMPc-fosfodiesterasi da parte della luce. La riduzione della concentrazione dei Ca^{2+} diminuisce inoltre la sensibilità dei canali controllati dal GMPc verso le variazioni della concentrazione del GMPc stesso. Questi effetti fanno sì che per chiudere un certo numero di canali controllati dal GMPc sia necessario uno stimolo luminoso più intenso. Non si sa ancora con certezza se questi effetti possano giustificare da soli l'intero processo di desensitizzazione.

Fra i fotorecettori e le cellule gangliari sono interposte tre classi diverse di interneuroni: le cellule bipolari, le cellule orizzontali e le cellule amacrine (Figura 26.6). Queste cellule non si limitano a trasmettere i segnali che ricevono dai fotorecettori, ma, al contrario, combinano i segnali luminosi trasmessi da numerosi fotorecettori in modo tale che le risposte elettriche che nascono nelle cellule gangliari dipendono in modo critico dalle caratteristiche spaziali e temporali degli stimoli luminosi che hanno colpito la retina. Nei paragrafi che seguono prenderemo in esame le risposte delle cellule gangliari ai diversi stimoli luminosi. Nella parte finale del capitolo cercheremo di capire in che modo l'organizzazione delle connessioni fra i fotorecettori, gli interneuroni e le cellule gangliari intervenga nell'elaborazione delle immagini visive.

I campi recettivi delle cellule gangliari retiniche hanno un centro e una periferia che rispondono alla luce in maniera antagonista

Le cellule gangliari non sono mai completamente silenti, anche nell'oscurità completa, ma posseggono un'attività spontanea che viene modulata dalle afferenze provenienti dai diversi interneuroni retinici. Le afferenze di ogni cellula gangliare originano da gruppi di fotorecettori circonvicini, localizzati in una ristretta area di retina che costituisce il *campo recettivo* della cellula gangliare stessa. Il campo recettivo di una cellula gangliare è quindi l'area di retina che è sotto il controllo di una certa cellula gangliare. I campi recettivi delle cellule gangliari posseggono due caratteristiche importanti.

In primo luogo, impiegando piccole macchie luminose per saggiare le proprietà dei campi recettivi delle cellule gangliari, si osserva che essi sono approssimativamente circolari.

Secondariamente, i campi recettivi della maggior parte delle cellule gangliari si possono suddividere in due parti: una zona circolare, al centro, detta *centro del campo recettivo*, e la restante parte, detta *periferia*. Le cellule gangliari danno una risposta ottimale se l'illuminazione del centro del campo recettivo è diversa da quella della periferia.

Le cellule gangliari si possono distinguere in due diverse classi a seconda della risposta che forniscono a una piccola macchia luminosa proiettata nel centro del loro campo recettivo (Figura 26.7). Le così dette *cellule gangliari centro-on* vengono eccitate quando si proietta luce sul centro del loro campo recettivo. La luce applicata alla periferia del campo recettivo inibisce l'effetto prodotto dall'illuminazione del centro; lo stimolo inibitorio più efficace è

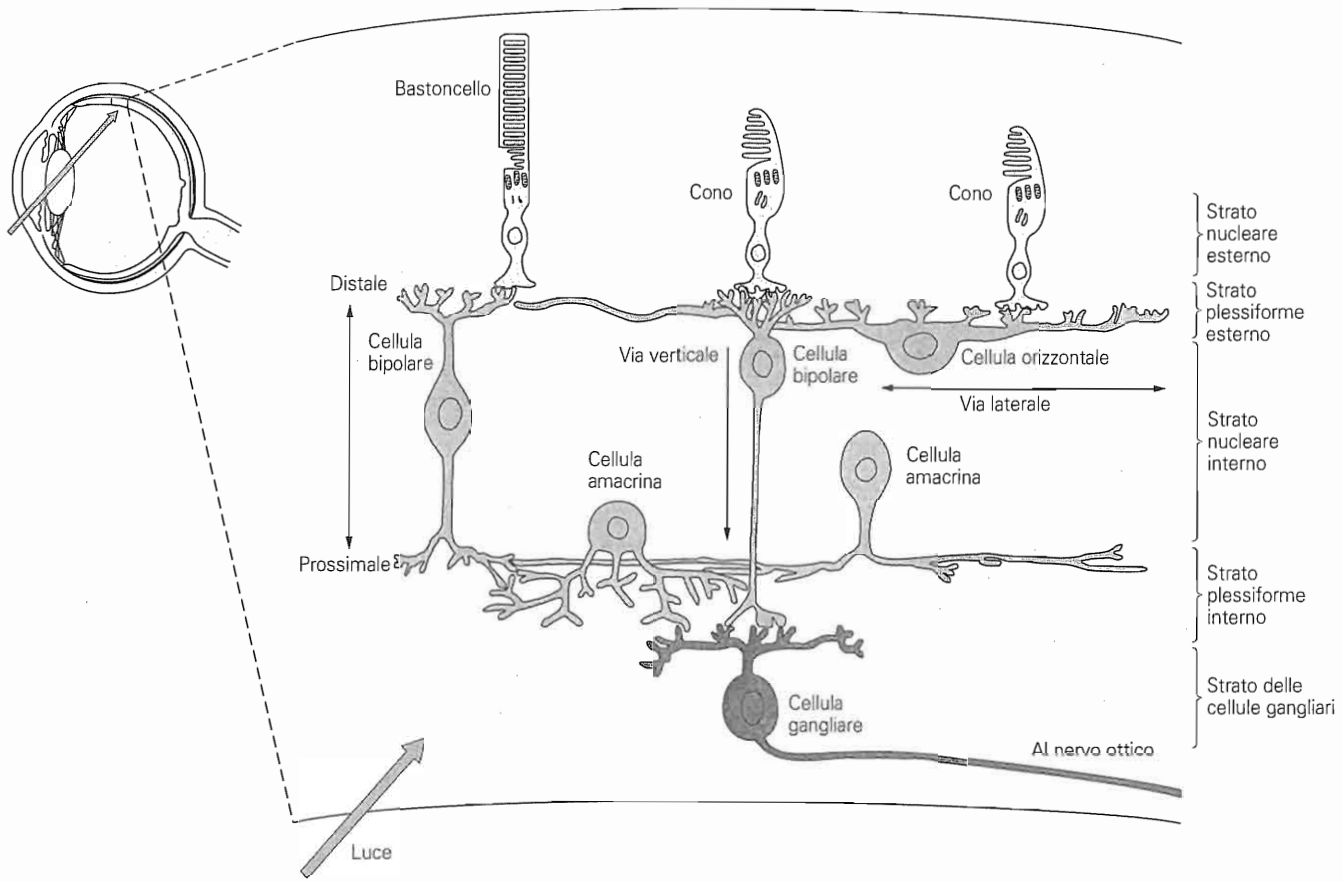


Figura 26.6 La retina comprende tre principali tipi di neuroni funzionalmente importanti. I fotorecettori (coni e bastoncelli) nello strato nucleare esterno, gli interneuroni (cellule bipolari, cellule orizzontali e cellule amacrine) nello strato nucleare interno e le cellule gangliari nello strato delle cellule gangliari. I fotorecettori, le cellule orizzontali e le cellule bipolari stabiliscono contatti sinaptici reciproci nello strato plessiforme esterno. Le cellule bipolari, le cellule amacrine e le cellule gangliari prendono contatto nello strato plessiforme interno. Le informazioni procedono sia verticalmente, dai fotorecettori alle bipolari e quindi alle cellule gangliari, che lateralmente, attraverso le cellule orizzontali dello strato plessiforme esterno e le cellule amacrine dello strato plessiforme interno. (Modificata, da Dowling, 1979.)

costituito da un anello di luce proiettato su tutta la periferia del campo recettivo. Le così dette *cellule gangliari centro-off* sono invece inibite dalla luce proiettata nel centro del loro campo recettivo. La frequenza di scarica di queste cellule aumenta, invece, per breve tempo, subito dopo la scomparsa dello stimolo luminoso; le cellule sono quindi eccitate quando la luce viene spenta. Gli stimoli luminosi, tuttavia, sono in grado di eccitare le cellule gangliari centro-off quando vanno a cadere sulla periferia del loro campo recettivo. In entrambi questi tipi di cellule la risposta evocata da un anello di luce proiettato su tutta la periferia del campo recettivo cancella quasi completamente la risposta evocata da uno stimolo luminoso proiettato nel centro del campo stesso. Di conseguenza, l'illuminazione diffusa di tutto il campo recettivo è in grado di evocare soltanto una risposta debole in entrambi i tipi di cellule (Figura 26.7). Non in tutte le cellule gangliari i campi recettivi hanno un'organizzazione basata sull'antagonismo centro-periferia. Per esempio, alcune cellule gangliari deputate al controllo dei riflessi pupillari rispondono bene alle variazioni dell'illuminazione complessiva di tutto il campo recettivo (v. Capitolo 27).

Il numero delle cellule gangliari centro-on e centro-off è approssimativamente uguale ed ogni fotorecettore invia i propri segnali d'uscita a cellule gangliari di entrambi i tipi. In tal modo, le cellule gangliari vanno a costituire due vie in parallelo per l'elaborazione dell'informazione visiva. Inoltre, le dimensioni dei campi recettivi delle cellule gangliari variano notevolmente da una regione della retina all'altra. Nella fovea dei primati, dove massima è l'acuità visiva, i campi recettivi sono piccoli ed hanno un centro che si estende soltanto per pochi minuti di arco (60 minuti = 1 grado). Alla periferia della retina, dove l'acuità è bassa, i campi sono molto più grandi ed hanno zone centrali che vanno da 3° a 5° (1° sulla retina equivale a circa 0,25 mm).

Le cellule gangliari retiniche sono specializzate per mettere in evidenza i contrasti di luminosità e i mutamenti rapidi delle immagini visive

A che cosa mira l'organizzazione delle cellule gangliari basata sul contrasto centro-periferia e quali sono i vantaggi di convogliare le informazioni retiniche lungo due vie, centro-on e centro-off, poste in parallelo?

Come abbiamo appena visto, le cellule gangliari rispondono solo debolmente ad una illuminazione unifor-

 ISBN 88-408-1256-3

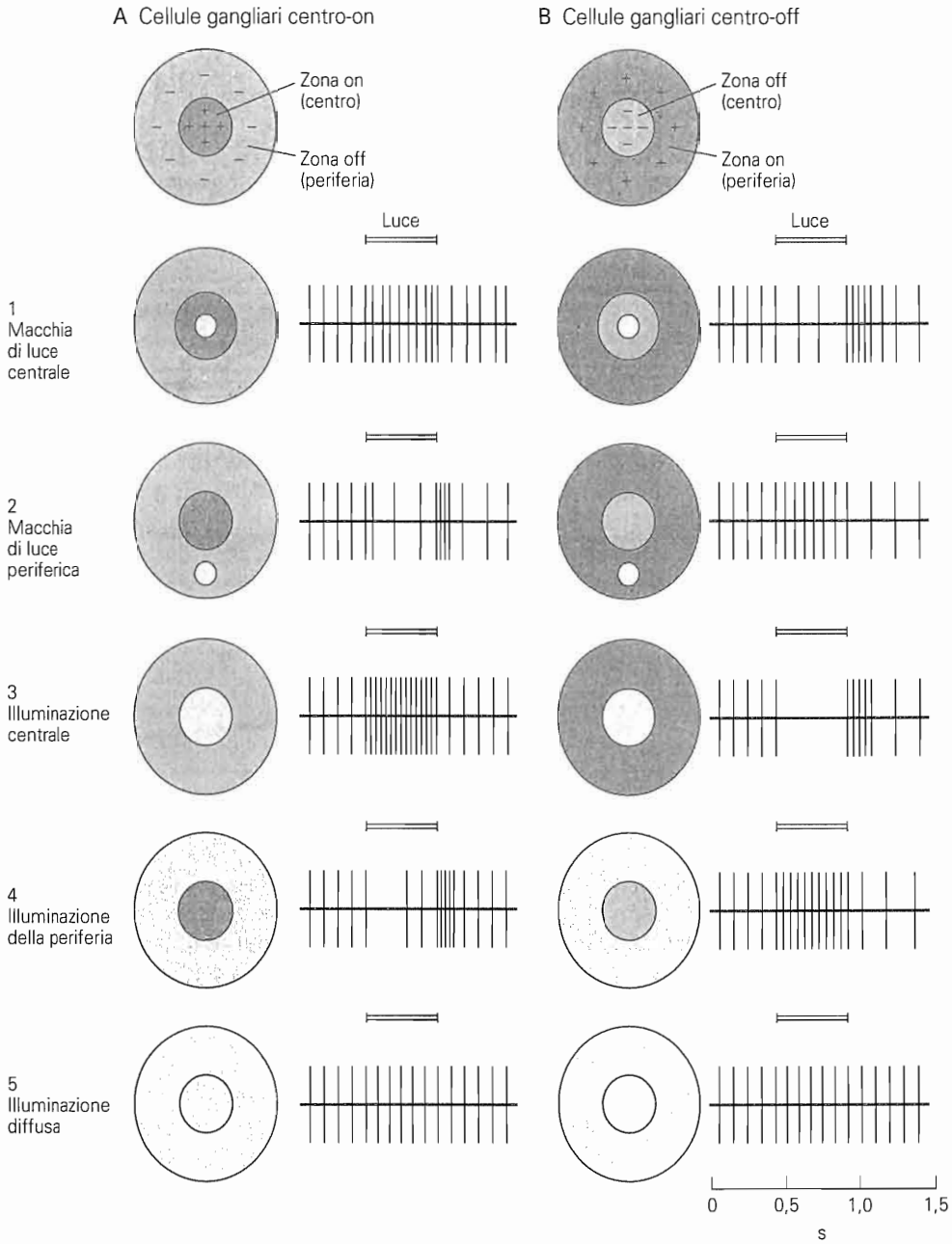


Figura 26.7 Le cellule gangliari della retina rispondono in maniera ottimale ai contrasti di luce presenti nei loro campi recettivi. I campi recettivi delle cellule gangliari sono di forma rotondeggiante ed è possibile distinguervi un'area centrale (in rosa) e una periferica (in grigio). Le cellule centro-on vengono eccitate da uno stimolo luminoso proiettato nell'area centrale e inibite dalla stimolazione dell'area periferica; le cellule centro-off danno risposte esattamente opposte. La figura mette in evidenza le risposte di entrambi questi tipi di cellule verso cinque stimoli luminosi diversi (la zona in giallo del campo recettivo rappresenta la zona stimolata). In figura è anche riportata la registrazione extracellulare delle salve di potenziali d'azione scaricati dalle singole cellule gangliari in risposta a ciascuno degli stimoli. La durata dell'esposizione alla luce è indicata dalla linea posta sopra ciascuna registrazione. (Modificata, da Kuffler, 1953.)
A. Le cellule centro-on danno risposte ottimali quando viene stimolata tutta l'area centrale del loro campo recettivo (3). Queste cellule rispondono bene, seppur meno intensamente, anche quando soltanto una parte dell'area centrale del campo recettivo viene stimolata da una macchia di luce (1). L'illuminazione della periferia del campo con una macchia (2) o con un anello di luce (4) riduce o annulla la scarica della cellula; la scarica riprende tuttavia con vigore qualche istante dopo la sottrazione dello stimolo luminoso. L'illuminazione diffusa dell'intero campo recettivo (5) risveglia soltanto una scarica relativamente debole perché il centro e la periferia danno risposte contrastanti.
B. La scarica spontanea delle cellule centro-off si annulla quando viene illuminata l'area centrale del campo recettivo (1, 3), mentre riprende più vivace qualche istante dopo che lo stimolo luminoso è stato sottratto. L'illuminazione della periferia del campo recettivo eccita queste cellule (2, 4).

me per via dell'antagonismo centro-periferia dei loro campi recettivi, mentre rispondono molto meglio quando le condizioni di illuminazione del centro e della periferia sono molto diverse. Le cellule gangliari perciò analizzano soprattutto i contrasti di luminosità presenti nello scenario visivo e non l'intensità assoluta dell'illuminazione stessa.

Peraltro, la maggior parte delle informazioni utili, in uno scenario visivo, risiede nella distribuzione dei contrasti di luminosità. Infatti, i valori assoluti di luce riflessi

dai diversi oggetti danno assai poche informazioni in quanto dipendono in gran parte dall'intensità della sorgente stessa; se si raddoppia la luminosità ambientale la quantità di luce riflessa dagli oggetti raddoppierà, mentre i rispettivi contrasti rimarranno costanti. L'organizzazione dei campi recettivi delle cellule gangliari basata sull'antagonismo centro-periferia costituisce pertanto un adattamento funzionale utile per mettere in evidenza le informazioni che contano in uno scenario visivo.

Come vedremo nei Capitoli 28 e 29, la percezione della luminosità e del colore degli oggetti si basa soprattutto sulle informazioni relative ai contrasti di luce piuttosto che sul suo valore assoluto, e può pertanto venir influenzata dal contrasto esistente fra un oggetto e il suo sfondo. Per esempio, uno stesso anello grigio può sembrare molto più chiaro quando è posto su uno sfondo nero che non su uno sfondo bianco (Figura 26.8).

Perché il riconoscimento dei contrasti ha inizio fin dalla retina? In teoria questo tipo di analisi potrebbe venir eseguito direttamente dai centri superiori sulla base dei segnali ricevuti dai fotorecettori. Va notato, tuttavia, che i segnali tendono a venir alquanto distorti nel corso della loro ritrasmissione da una stazione sinaptica all'altra, prima di raggiungere la corteccia. Un mezzo per minimizzare il rischio di errori nella trasmissione è che sia la retina stessa a misurare le differenze di luminosità ed a trasmetterne i relativi segnali. Ed è proprio ciò che fanno le cellule gangliari. La frequenza di scarica di queste cellule fornisce infatti una misura delle differenze di illuminazione presenti fra il centro e la periferia del loro campo recettivo e l'informazione che viene trasmessa ai centri superiori è pertanto proporzionale alle differenze dell'intensità di illuminazione presenti all'interno di ciascun campo recettivo.

Anche il fatto che l'analisi dell'informazione sia separata in due vie parallele, rispettivamente centro-on e centro-off, migliora le prestazioni del sistema visivo in quanto ogni tipo di cellula gangliare segnala in maniera ottimale sia rapidi aumenti che rapide diminuzioni del livello di illuminazione. Le cellule gangliari centro-on scaricano a bassa frequenza in condizioni di luce attenuata. Un aumento rapido della loro frequenza di scarica segnalerà bene, pertanto, un *aumento* rapido dell'intensità luminosa al centro del loro campo recettivo. E, per converso, le cellule centro off presentano una bassa frequenza di scarica quando vengono esposte alla luce. Un aumento rapido della loro frequenza di scarica segnalerà bene, pertanto, una *diminuzione* rapida di illuminazione al centro del loro campo recettivo. Questo tipo di specializzazione è stato dimostrato da esperimenti nei quali la funzionalità delle cellule gangliari centro-on veniva bloccata, nella scimmia sveglia, trattando gli animali con aminofosfon-butirrato (APB), che è un agente farmacologico in grado di bloccare selettivamente la trasmissione fra i fotorecettori e le cellule bipolari centro-on. Negli animali così trattati, si osservava l'incapacità di apprezzare i rapidi aumenti di illuminazione, mentre le rapide diminuzioni di luce venivano ancora correttamente percepite.

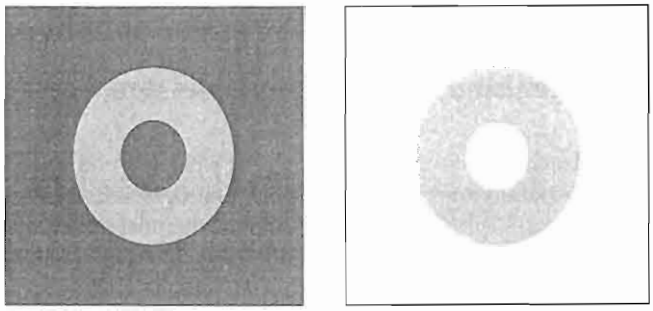


Figura 26.8 L'aspetto di un oggetto non dipende tanto dall'intensità della sorgente luminosa quanto dal contrasto di luce fra l'oggetto stesso e il suo sfondo. La tinta dei due anelli grigi rappresentati nella figura è identica, ma la loro luminosità sembra diversa in quanto la differenza dei rispettivi sfondi determina contrasti di luce diversi.

I diversi tipi di cellule gangliari sono specializzati per l'analisi di particolari aspetti dell'immagine visiva

Oltre ad elaborare le informazioni relative al contrasto e alle rapide variazioni di illuminazione, il sistema visivo analizza anche altri aspetti delle immagini visive, come il colore, la forma e il movimento. Come abbiamo già detto nel capitolo precedente e come ribadiremo ancora nei prossimi capitoli, nella corteccia visiva queste caratteristiche vengono elaborate da vie poste in parallelo. Queste analisi prendono inizio nella retina con reti nervose di cellule gangliari disposte in parallelo.

Ogni zona della retina possiede sottogruppi diversi di cellule gangliari funzionalmente distinte, su cui vanno a convergere, attraverso vie diverse disposte in parallelo, segnali provenienti dai medesimi fotorecettori. La maggior parte delle cellule gangliari dei primati possono venir classificate in due gruppi, le cellule M (per *magnae* o grandi) e le cellule P (per *parvae* o piccole). Ciascuno di questi gruppi comprende sia cellule centro-on che centro-off.

Le cellule M posseggono campi recettivi grandi (il che è coerente con la grande estensione del loro albero dendritico) e danno risposte relativamente fugaci durante l'esposizione protratta alla luce. Queste cellule rispondono bene a stimoli rappresentati da oggetti di grandi dimensioni e la loro frequenza di scarica è in grado di seguire fedelmente variazioni rapide dell'intensità degli stimoli. Come vedremo meglio nel Capitolo 27, la loro funzione sembra pertanto in rapporto all'analisi delle caratteristiche grossolane degli stimoli luminosi e del loro movimento. Le cellule P sono più piccole e molto più numerose, hanno campi recettivi piccoli, danno risposte selettive per le diverse lunghezze d'onda e sono deputate alla percezione delle forme e dei colori. Si ritiene che la funzione delle cellule P sia legata all'analisi dei minuti dettagli delle immagini visive, anche se alcune delle cellule M sembrano poter svolgere la stessa funzione.

La retina dei primati contiene anche cellule gangliari che non ricadono né nella classe delle cellule P né in quella delle cellule M. Le loro funzioni sono ancora in gran parte ignote, anche se sappiamo che uno di questi tipi è deputato a rilevare l'intensità globale della luce ambientale.

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 26.3

L'antagonismo centro-periferia dei campi recettivi delle cellule bipolari

I coni localizzati al centro del campo recettivo di una cellula bipolare stabiliscono contatti sinaptici diretti con la cellula bipolare stessa. Ogni cono stabilisce contatti sinaptici sia con cellule bipolari centro-on che con quelle centro-off. I coni liberano un solo tipo di neurotrasmettitore, il glutammato, che inibisce (iperpolarizza) le cellule bipolari centro-on mentre eccita (depolarizza) le cellule bipolari centro-off.

Nell'oscurità, i coni sono depolarizzati (intorno a –40 mV) in modo che i canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti delle sue terminazioni sinaptiche sono per lo più aperti e lasciano quindi entrare i Ca^{2+} innescando una liberazione di glutammato. La liberazione costante di glutammato mantiene perciò la cellula bipolare centro-on in uno stato di iperpolarizzazione. Quando tuttavia il cono viene illuminato, esso si iperpolarizza determinando la chiusura dei canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti. Ciò riduce sia l'ingresso di Ca^{2+} che la quantità di glutammato liberata dal cono; di conseguenza, la cellula bipolare si depolarizza.

Al contrario, al buio, i coni mantengono le cellule bipolari centro-off in uno stato di parziale depolarizzazione mentre, quando vengono illuminati, riducono la liberazione di glutammato e le iperpolarizzano (Figura 26.9).

Il glutammato determina risposte diverse nei due tipi di cellule bipolari controllando tipi diversi di canali cationici. Nelle cellule bipolari centro-off esso apre canali che trasportano nella cellula una corrente entrante (depolarizzante) di Na^+. Nelle cellule bipolari centro-on il meccanismo mediante il quale il glutammato iperpolarizza la cellula è un meccanismo

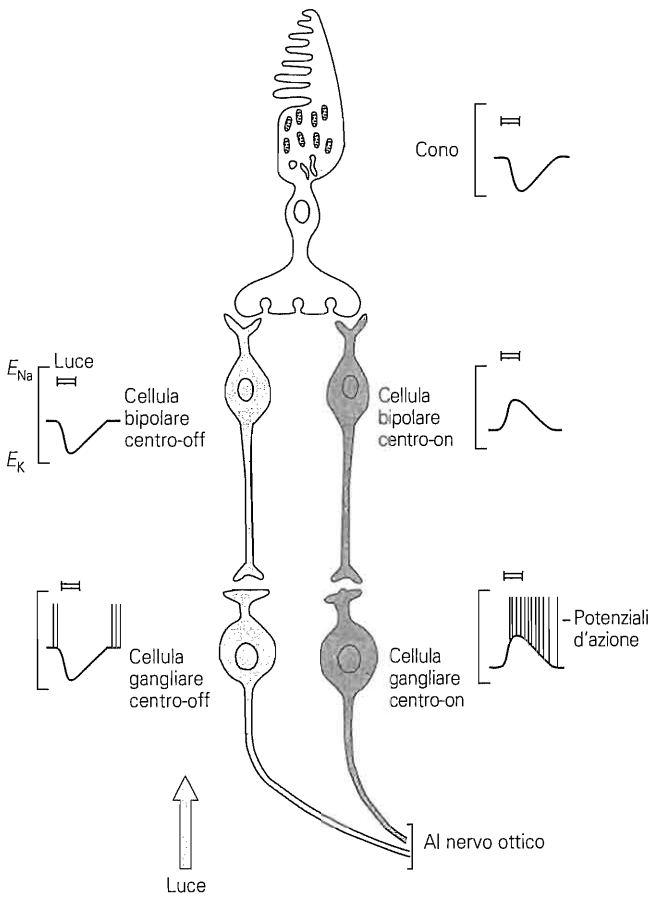


Figura 26.9 Le cellule bipolari centro-on e centro-off formano due vie parallele per l'elaborazione dei segnali che arrivano a uno stesso cono. Ogni cellula bipolare stabilisce una connessione sinaptica eccitatoria con una cellula gangliare dello stesso tipo. Quando la luce iperpolarizza il cono, la cellula bipolare centro-on viene eccitata, mentre quella centro-off viene inibita. Entrambe queste risposte sono dovute al glutammato. Al buio, il cono libera notevoli quantità di neurotrasmettitore perché è ampiamente depolarizzato. La luce, iperpolarizzando il cono, determina una diminuzione della quantità di neurotrasmettitore liberato. Lo stesso neurotrasmettitore esercita effetti opposti in quanto i due tipi di cellula bipolare posseggono recettori postsinaptici diversi che controllano tipi diversi di canali ionici. Le risposte delle cellule gangliari sono in gran parte determinate dalle afferenze che provengono dalle cellule bipolari. La cellula bipolare centro-on viene depolarizzata dall'illuminazione del centro del suo campo recettivo e depolarizza la cellula gangliare centro-on, mentre la cellula centro-off presenta un comportamento opposto.

I segnali provenienti dai fotorecettori sono ritrasmessi alle cellule gangliari attraverso una rete di interneuroni

In che modo una risposta relativamente semplice come quella dei fotorecettori dà origine a risposte complesse come quelle delle cellule gangliari? Il circuito che connette i fotorecettori alle cellule gangliari può sembrare piuttosto complicato a prima vista, ma, esaminato un po' più a fondo, è in sostanza abbastanza semplice. Tutti i tipi di interneuroni della retina (cellule orizzontali, bipolari e amacrine) modificano in maniera peculiare i segnali dei fotorecettori modellando l'immagine visiva trasmessa attraverso la retina. Concentreremo la nostra attenzione sulle cellule bipolari in quanto costituiscono la via di trasmissione più diretta fra i recettori e le cellule gangliari. Limiteremo inoltre la nostra attenzione al circuito dei coni in quanto sono i recettori che mediano la visione della normale luce diurna.

Le cellule bipolari trasmettono i segnali provenienti dai coni attraverso vie dirette o indirette

L'informazione visiva trasmessa dai coni alle cellule gangliari può seguire due diverse vie. I coni che si trovano nel *centro* del campo recettivo di una determinata cellula gangliare entrano in contatto con cellule bipolari che, a

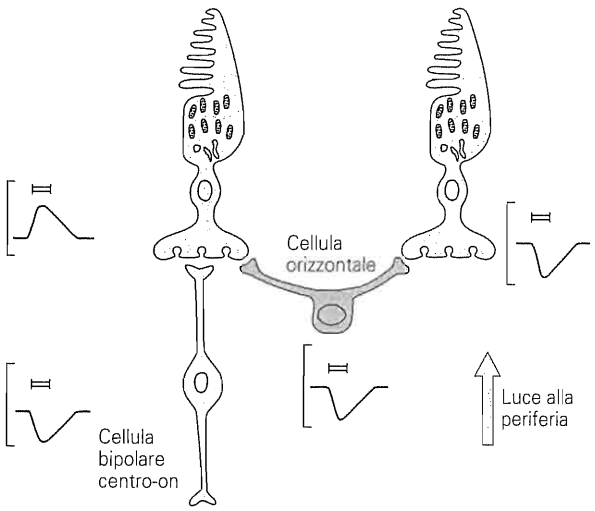


Figura 26.10 I segnali che provengono dai coni localizzati alla periferia del campo recettivo di una cellula bipolare vengono mediati dalle cellule orizzontali. Nella figura, l'antagonismo fra centro e periferia è illustrato per una cellula bipolare centro-on. La cellula orizzontale riceve un'afferenza da un cono posto alla periferia del campo recettivo della cellula bipolare centro-on e stabilisce altresì un contatto postsinaptico con un altro cono posto al centro del campo recettivo della medesima cellula bipolare. Al buio, le cellule orizzontali liberano un neurotrasmettitore inibitorio che tende ad iperpolarizzare leggermente i coni postsinaptici che controllano il centro del campo recettivo di una cellula bipolare. L'illuminazione di un cono che controlla la periferia del campo recettivo della cellula bipolare iperpolarizzerà quel cono che, a sua volta, iperpolarizzerà la cellula orizzontale postsinaptica. (Al buio il cono che controlla la periferia del campo recettivo è ampiamente depolarizzato ed eccita perciò le stesse cellule orizzontali). L'iperpolarizzazione delle cellule orizzontali fa diminuire la quantità di neurotrasmettitore inibitorio liberato dalle cellule orizzontali sui coni postsinaptici che controllano il centro del campo recettivo e, di conseguenza, questi coni si depolarizzeranno (il che è esattamente l'opposto di ciò che farebbe l'assorbimento della luce su quegli stessi coni). Ciò farà sì che la cellula bipolare centro-on si iperpolarizzi e cioè si verificherà di nuovo l'effetto opposto a quello che sarebbe stato determinato dall'illuminazione del centro del campo recettivo della cellula bipolare.

un po' inconsueto e potrebbe anche differire per i bastoncelli e i coni. A livello di alcune sinapsi sembra che il neurotrasmettitore agisca aprendo selettivamente canali ionici K^+. In altre sinapsi il glutammato chiude un canale attivato dal GMPc e responsabile di una corrente entrante Na^+. In assenza del neurotrasmettitore questo canale vien mantenuto aperto da elevate concentrazioni intracellulari di GMPc. Sembra perciò che, in questo caso, il glutammato determini la chiusura di questi canali con un meccanismo praticamente analogo a quello con cui la luce determina la chiusura dei canali attivati dal GMPc nei fotorecettori, attivando cioè un recettore specifico per il glutammato stesso che attiva, a sua volta, una proteina G. Quest'ultima infine attiva la GMPc-fosfodiesterasi, riducendo in tal modo la concentrazione citoplasmatica di GMPc.

I coni localizzati alla periferia del campo recettivo di una cellula bipolare stabiliscono sinapsi con le cellule orizzontali. Le cellule orizzontali, tuttavia, non stabiliscono contatti sinaptici diretti con le cellule bipolari. Essi stabiliscono invece contatti sinaptici con i coni che controllano il *centro* del campo recettivo della cellula bipolare. Quando viene illuminata la periferia del campo recettivo, la cellula orizzontale depolarizza il cono posto al centro del campo recettivo stesso; essa esercita perciò un effetto opposto a quello esercitato dall'assorbimento diretto della luce da parte di questo stesso cono (Figura 26.10). Non è tuttavia ancora del tutto noto se questo sia il solo meccanismo che determina l'antagonismo fra il centro e la periferia dei campi recettivi delle cellule bipolari.

loro volta, trasmettono il segnale direttamente alle cellule gangliari; questi tipi di connessioni costituiscono quella che vien detta via diretta o verticale. Anche i segnali provenienti dai coni localizzati alla *periferia* del campo recettivo di una cellula gangliare arrivano alle cellule gangliari attraverso le cellule bipolari, ma lo fanno percorrendo una via indiretta che comprende anche cellule orizzontali e qualche cellula amacrina; queste connessioni indirette sono anche note come *vie laterali*. Le cellule orizzontali posseggono un albero dendritico molto esteso e convogliano alle cellule bipolari informazioni provenienti da coni localizzati a distanza. (Le cellule orizzontali sono anche accoppiate elettricamente fra loro mediante giunzioni comunicanti e sono perciò in grado di venir attivate da informazioni provenienti da coni ancora più distanti, attraverso contatti sinaptici che essi stabiliscono con le cellule orizzontali circostanti). Da notare che le cellule orizzontali non sembrano trasmettere le informazioni direttamente alle cellule bipolari ma tramite i coni situati al centro del campo recettivo della cellula bipolare stessa (v. Figura 26.10). Anche alcuni tipi di cellule amacrine possono trasmettere alle cellule gangliari informazioni provenienti da cellule bipolari molto lontane (v. Figura 26.6).

La maggior parte dei contatti sinaptici retinici sono raccolti in due strati plessiformi (o strutturati a mo' di rete). Lo strato *plessiforme esterno* contiene i processi dei fotorecettori, delle cellule bipolari e di quelle orizzontali, mentre lo strato *plessiforme interno* contiene i processi del-

 ISBN 88-408-1256-3

le cellule bipolari, amacrine e gangliari (v. Figura 26.6). Pertanto le cellule bipolari fanno da ponte fra i due strati plessiformi, in quanto posseggono processi in entrambi.

Abbiamo già detto che i fotorecettori rispondono alla luce con modificazioni graduali del proprio potenziale di membrana e non con una scarica di potenziali d'azione. Anche le cellule bipolari e le cellule orizzontali rispondono nello stesso modo. In queste cellule mancano del tutto i canali Na^+ voltaggio-dipendenti capaci di dare origine a potenziali d'azione e perciò la trasmissione dei segnali dipende dalle proprietà passive della loro membrana (v. Capitolo 8). Poiché, tuttavia, questi interneuroni hanno dimensioni ridotte e processi molto brevi, i segnali possono raggiungere le loro terminazioni sinaptiche senza andare incontro a significative attenuazioni. (Una analoga trasmissione passiva dei segnali ha luogo anche in molte altre regioni cerebrali). Gli assoni delle cellule gangliari, al contrario, devono percorrere distanze considerevoli prima di raggiungere le zone cerebrali dove sono localizzate le loro cellule bersaglio; di conseguenza, esse trasmettono i propri messaggi mediante scariche di potenziali d'azione. Anche molti tipi di cellule amacrine sono in grado di generare potenziali d'azione.

Anche le cellule bipolari hanno campi recettivi nei quali il centro ha proprietà antagoniste rispetto alla periferia

Analogamente alle cellule gangliari, anche le cellule bipolari hanno campi recettivi con un'organizzazione basata sull'antagonismo centro-periferia, e le cellule possono essere di tipo centro-on o centro-off. Quando si attivano i coni localizzati nel centro del campo recettivo, le cellule bipolari di tipo centro-on si depolarizzano mentre quelle di tipo centro-off si iperpolarizzano. Quando si attivano invece i coni posti alla periferia del campo recettivo la risposta della cellula bipolare è opposta a quella evocata dall'illuminazione del centro del suo campo recettivo (Scheda 26.3).

Le cellule bipolari delle diverse classi stabiliscono connessioni eccitatorie con le cellule gangliari appartenenti alle rispettive classi

Le proprietà dei campi recettivi delle cellule gangliari riflettono in gran parte quelle delle cellule bipolari con cui sono connesse in quanto tutti i tipi di cellule bipolari (centro-on o centro-off) hanno connessioni sinaptiche *eccitatorie* con le cellule gangliari corrispondenti. Così, per esempio, quando le cellule bipolari centro-on vengono depolarizzate dalla luce, esse depolarizzano le cellule gangliari centro-on (v. Figura 26.9 nella Scheda 26.3).

Sebbene le risposte delle cellule gangliari dipendano in gran parte dagli stimoli trasmessi loro direttamente dalle cellule bipolari, un certo contributo alla risposta finale viene fornito anche dalle cellule amacrine, che costituiscono una classe di interneuroni i cui processi sono localizzati nello strato plessiforme interno (v. Figura 26.6). Si conoscono più di 20 tipi morfologicamente distinti di cellule amacrine che fanno uso di almeno otto neurotrasmettitori diversi. Alcune cellule amacrine hanno una funzione simile a quella delle cellule orizzontali, in quanto convogliano afferenze di carattere antagonistico provenienti dalla periferia del campo recettivo delle cellule gangliari. La funzione di altre cellule amacrine sembra invece essere quella di modellare le proprietà complesse dei campi recettivi di alcuni tipi di cellule gangliari come, per esempio, certe cellule M selettive per l'orientamento (v. Capitolo 28).

Una visione d'insieme

L'assorbimento della luce e la sua trasformazione in segnali elettrici è opera dei fotorecettori. L'informazione visiva viene quindi trasmessa dai recettori alle cellule gangliari attraverso le cellule bipolari. Le cellule gangliari, a loro volta, inviano le informazioni ricevute ai centri cerebrali superiori attraverso i propri assoni che formano il nervo ottico. Due tipi di interneuroni (le cellule orizzontali e le cellule amacrine) sono deputati a trasmettere alle cellule bipolari e alle cellule gangliari informazioni provenienti dalla periferia dei loro campi recettivi.

Il nucleotide ciclico GMPc ha un'importanza fondamentale nei processi di fototrasduzione. L'assorbimento della luce da parte dei pigmenti fotosensibili dei fotorecettori dà inizio, a cascata, a una serie di reazioni di secondo messaggero. Le molecole di pigmento attivate stimolano una proteina G, la transducina, che, a sua volta, attiva una fosfodiesterasi deputata a catalizzare l'idrolisi del GMPc. L'assorbimento della luce determina perciò, in ultima analisi, una riduzione della concentrazione citoplasmatica di GMPc. Nell'oscurità, il GMPc apre canali specializzati che trasportano nella cellula una corrente depolarizzante; perciò, quando lo stimolo luminoso determina una diminuzione della concentrazione intracellulare del GMPc, i fotorecettori si iperpolarizzano.

L'informazione visiva viene trasferita dai fotorecettori alle cellule gangliari attraverso due vie disposte in parallelo, dette rispettivamente via centro-on e via centro-off. Le cellule gangliari centro-on vengono eccitate quando la luce stimola il centro dei loro campi recettivi e inibite, al contrario, quando viene stimolata la periferia. Le cellule gangliari centro-off presentano risposte opposte; esse sono inibite quando la luce cade sul centro del loro campo recettivo ed eccitate, al contrario, dalla luce proiettata sulla periferia del campo stesso. Queste trasformazioni dell'informazione visiva mettono i centri superiori in condizioni di mettere in evidenza piccole differenze e rapide variazioni di luminosità. Le cellule gangliari sono inoltre specializzate nell'elaborazione di altre caratteristiche delle immagini visive come il movimento, i particolari degli oggetti o il loro colore.

Le diverse risposte delle cellule gangliari sono espressione dei differenti tipi di contatti sinaptici presenti nella retina. Fra i fotorecettori e le cellule gangliari vi sono interposti, come interneuroni, le cellule bipolari. Anche le cellule bipolari, come le cellule gangliari, si possono distinguere in bipolari centro-on e bipolari centro-off. Il neurotrasmettitore liberato dai coni eccita le cellule bipolari dell'un tipo, mentre inibisce quelle dell'altro. Ciascun cono ha contatti sinaptici con cellule bipolari di entrambi i tipi. I coni localizzati nel centro del campo recettivo di una cellula gangliare fanno sinapsi con cellule bipolari che entrano in diretto contatto con la cellula gangliare stessa. Gli stimoli provenienti dai coni localizzati alla periferia dei campi recettivi vengono invece convogliati lungo vie collaterali che passano attraverso le cellule orizzontali e le cellule amacrine.

Come vedremo nei capitoli successivi, la separazione delle diverse informazioni in vie parallele d'analisi e il modellamento delle proprietà di risposta da parte di connessioni inibitorie collaterali sono princìpi organizzativi diffusi in tutto il sistema visivo.

Marc Tessier-Lavigne

LETTURE SCELTE

DeVries SH, Baylor DA. 1993. Synaptic circuitry of the retina and olfactory bulb. Cell 72(Suppl):139–149.

Dowling JE. 1987. *The Retina: An Approachable Part of the Brain*. Cambridge, MA: Belknap.

Hurley JB. 1994. Termination of photoreceptor responses. Curr Opin Neurobiol 4(4):481–487.

Lagnado L, Baylor D. 1992. Signal flow in visual transduction. Neuron 8:955–1002.

Nakanishi S. 1995. Second-order neurones and receptor mechanisms in visual- and olfactory-information processing. Trends Neurosci 18(8):359–364.

Schiller PH. 1992. The ON and OFF channels of the visual system. Trends Neurosci 15(3):86–92.

Stryer L. 1987. The molecules of visual excitation. Sci Am 257(1):42–50.

BIBLIOGRAFIA

Dowling JE. 1979. Information processing by local circuits: the vertebrate retina as a model system. In: FO Schmitt, FG Worden (eds). *The Neurosciences: Fourth Study Program*, pp. 163–181. Cambridge, MA: MIT Press.

Hecht S, Shlaer S, Pirenne MH. 1942. Energy, quanta and vision. J Gen Physiol 25:819–840.

Kuffler SW. 1953. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. J Neurophysiol 16:37–68.

Nathans J, Hogness DS. 1984. Isolation and nucleotide sequence of the gene encoding human rhodopsin. Proc Natl Acad Sci U S A 81:4851–4855.

O'Brien DF. 1982. The chemistry of vision. Science 218: 961–966.

Young RW. 1970. Visual cells. Sci Am 223:80–91.

27 Le vie visive centrali

- **Le immagini retiniche sono invertite rispetto a quelle del campo visivo**
- **La retina proietta a tre diverse regioni sottocorticali**
  - Il collicolo superiore controlla i movimenti saccadici dell'occhio
  - L'area pretettale del mesencefalo controlla i riflessi pupillari
  - Il corpo genicolato laterale è la principale stazione di ritrasmissione delle informazioni afferenti destinate alla corteccia visiva
- **Le vie magnocellulare e parvicellulare trasmettono informazioni di natura diversa alla corteccia visiva**
- **La corteccia visiva primaria organizza le semplici afferenze retiniche in blocchi elementari dai quali vengono poi costruite le immagini visive**
  - Le cellule semplici e le cellule complesse decompongono i contorni delle immagini visive in brevi segmenti rettilinei di diverso orientamento
  - L'elaborazione di alcune caratteristiche delle immagini visive viene eseguita mediante una progressiva convergenza delle afferenze su cellule sempre più complesse della corteccia visiva
- **La corteccia visiva primaria è organizzata in moduli funzionali**
  - I neuroni che hanno campi recettivi simili sono organizzati in colonne
  - Le diverse proprietà di una regione del campo visivo sono rappresentate in ipercolonne
  - Le diverse unità colonnari stabiliscono connessioni orizzontali reciproche
- **Le lesioni della via retino-genicolo-corticale determinano lacune caratteristiche del campo visivo**
- **Una visione d'insieme**

Il sistema visivo possiede i circuiti nervosi più complessi di tutti i sistemi sensoriali. Il nervo acustico contiene all'incirca 30.000 fibre, mentre il nervo ottico ne contiene più di un milione! La maggior parte delle nostre conoscenze sull'organizzazione funzionale del sistema visivo deriva da esperimenti simili a quelli condotti per lo studio del sistema somatosensitivo. Le somiglianze fra questi sistemi ci consentono di identificare alcuni principi di carattere generale che regolano la trasformazione delle informazioni sensoriali nel sistema nervoso centrale, nonché il funzionamento e l'organizzazione della corteccia cerebrale stessa.

In questo capitolo prenderemo in esame il flusso delle informazioni visive in due stadi successivi: anzitutto, dalla retina al mesencefalo e al talamo e, quindi, dal talamo alla corteccia visiva primaria. Cominceremo considerando il modo con cui il mondo esterno viene proiettato sulla retina e descriveremo quindi le afferenze della retina a tre formazioni sottocorticali: la regione pretettale, il collicolo superiore e il corpo genicolato laterale del talamo. Esamineremo quindi le vie che conducono dal corpo genicolato laterale alla corteccia, concentrando la nostra attenzione sulle diverse informazioni trasportate dalle due principali suddivisioni delle vie visive che sono costituite dalla via magnocellulare e da quella parvicellulare. Prenderemo poi in considerazione la struttura e la funzione della stazione corticale iniziale, o corteccia visiva primaria, per mettere in luce i primi passaggi dell'elaborazione corticale dell'informazione visiva indispensabili per i processi percettivi. Il Capitolo 28 che segue sarà infine dedicato all'analisi delle informazioni visive che ha luogo, dopo la corteccia visiva primaria, lungo due vie distinte che raggiungono rispettivamente la corteccia parietale e la corteccia temporale.

Nell'esaminare queste vie di flusso dell'informazione visiva vedremo anche in che modo l'architettura corticale, e in particolare la sua organizzazione colonnare, sia ottimalmente adattata per l'elaborazione delle informazioni visive.

Le immagini retiniche sono invertite rispetto a quelle del campo visivo

Sia dal punto di vista clinico che da quello sperimentale è importante distinguere le immagini retiniche da quelle del

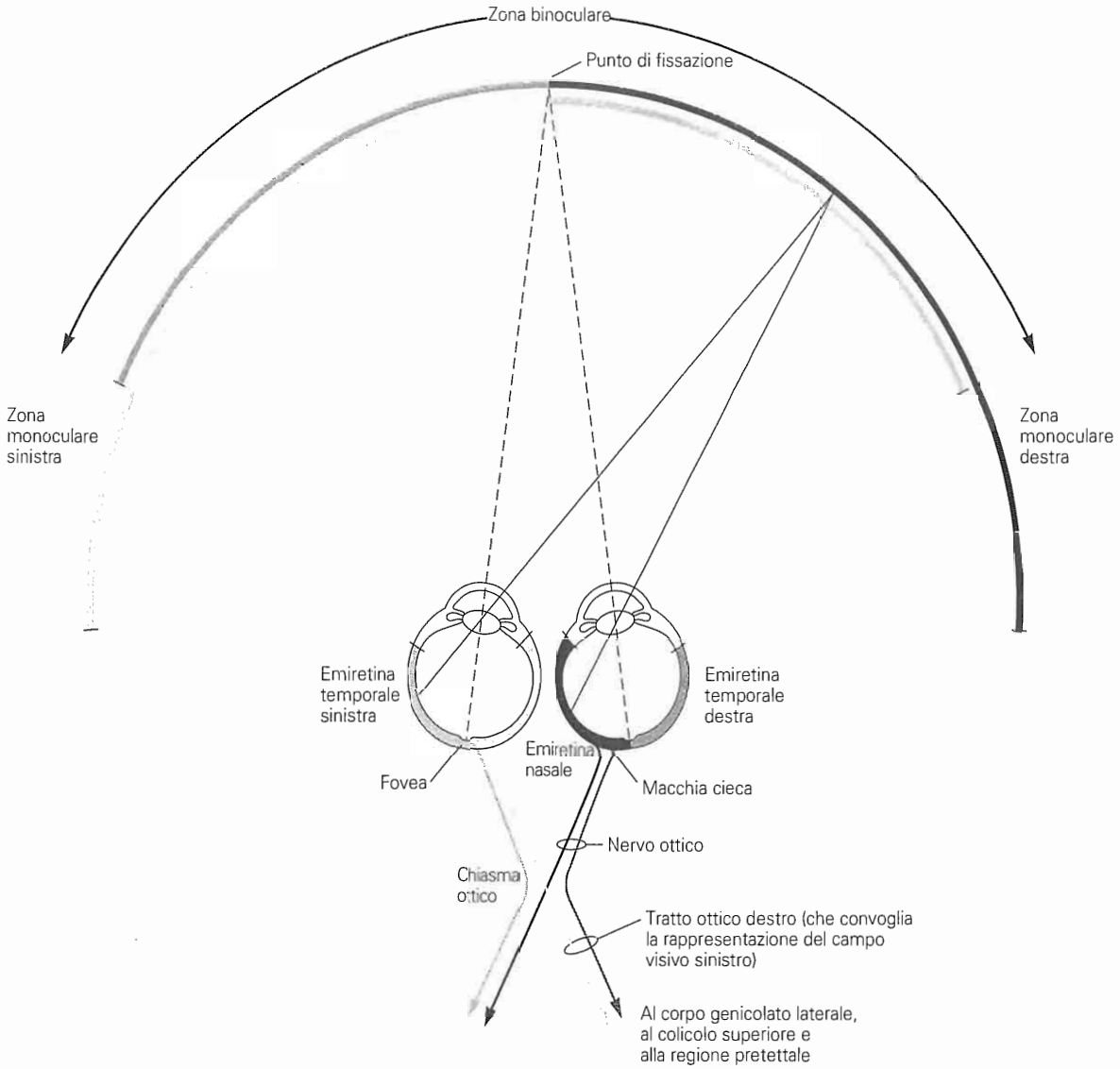


Figura 27.1 Nel campo visivo si distinguono sia zone binoculari che monoculari. La luce che proviene dalla zona binoculare colpisce entrambi gli occhi, mentre la luce che proviene dalla zone monoculari colpisce solo l'occhio ipsilaterale. Per esempio, la luce che proviene dalla zona monoculare di sinistra (semiluna temporale) cade soltanto sull'emiretina nasale ipsilaterale e non raggiunge la retina contralaterale. Le emiretine temporale e nasale vengono definite a seconda della loro posizione rispetto alla fovea, che è la regione centrale della retina dove l'acuità visiva è massima. Il disco ottico è il punto dove gli assoni delle cellule gangliari lasciano la retina; è privo di fotorecettori e determina perciò la presenza di una lacuna, o macchia cieca, nel campo visivo di ciascun occhio (v. Figura 27.2). Mentre ciascun nervo ottico contiene tutte le informazioni provenienti da un occhio, ogni tratto ottico contiene la rappresentazione completa di una metà della regione binoculare del campo visivo. Le fibre che provengono dall'emiretina nasale di ciascun occhio si incrociano verso il lato opposto, a livello del chiasma ottico, mentre le fibre provenienti dall'emiretina temporale non si incrociano. Nella figura si può osservare che la luce della metà destra della zona binoculare va a cadere sia sull'emiretina temporale sinistra che sull'emiretina nasale destra. Le fibre di queste emiretine contengono perciò una rappresentazione completa dell'emicampo visivo destro (v. Figura 27.6.)

campo visivo. Avendo la linea mediana come punto di riferimento, la superficie retinica può venir suddivisa in una *emiretina nasale*, che sta medialmente alla fovea, ed in una *emiretina temporale*, situata lateralmente a questa. Ogni emiretina può essere, a sua volta, distinta in un quadrante *dorsale* (o superiore) e in un quadrante *ventrale* (o inferiore).

Il campo visivo è la parte del mondo esterno che viene vista dai due occhi in assenza di movimenti del capo. È possibile definire la metà destra e sinistra del campo visivo quando le fovee di entrambi gli occhi fissano un sol punto nello spazio. L'*emicampo visivo sinistro* proietta le proprie immagini sull'emiretina nasale dell'occhio sinistro e sull'emiretina temporale dell'occhio destro. L'*emicampo visivo destro* proietta invece le proprie immagini sull'emiretina nasale dell'occhio destro e su quella temporale dell'occhio sinistro (Figura 27.1). La luce che proviene dalla zona centrale del campo visivo colpisce entrambi gli occhi e va a formare la *zona binoculare*. In ogni metà del campo visivo esiste anche una *zona monoculare*: la luce che proviene dalla regione temporale di ciascun emicampo visivo colpirà soltanto l'emiretina nasale dell'occhio omonimo (o emiretina nasale ipsilaterale). Questa parte monoculare del campo visivo viene anche detta *semiluna temporale*, perché va a costituire l'estremità temporale, a forma di semiluna, di ciascun campo visivo. Poiché non vi è sovrapposizione binoculare in

 ISBN 88-408-1256-3

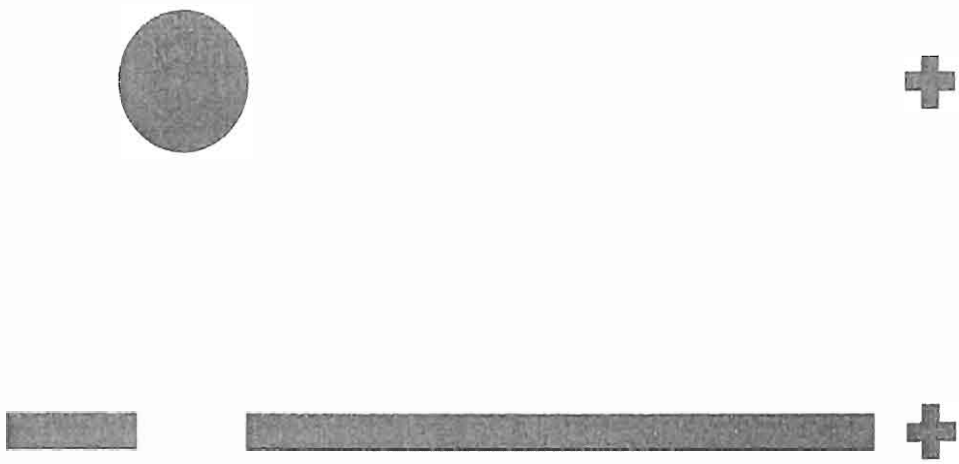


Figura 27.2 La macchia cieca dell'occhio sinistro può venir localizzata chiudendo l'occhio destro e fissando con l'occhio sinistro la croce posta in alto nella figura. Se tenete questo libro a circa 40 cm dall'occhio e lo muovete leggermente avanti e indietro, il cerchio oscuro, posto a sinistra, scomparirà perché la sua immagine verrà proiettata sulla macchia cieca dell'occhio sinistro. Se con l'occhio sinistro fissate la croce posta in basso, l'interruzione della linea oscura cadrà sulla macchia cieca e la linea stessa vi apparirà continua. (Modificata, da Hurvich, 1981.)

questa regione, se l'emiretina nasale viene seriamente danneggiata, la visione di tutta la semiluna temporale risulta seriamente compromessa.

Il disco ottico, che è la zona della retina da cui fuoriescono gli assoni delle cellule gangliari, non contiene fotorecettori, è del tutto insensibile alla luce e costituisce una *macchia cieca* nella retina. Poiché il disco ottico è posto medialmente ad entrambe le fovee (Figura 27.1), la luce proveniente da un punto qualunque della regione binoculare non può mai andare a cadere simultaneamente su entrambe le macchie cieche e perciò noi, normalmente, non ci rendiamo conto della loro esistenza. La macchia cieca si può tuttavia mettere in evidenza guardando con un occhio solo (Figura 27.2). La macchia cieca ci aiuta a capire cosa provano le persone cieche: non l'oscurità completa ma semplicemente il nulla. Essa spiega anche come mai lesioni di ampie zone della parte periferica della retina possano passare inosservate. In questi casi non si nota affatto la comparsa di estese zone d'oscurità alla periferia, ed è per puro caso, inciampando in oggetti dei quali non si era notata la presenza o in seguito a un esame clinico del campo visivo, che viene accertata la presenza di questo difetto visivo.

Nel seguire il flusso delle informazioni visive verso le stazioni cerebrali è importante tenere presente la corrispondenza fra le diverse regioni del campo visivo e le rispettive immagini retiniche. Tale corrispondenza può rivelarsi piuttosto difficile da seguire per due ragioni. Anzitutto, il cristallino inverte le immagini visive (Figura 27.3). La metà superiore del campo visivo si proietta infatti sulla metà inferiore (o ventrale) della retina, mentre, al contrario, la metà inferiore del campo visivo si proietta sulla metà superiore (o dorsale) della retina stessa. Perciò, quando un soggetto va incontro a una lesione della metà inferiore della retina di un occhio, ciò determina un deficit monoculare nella metà superiore del campo visivo. In secondo luogo, la zona binoculare di ciascun emicampo visivo proietta su parti diverse delle due retine. Per esempio, un punto luminoso presente nella parte binoculare dell'emicampo visivo di destra andrà a cadere sulla emiretina temporale dell'occhio sinistro e sulla emiretina nasale dell'occhio destro (v. Figura 27.1).

Gli assoni di tutte le cellule gangliari retiniche vanno a confluire nel disco ottico e, a livello del chiasma ottico, le fibre delle metà *nasali* di ogni retina si incrociano e proiettano all'emisfero cerebrale contralaterale. Le fibre provenienti dalle emiretine temporali, al contrario, non si incrociano. In tal modo, le fibre del chiasma ottico provenienti dalle due retine entrano a far parte dei tratti ottici destro e sinistro. Per via di tale disposizione, gli assoni provenienti dalle *metà sinistre di ogni retina* (l'emiretina temporale dell'occhio sinistro e l'emiretina nasale di quello destro) proiettano nel tratto ottico sinistro, che, in tal modo, contiene una rappresentazione completa *dell'emicampo visivo destro* (Figura 27.1). Le fibre che provengono dalla *metà destra di ogni retina* (l'emiretina nasale dell'occhio sinistro e l'emiretina temporale di quello destro) proiettano invece al tratto ottico destro e contengono una rappresentazione completa *dell'emicampo visivo sinistro*. Questa separazione dell'emicampo visivo di destra nel tratto ottico sinistro e dell'emicampo visivo sinistro nel tratto ottico destro viene mantenuta in tutte le proiezioni ai nuclei visivi sottocorticali che prenderemo ora in esame.

La retina proietta a tre diverse regioni sottocorticali

Gli assoni di tutte le cellule gangliari retiniche vanno a confluire nel disco ottico, dove divengono mielinici e vanno a formare, bilateramente, i nervi ottici. I nervi ottici proiettano poi al chiasma ottico, dove le fibre di ciascun occhio destinate ad incrociarsi si separano e si ricompongono nei due tratti ottici insieme alle fibre che restano ipsilaterali. I tratti ottici proiettano infine a tre principali stazioni sottocorticali: il pretetto, il collicolo superiore e il corpo genicolato laterale (Figura 27.4). La trattazione che segue sulle caratteristiche di queste proiezioni e, in particolare, la descrizione dell'attività dei neuroni delle diverse vie è basata sui risultati di ricerche svolte nella Scimmia, il cui sistema visivo presenta molte analogie con quello dell'Uomo.

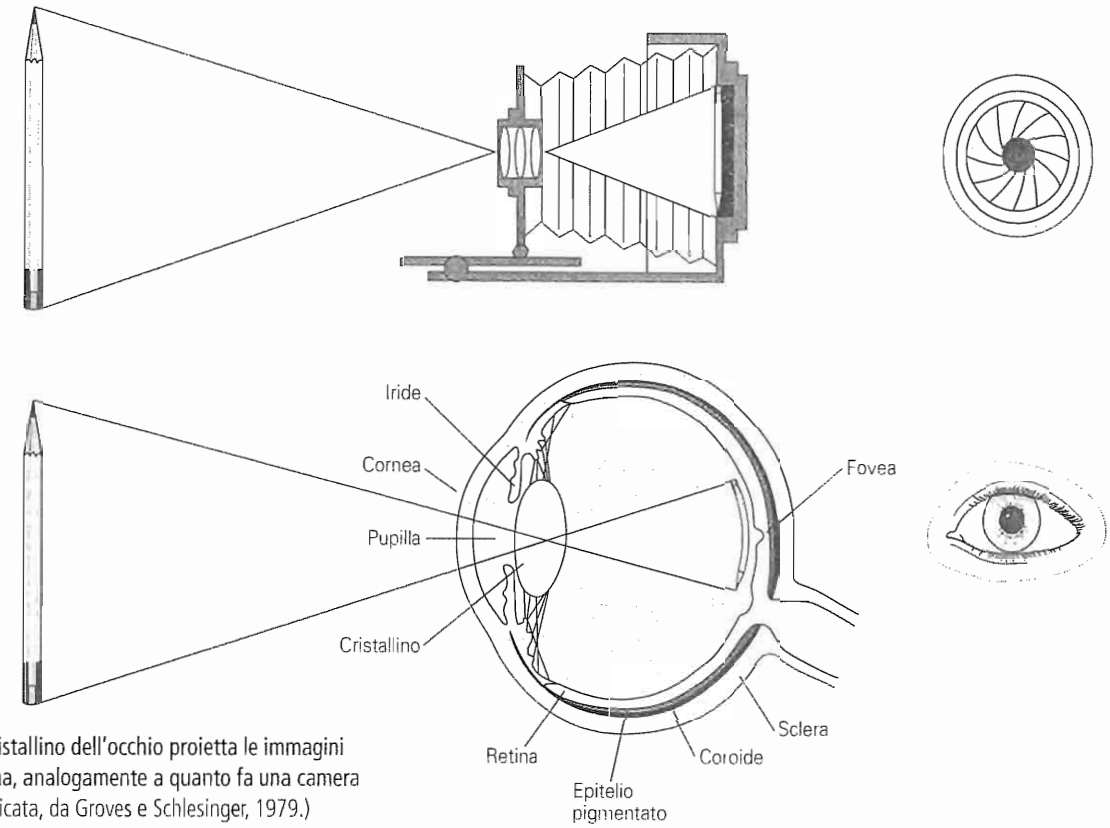


Figura 27.3 Il cristallino dell'occhio proietta le immagini invertite sulla retina, analogamente a quanto fa una camera fotografica. (Modificata, da Groves e Schlesinger, 1979.)

Il collicolo superiore controlla i movimenti saccadici dell'occhio

Il collicolo superiore è una struttura costituita da strati di sostanza grigia (ammassi cellulari) che si alternano con strati di sostanza bianca (fibre nervose) formando il tetto del mesencefalo. Le cellule gangliari retiniche proiettano direttamente agli strati superficiali del collicolo, dove formano una mappa del campo visivo contralaterale. Le cellule degli strati superficiali proiettano, a loro volta, attraverso il nucleo talamico del pulvinar, a larghe aree della corteccia cerebrale, formando una via indiretta che dalla retina raggiunge la corteccia cerebrale stessa.

Il collicolo superiore riceve, a sua volta, estese afferenze corticali. Gli strati più superficiali ricevono afferenze dalla corteccia visiva, mentre gli strati più profondi ricevono fibre che provengono da molte altre regioni corticali. Gli strati profondi posseggono la stessa mappa del campo visivo che è presente negli strati superficiali ma le loro cellule rispondono anche ad afferenze uditive e somatosensitive. Le localizzazioni spaziali rappresentate da queste afferenze multisensoriali sono allineate le une con le altre. Per esempio, i neuroni che rispondono all'immagine di un uccello che vola, presente nel campo visivo contralaterale, risponderanno anche al suo canto se esso proviene dallo stesso punto dello spazio. I diversi tipi di informazioni sensoriali che riguardano un oggetto vengono in tal modo indirizzati ad una stessa regione del collicolo superiore. In certe condizioni in cui le mappe uditive e somatosensitive divergono rispetto alla mappa visiva, esse vengono modificate in modo da corrispondere alla mappa visiva stessa. Tale divergenza ha luogo, per esempio, quando dirigiamo gli occhi lateralmente mentre manteniamo il capo dritto verso l'avanti (rispetto al corpo). Un uccello situato lungo la linea del nostro sguardo cadrà al centro del campo visivo ma il suo canto proverrà invece da un lato del campo uditivo.

Molte delle cellule degli strati più profondi del collicolo scaricano energicamente anche prima dell'inizio dei movimenti oculari saccadici, che sono quei movimenti che permettono di indirizzare rapidamente lo sguardo da un punto dello scenario visivo all'altro. Queste cellule formano, negli strati intermedi del collicolo, una mappa del movimento e anche tale mappa è allineata con la mappa visiva. Le cellule che rispondono a stimoli presenti nel campo visivo di sinistra scaricano vigorosamente prima di un movimento saccadico diretto verso sinistra. Anche se il collicolo superiore riceve afferenze retiniche dirette, si ritiene che il controllo dei movimenti saccadici sia maggiormente in relazione con le afferenze cerebrali che si distribuiscono agli strati intermedi. L'organizzazione cerebrale del sistema che genera i movimenti saccadici verrà presa in esame nel Capitolo 39.

L'area pretettale del mesencefalo controlla i riflessi pupillari

Se si indirizza un fascio di luce in un occhio, si ottiene sia la costrizione della pupilla dell'occhio omonimo (risposta diretta), che quella della pupilla dell'occhio con-

 ISBN 88-408-1256-3

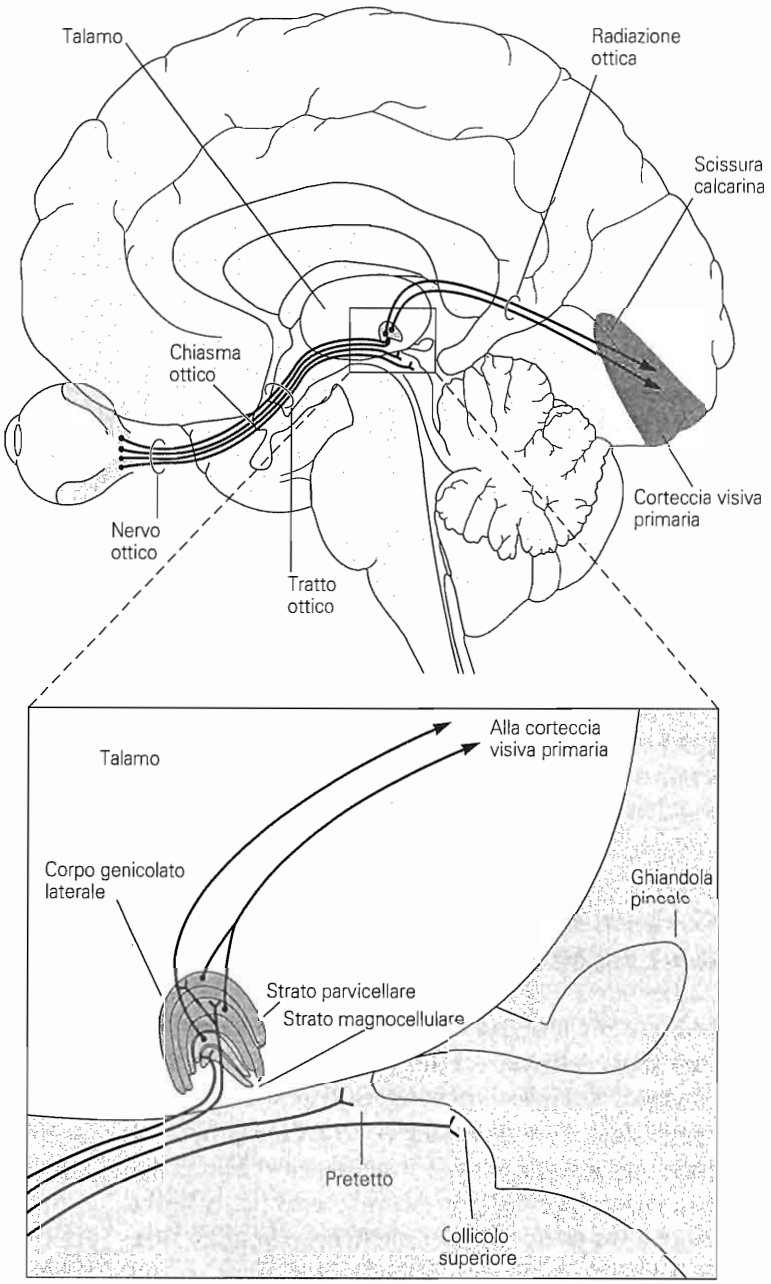


Figura 27.4 Diagramma semplificato delle proiezioni della retina alla regione visiva del talamo (corpo genicolato laterale) e del mesencefalo (pretetto e collicolo superiore). Le proiezioni della retina al pretetto sono importanti per i riflessi pupillari, mentre quelle al collicolo superiore sono implicate nei movimenti oculari guidati dalla vista. Le proiezioni al corpo genicolato laterale e, di qui, alla corteccia visiva elaborano le informazione visive necessarie alla percezione.

tralaterale (risposta consensuale). I riflessi pupillari alla luce sono mediati da neuroni gangliari retinici che proiettano alla regione pretettale, localizzata appena rostralmente rispetto al collicolo superiore, dove il mesencefalo si continua con il talamo. Le cellule dell'area pretettale proiettano bilateralmente ai neuroni pregangliari parasimpatici del nucleo di Edinger-Westphal (o nucleo oculomotore accessorio), che sono situati in una zona immediatamente adiacente a quella dei motoneuroni del nucleo del nervo oculomotore (III paio di nervi cranici) (Figura 27.5). Gli assoni delle cellule pregangliari del nucleo di Edinger-Westphal si accollano alle fibre del terzo paio, fuoriescono dal tronco dell'encefalo e prendono contatto con le cellule del ganglio ciliare, dove si trovano i neuroni postgangliari che innervano la muscolatura liscia dello sfintere costrittore della pupilla. Una via ortosimpatica innerva invece il muscolo radiale dell'iride che dilata la pupilla.

I riflessi pupillari hanno una notevole importanza clinica in quanto possono dare indicazioni sullo stato funzionale delle vie afferenti ed efferenti che li determinano. Per esempio, se illuminando l'occhio sinistro di un paziente si ottiene la risposta consensuale nell'occhio destro ma non quella diretta in quello sinistro, si deve presumere che la branca afferente del riflesso, vale a dire il nervo ottico, sia indenne mentre la branca efferente che va all'occhio sinistro è danneggiata, probabilmente in seguito a una lesione del nervo oculomotore. Al contrario, nel caso di una lesione unilaterale del nervo ottico, l'illuminazione dell'occhio colpito non determinerà l'insorgenza di alcuna risposta da entrambe le pupille, mentre quella dell'occhio *indenne* evocherà sia la risposta diretta che quella consensuale in entrambi gli occhi. In un soggetto in stato di incoscienza, l'assenza dei riflessi pupillari è indice della presenza di danni a carico del mesencefalo, e cioè della regione dove prende origine il nervo oculomotore.

Il corpo genicolato laterale è la principale stazione di ritrasmissione delle informazioni afferenti destinate alla corteccia visiva

Il novanta percento degli assoni retinici va a terminare nel corpo genicolato laterale, che è la più importante stazione sottocorticale che trasmette le informazioni visive alla corteccia cerebrale. Se vengono a mancare queste afferenze, la percezione visiva è praticamente perduta anche se è ancora possibile l'identificazione di qualche stimolo visivo e sopravvivono i movimenti oculari diretti verso oggetti presenti nel campo visivo. Questa visione residua che, con ogni probabilità, viene mediata dalle vie visive dirette al collicolo superiore, vien detta *visione cieca*.

Le cellule gangliari della retina vanno a terminare ordinatamente nei diversi punti del corpo genicolato laterale in modo che in quest'ultimo viene a costituirsi una rappresentazione retinotopica della metà contralaterale del campo visivo. Tuttavia, analogamente a quanto abbiamo visto per il sistema somatosensitivo, la superficie della retina non è rappresentata in modo spazialmente uniforme nel corpo genicolato laterale. La fovea, che è l'area retinica dove maggiore è la densità delle cellule gangliari, ha una rappresentazione molto maggiore di quella della periferia della retina. Circa la metà dalla massa del corpo genicolato laterale (e della corteccia visiva primaria) è deputata a rappresentare la fovea e le aree ad essa circostanti. La periferia della retina, pur essendo molto più estesa, ha una minor densità di cellule gangliari e possiede quindi una rappresentazione molto minore. Nella fovea e nelle zone a questa circostanti, la densità delle cellule gangliari è molto elevata a compenso del fatto che l'area centrale della retina è molto minore di quella della sua parte periferica (per via della concavità della retina stessa). Poiché tale limitazione al di fuori della retina non esiste più, la distribuzione dei neuroni nel corpo genicolato laterale e nella corteccia visiva primaria diviene del tutto uniforme. Di conseguenza, le proiezioni che provengono dai neuroni della fovea, che sono molto numerosi, andranno ad occupare un'area molto estesa. Prende il nome di *fattore di amplificazione* il rapporto fra l'area del corpo genicolato laterale (o della corteccia visiva primaria) e l'area della retina deputate alla rappresentazione di un grado di campo visivo.

Nei primati, compreso l'Uomo, il corpo genicolato laterale è composto da sei strati di corpi cellulari separati da strati interlaminari di fibre nervose e di dendriti. I diversi strati vengono indicati con i numeri dall'1 al 6 procedendo in senso ventro-dorsale (Figura 27.6). Gli assoni delle cellule gangliari retiniche M e P, descritte nel Capitolo 26, restano separati anche nel corpo genicolato laterale. I due strati più ventrali del corpo genicolato contengono cellule relativamente grandi e vengono perciò detti *strati magnocellulari*; le loro principali afferenze provengono dalle cellule gangliari M della retina. I quattro strati più dorsali sono invece detti *strati parvicellulari* e ricevono afferenze dalle cellule gangliari P della retina. Sia gli strati magnocellulari che gli strati parvicellulari comprendono cellule centro-on e centro-off, allo stesso modo come vi sono cellule gangliari centro-on e centro-off nella retina.

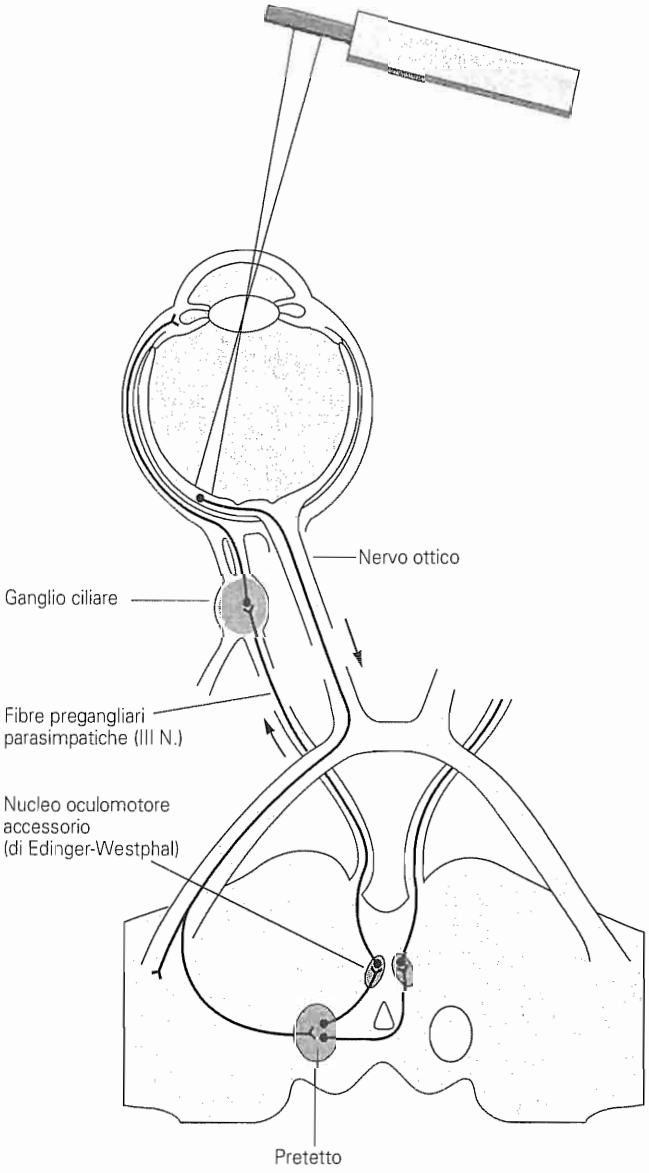


Figura 27.5 Schema della via riflessa che media la costrizione della pupilla. I segnali luminosi vengono ritrasmessi dai nuclei pretettali del mesencefalo ai nuclei pregangliari parasimpatici del nucleo di Edinger-Westphal e, di qui, tramite le fibre parasimpatiche che decorrono nel nervo oculomotore, raggiungono il ganglio ciliare. I neuroni postgangliari innervano, infine, la muscolatura liscia dello sfintere della pupilla.

Ogni strato del nucleo riceve afferenze da un solo occhio: le fibre che provengono dall'emiretina nasale contralaterale prendono contatto con gli strati 1, 4 e 6; quelle che prendono origine dall'emiretina temporale ipsilaterale terminano negli strati 2, 3 e 5 (Figura 27.6). Di conseguenza, sebbene ogni corpo genicolato laterale contenga una rappresentazione completa dell'emicampo visivo contralaterale, le afferenze provenienti da ciascun occhio rimangono separate. Le afferenze che provengono dall'emiretina nasale contralaterale hanno una rappresentazione completa dell'emicampo visivo contralaterale, mentre quelle che provengono dall'emiretina temporale dell'oc-

 ISBN 88-408-1256-3

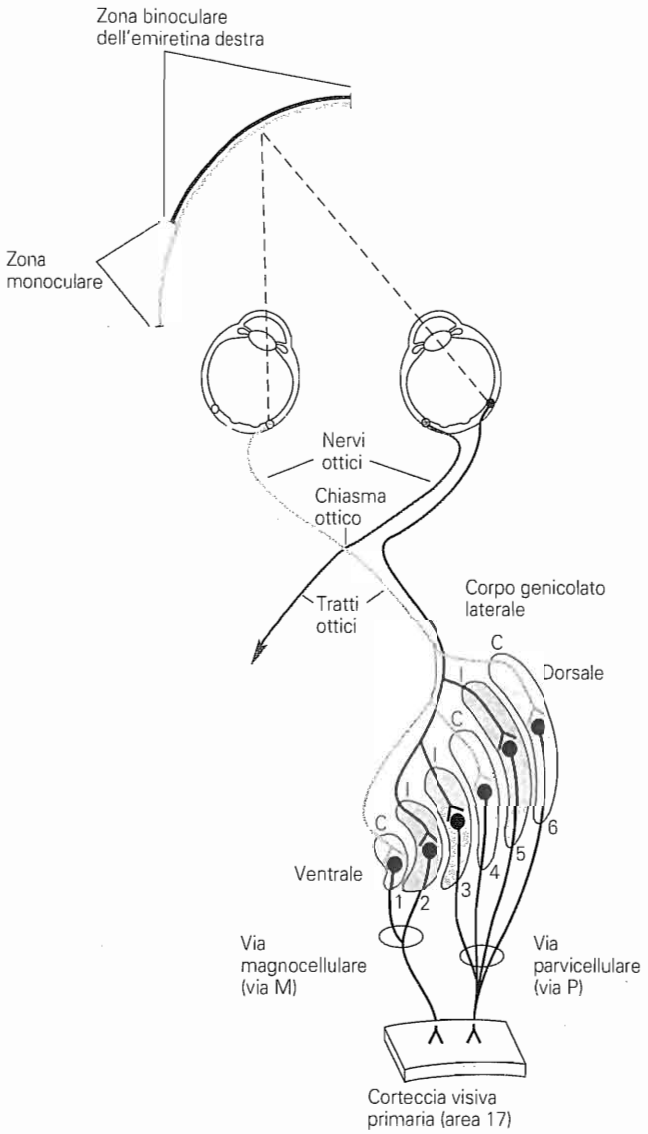


Figura 27.6 Il corpo genicolato laterale è il principale nucleo sottocorticale di analisi dell'informazione visiva. Le afferenze provenienti dall'emiretina destra di ciascun occhio proiettano a strati diversi del corpo genicolato laterale destro, creandovi una rappresentazione completa dell'emicampo visivo di sinistra. Analogamente, le fibre dell'emiretina sinistra di ciascun occhio proiettano al corpo genicolato sinistro con disposizione analoga (non rappresentata in figura). La semiluna temporale non invia afferenze contralaterali (v. Figura 27.1). Gli strati 1 e 2 del corpo genicolato laterale sono magnocellulari, mentre quelli da 3 a 6 sono parvicellulari. Tutti questi strati proiettano all'area 17, che costituisce la corteccia visiva primaria. (C = afferenze contralaterali; I = afferenze ipsilaterali).

chio ipsilaterale rappresentano solo il 90% dell'emicampo perché non includono la semiluna temporale (v. Figura 27.1).

Le cellule gangliari della retina hanno campi recettivi concentrici, organizzati sulla base di un antagonismo fra centro e periferia, che permettono loro di misurare l'intensità della luce che colpisce il centro del proprio campo recettivo rispetto a quella che illumina la periferia del campo stesso (v. Capitolo 26). Anche i campi recettivi dei neuroni del corpo genicolato laterale hanno un'organizzazione simile? David Hubel e Torsten Wiesel, che affrontarono per primi questo problema negli anni intorno al 1960, diedero una risposta affermativa. Questi AA., lavorando sul Gatto e sulla Scimmia, proiettavano immagini luminose su uno schermo posto di fronte all'animale, in modo che la luce andasse a riflettersi sulla retina dell'animale stesso. Hubel e Wiesel osservarono che i campi recettivi dei neuroni del corpo genicolato erano simili a quelli delle cellule gangliari retiniche, essendo costituiti da piccoli campi concentrici del diametro di circa un grado. Come nella retina, queste cellule possono essere di tipo centro-on o centro-off. E ancora, in analogia con le cellule gangliari retiniche, le cellule del corpo genicolato laterale rispondono in maniera ottimale a piccole macchie di luce proiettate al centro dei loro campi recettivi. L'illuminazione diffusa di tutto il campo recettivo evoca solo risposte di lieve entità. La somiglianza delle proprietà recettive delle cellule del corpo genicolato laterale con quelle delle cellule gangliari retiniche è dovuta in parte al fatto che ciascun neurone del corpo genicolato laterale riceve la maggior parte delle proprie afferenze retiniche dagli assoni di pochissime cellule gangliari.

Le vie magnocellulare e parvicellulare trasmettono informazioni di natura diversa alla corteccia visiva

Abbiamo già visto che le cellule gangliari M della retina proiettano agli strati magnocellulari del corpo genicolato laterale e che le cellule gangliari P proiettano a quelli parvicellulari. Come vedremo, in seguito, in questo stesso capitolo, gli strati parvicellulari e magnocellulari proiettano, a loro volta, a strati diversi della corteccia visiva primaria. Questa singolare separazione anatomica di cellule gangliari retiniche, di cellule del corpo genicolato e di neuroni corticali visivi ha indotto a pensare che essa corrisponda all'esistenza di due vie parallele, distinte anche dal punto di vista funzionale. Tali vie vengono anche indicate come via M e via P.

Come si può vedere dalla Tabella 27.1, esistono differenze notevoli fra le proprietà delle cellule della via M e della via P. La differenza più evidente riguarda la loro sensibilità verso i contrasti di colore. Le cellule P rispondono bene alle variazioni di colore (rosso/verde e giallo/blu) indipendentemente dalla luminosità relativa dei colori, mentre le cellule M danno una debole risposta

Tabella 27.1 Differenze nella sensibilità delle cellule M e P verso le caratteristiche degli stimoli

Caratteristiche dello stimolo	Sensibilità	
	Cellule M	Cellule P
Contrasto di colore	No	Si
Contrasto di luminanza	Elevata	Bassa
Frequenza spaziale	Bassa	Elevata
Frequenza temporale	Elevata	Bassa

Figura 27.7 Lesioni del corpo genicolato laterale (frecce) che alterano selettivamente la funzione visiva. Nella fotografia di sinistra gli strati del corpo genicolato sono numerati. Le lesioni sono state praticate con una esotossina (acido ibotenico). Le sezioni sono coronali e sono state colorate con il cresil violetto. (Da Schiller e collaboratori, 1990.)

alle variazioni dei colori quando la loro luminosità è limitata.

Il *contrasto di luminanza* è una misura della differenza fra la parte più illuminata e la parte più scura di uno stimolo. Le cellule M rispondono anche quando tale contrasto si riduce al 2%, mentre le cellule P difficilmente rispondono se il contrasto diviene minore del 10%. Le cellule M e P differiscono anche per le loro risposte alle frequenze spaziali e temporali. La *frequenza spaziale* di uno stimolo è il numero di volte con cui una certa struttura viene replicata in un certo spazio. Per esempio, se in una struttura linee chiare e scure si alternano 10 volte su un angolo visivo di un grado, si dice che quella struttura ha una frequenza spaziale di 10 cicli per grado. La *frequenza temporale* è una misura della rapidità con cui una struttura visiva varia nel tempo; per esempio, se le linee di un reticolo vengono illuminate e oscurate 10 volte al secondo, la loro frequenza temporale è di 10 Hz. Le cellule M presentano risoluzioni spaziali minori ma risoluzioni temporali maggiori delle cellule P.

Un modo per approfondire ulteriormente il contributo delle vie M e P alla funzione visiva è quello di ledere selettivamente l'una o l'altra via in una scimmia e misurare quindi la capacità residua della scimmia stessa di eseguire compiti che si ritiene debbano dipendere dalle cellule della via che è stata lesa. Poiché le cellule M e P sono localizzate in strati diversi del corpo genicolato laterale, è possibile eseguire questo esperimento praticando lesioni chimiche selettive (Figura 27.7).

Gli effetti che conseguono a queste lesioni focali sono particolarmente evidenti. Una lesione selettiva delle cellule P (mentre le cellule M restano indenni) determina una perdita completa del senso del colore (Figura 27.8D) e questo risultato è in buon accordo con la sensibilità ai colori di queste cellule. Le lesioni che interessano le cellule M (mentre le cellule P restano indenni) non producono tale deficit visivo, in accordo, anche in questo caso, con la riconosciuta insensibilità ai colori delle cellule M. Le lesioni selettive delle cellule M, tuttavia, rendono difficile alla scimmia il riconoscimento di strutture formate dall'alternanza di strisce chiare e scure che presentino sia bassa frequenza spaziale (strisce di grande spessore) che frequenza temporale elevata (illuminazione intermittente, ad alta frequenza, della struttura). Inoltre, perché l'animale sia in grado di discriminare con successo le diverse strutture, è necessario che il contrasto di luminanza fra le strisce chiare e scure sia più accentuato rispetto a quello che consente agevoli discriminazioni agli animali normali (Figura 27.8B, C). La lesione delle cellule P mette capo a risultati opposti e rende difficile alla scimmia di distinguere stimoli luminosi che abbiano sia alta frequenza spaziale (strisce ravvicinate) che bassa frequenza temporale (ritmo lento di illuminazione intermittente).

Sia le risposte dei due diversi tipi cellulari che le conseguenze comportamentali delle rispettive lesioni dimostrano, pertanto, che le cellule M e P forniscono contributi diversi alla percezione visiva. Le cellule P sono fondamentali per la visione dei colori ed hanno la massima importanza per le discriminazioni visive che necessitano alta frequenza spaziale e basso potere risolutivo temporale. Le cellule M, al contrario, danno il loro massimo contributo visivo alle discriminazioni nelle quali è richiesto un basso potere risolutivo spaziale e un alto potere risolutivo temporale. Tali specializzazioni sono ovviamente di grande impor-

 ISBN 88-408-1256-3

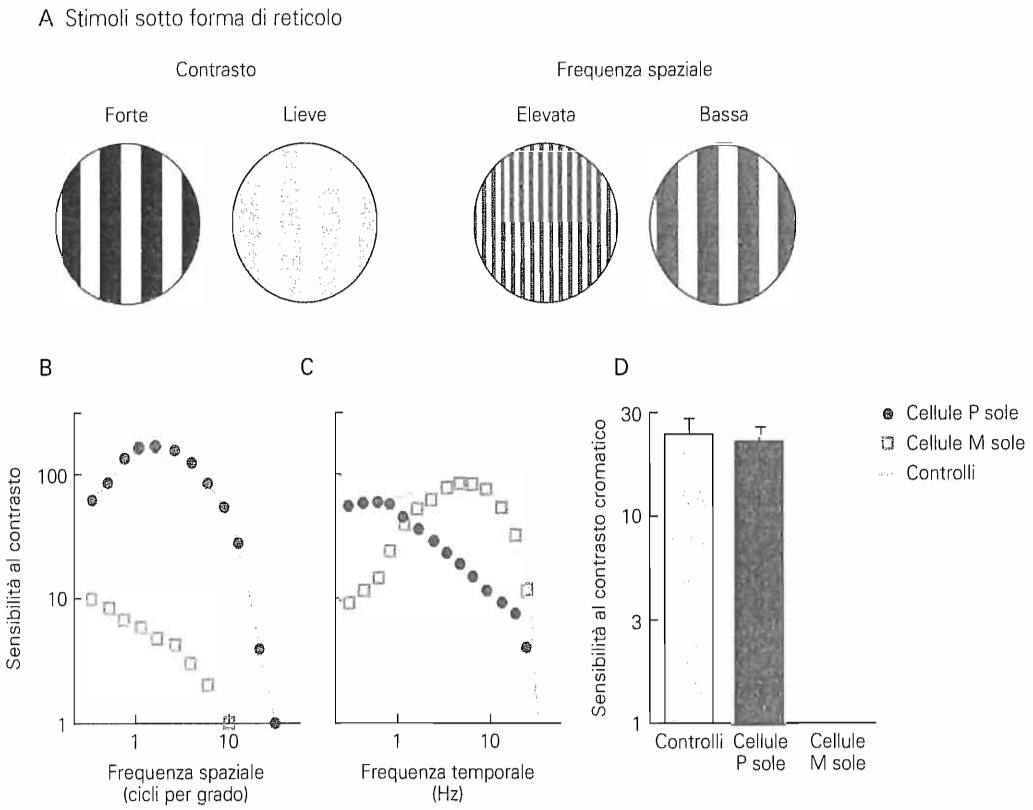


Figura 27.8 Difetti visivi insorti dopo lesione selettiva degli strati magnocellulari e parvicellulari del corpo genicolato laterale della Scimmia. Le scimmie erano state addestrate a fissare un punto su uno schermo TV mentre venivano proiettati stimoli luminosi sotto forma di reticoli in determinate posizioni del campo visivo. La posizione dove veniva presentato lo stimolo era scelta in modo da coincidere con la parte del campo visivo interessata da una lesione praticata nel corpo genicolato laterale (analoga a quelle illustrate nella Figura 27.7). Le lesioni erano localizzate in un solo strato e quindi interessavano solo un occhio; pertanto, l'occhio indenne, durante l'esecuzione del test, veniva coperto. Ad ogni presentazione, la Scimmia doveva indicare se il reticolo presentato era verticale o orizzontale e tale discriminazione veniva resa sempre più difficile diminuendo progressivamente il contrasto di luminanza o aumentando di molto la frequenza spaziale dello stimolo.
A. Il contrasto di luminanza era rappresentato dalla differenza di luminosità fra la parte più scura e la parte più chiara del reticolo che veniva proiettato. La frequenza spaziale era il numero di linee chiare e scure (o numero di cicli) presenti nel reticolo per grado di angolo visivo. La frequenza temporale (non rappresentata in figura) è il numero di volte che il reticolo stazionario viene illuminato od oscurato al secondo (Hz).
B. La sensibilità al contrasto è l'inverso del minor contrasto presente in uno stimolo che può venir messo in evidenza. Per ogni frequenza spaziale, la sensibilità al contrasto risultava ridotta quando l'animale doveva fare affidamento soltanto sulla via magnocellulare (M) in quanto la via parvicellulare (P) era stata lesa. La linea grigia continua in B e C mostra la sensibilità delle scimmie normali; i cerchi pieni mettono in evidenza il contributo della via P (dopo lesione della via M) e i quadrati vuoti illustrano quello della via M (dopo lesione della via P).
C. La sensibilità al contrasto per un reticolo di bassa frequenza spaziale è ridotta a frequenze temporali minori quando solo le cellule M sono indenni e, a frequenze più elevate, quando sono presenti solo le cellule P.
D. Il contrasto di colore viene misurato in maniera analoga al contrasto di luminanza eccetto che vengono usate strisce di diverso colore e non strisce chiare e scure. La sensibilità ai contrasti di colore va perduta quando restano indenni solo le cellule M. (Modificata, da Merigan e Maunsell, 1993.)

tanza per talune proprietà visive elementari, come il senso del colore e le discriminazioni spaziali e temporali.

Sebbene molto sia già noto sui tipi cellulari, sulle connessioni nervose dei neuroni del corpo genicolato laterale e sulle informazioni trasmesse dalle cellule M e P, non è ancora ben chiara quale sia la vera funzione di questo nucleo. In realtà solo il 10-20% delle connessioni presinaptiche che arrivano al corpo genicolato sono di origine retinica! L'assoluta maggioranza delle afferenze proviene invece da altre regioni e molte di loro, e in particolare quelle che provengono dalla formazione reticolare del tronco dell'encefalo e dalla corteccia, sono connessioni a feed-back. Questo tipo di connessioni con il corpo genicolato laterale potrebbe avere la funzione di controllare il flusso delle afferenze dalla retina alla corteccia.

La corteccia visiva primaria organizza le semplici afferenze retiniche in blocchi elementari dai quali vengono poi costruite le immagini visive

La prima stazione di ritrasmissione delle vie visive nella quale le proprietà dei campi recettivi cellulari cambiano in maniera significativa rispetto a quelle delle cellule retiniche è la corteccia visiva primaria o area visiva 1 (abbreviata in V1). Questa zona della corteccia, o area 17 di Brodmann, viene anche detta *corteccia striata* in quanto contiene, nel IV strato, un evidente fascio di sostanza bianca, la così detta *stria di Gennari*, composta da fibre mieliniche. Al pari del corpo genicolato laterale e del collicolo superiore, la corteccia visiva primaria riceve infor-

mazioni soltanto dalla metà contralaterale del campo visivo (Figura 27.9).

Nell'Uomo, la corteccia visiva ha uno spessore di circa 2 mm ed è composta da sei strati di cellule (strati da I a VI) interposti fra la superficie piale e la sottostante sostanza bianca. Il principale strato d'ingresso delle fibre che arrivano dal corpo genicolato laterale è lo strato IV, che viene ulteriormente suddiviso in quattro sottostrati (o sottolamine): IVA, IVB, IVCα e IVCβ. Nella scimmia, marcando sia le cellule residenti che le fibre afferenti si è osservato che le cellule M e P del corpo genicolato laterale vanno a terminare in strati diversi e perfino in sottolamine diverse. Gli assoni delle cellule M terminano principalmente nella sottolamina IVCα; gli assoni della maggior parte delle cellule P terminano invece soprattutto nella sottolamina IVCβ (Figura 27.10A). La separazione delle vie parvicellulare e magnocellulare continua perciò a mantenersi anche a questo livello di elaborazione.

Gli assoni di un terzo gruppo di cellule, localizzate nella zona intralaminare del corpo genicolato laterale, vanno a terminare negli strati II e III, dove innervano aggregati di cellule chiamati *blob* che svolgono particolari funzioni di cui avremo occasione di parlare fra poco. Con ogni probabilità, queste cellule intralaminari ricevono le loro afferenze retiniche principalmente da gruppi di cellule gangliari diverse da quelle che danno origine alle vie M e P. Queste cellule potrebbero pertanto costituire un'altra via che va dalla retina alla corteccia visiva in parallelo con la via M e la via P; poco è noto tuttavia circa la loro funzione.

Come abbiamo visto nel Capitolo 17, la corteccia contiene due classi fondamentali di neuroni. Le *cellule piramidali*, che sono grandi, posseggono lunghi dendriti provvisti di spine e sono neuroni di proiezione i cui assoni vanno a terminare in altre regioni cerebrali o interconnettono localmente i neuroni di singole aree. Le cellule *non piramidali*, al contrario, sono piccole, di forma stellata e posseggono dendriti che possono essere provvisti di spine (cellule stellate spinose) o lisci (cellule stellate lisce). Le cellule non piramidali sono interneuroni locali i cui assoni non escono dalla corteccia visiva primaria (Figura 27.10B). Sia le cellule piramidali che le cellule stellate spinose sono eccitatorie e usano per lo più glutammato o aspartato come neurotrasmettitori; le cellule spinose lisce sono invece inibitorie e contengono per lo più acido γ-aminobutirrico (GABA).

L'informazione visiva, una volta trasmessa alla corteccia striata dalle fibre afferenti che provengono dal corpo genicolato laterale, circola da uno strato corticale all'altro secondo un piano sistematico che ha appunto inizio dalle cellule stellate spinose che sono il tipo cellulare predominante nello strato IV. Le cellule stellate spinose distribuiscono le informazioni ricevute dal corpo genicolato laterale alla corteccia, mentre le cellule piramidali attraverso collaterali dei propri assoni integrano l'attività delle cellule degli strati soprastanti e sottostanti di V1 (Figura 27.10C).

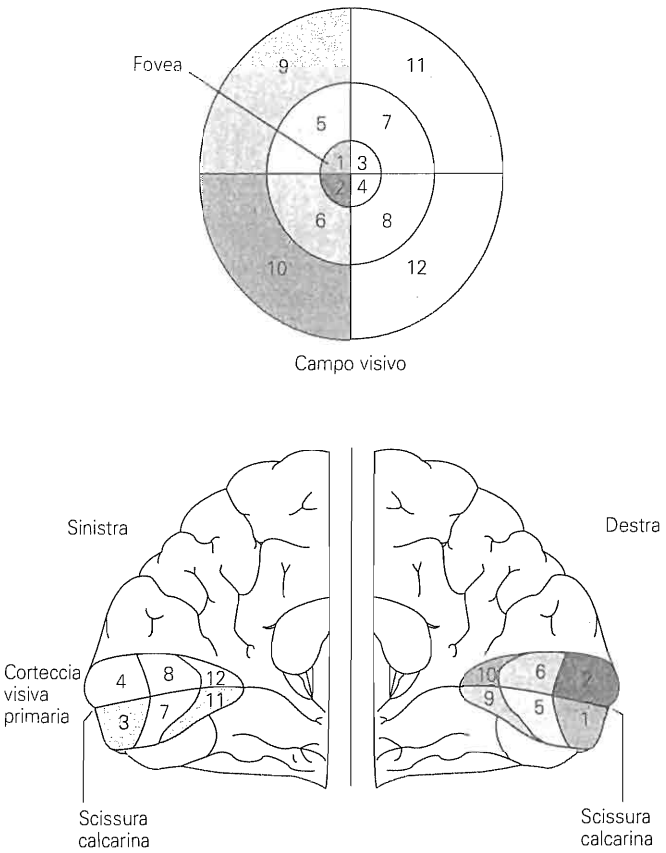


Figura 27.9 Ciascuna metà del campo visivo è rappresentata nella corteccia visiva primaria contralaterale. Nell'Uomo la corteccia visiva primaria è localizzata al polo posteriore di ciascun emisfero cerebrale e giace quasi esclusivamente sulla sua superficie mediale. (In alcuni soggetti essa risulta spostata in modo da estendersi, per un tratto, anche sulla superficie laterale). Le singole zone della corteccia visiva primaria sono deputate alla rappresentazione di regioni specifiche del campo visivo nella maniera indicata dai numeri corrispondenti della figura. I campi visivi superiori sono rappresentati nel labbro inferiore della scissura calcarina, mentre i campi inferiori sono rappresentati in quello superiore. La caratteristica principale di questa mappa è che circa la metà della massa del tessuto nervoso della corteccia è devoluta alla rappresentazione della fovea e delle regioni immediatamente circostanti. Questa è anche la zona che possiede la massima acuità visiva.

Le cellule semplici e le cellule complesse decompongono i contorni delle immagini visive in brevi segmenti rettilinei di diverso orientamento

Come si riflette una tale complessità dei circuiti corticali sulle proprietà delle cellule della corteccia stessa? Hubel, Wiesel e collaboratori osservarono che i requisiti necessari per ottenere una risposta da parte della maggior parte delle cellule degli strati soprastanti e sottostanti al IV strato erano molto più complessi rispetto a quelli che eccitano le cellule della retina e del corpo genicolato laterale. L'osservazione più inaspettata era che le piccole macchie di luce, che si erano dimostrate così efficaci a livello della retina, del corpo genicolato e dello strato di ingresso della corteccia IVC, si dimostravano assai meno efficaci in tutti gli altri strati della corteccia striata, ad eccezione forse delle cellule dei *blob* presenti negli strati

 ISBN 88-408-1256-3

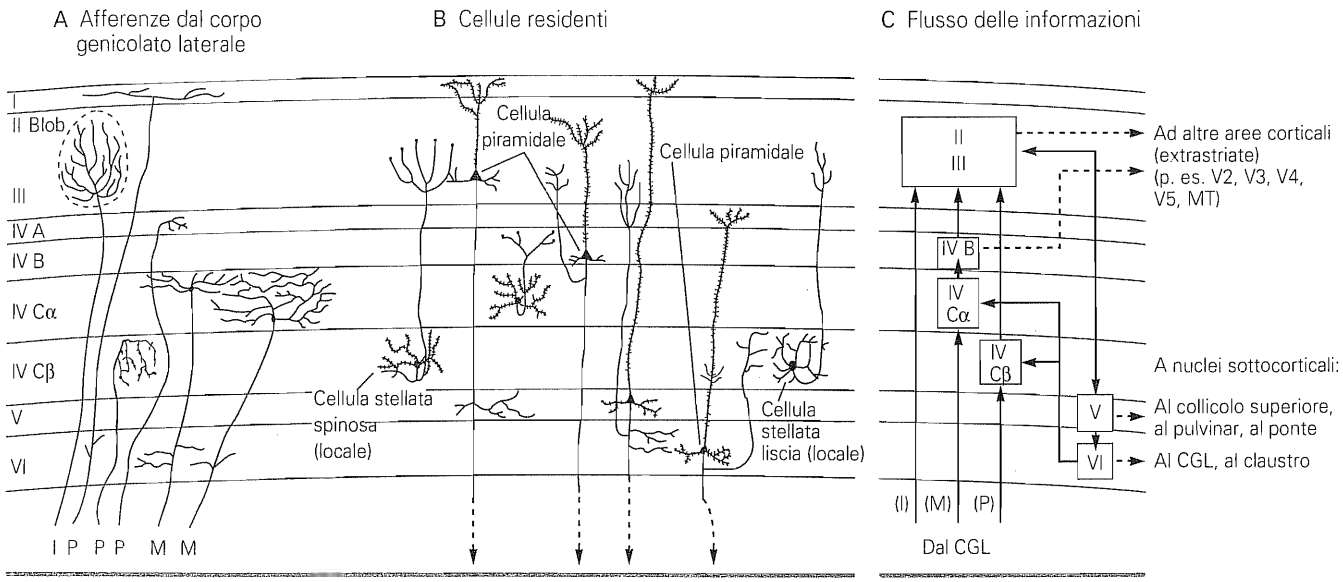


Figura 27.10 La corteccia visiva primaria è suddivisa in strati anatomicamente distinti, ciascuno dei quali possiede connessioni sinaptiche caratteristiche. (Modificata, da Lund, 1988.)
A. La maggior parte delle fibre che provengono dal corpo genicolato laterale va a terminare nello strato IV. Gli assoni che provengono dagli strati parvicellulari (P) terminano per lo più nello strato IVCβ, e in minor misura negli strati IVA e I, mentre gli assoni che provengono dagli strati magnocellulari (M) terminano soprattutto nello strato IVCα. Collaterali di entrambi questi tipi cellulari vanno a terminare nello strato VI. Le fibre che provengono dalle cellule delle zone intralaminari (I) del corpo genicolato laterale terminano negli strati II e III della zona dei blob.
B. Nella corteccia visiva primaria sono presenti diversi tipi di neuroni. Le cellule stellate spinose e le cellule piramidali, i cui dendriti sono provvisti di spine, sono entrambe eccitatorie. Le cellule stellate lisce sono invece inibitorie. Le cellule piramidali hanno proiezioni che fuoriescono dalla corteccia, mentre entrambi i tipi di cellule stellate sono neuroni locali.
C. Ipotesi relativa al flusso delle informazioni basata sulle connessioni anatomiche. (CGL = corpo genicolato laterale; MT = area mediotemporale).
Afferenze. Gli assoni delle cellule M e P del corpo genicolato laterale terminano nello strato IVC sulle cellule stellate spinose, e queste ultime inviano i propri assoni sia allo strato IVB che agli strati II e III soprastanti. Le cellule delle zone intralaminari del corpo genicolato laterale proiettano direttamente agli strati II e III.
Connessioni intracorticali. Le cellule piramidali degli strati II e III mandano collaterali dei propri assoni alle cellule piramidali dello strato V, che, a loro volta, mandano collaterali sia alle cellule piramidali dello strato VI che, a ritroso, alle cellule degli strati II e III.
Le collaterali delle cellule piramidali dello strato VI chiudono il circuito proiettando di nuovo allo strato IVC, dove prendono contatto con le cellule stellate lisce.
Efferenze. Tutti gli strati, eccetto lo strato IVC, danno fibre efferenti che escono da V1 e le efferenze di ciascun strato sono diverse. Le cellule degli strati II e III e quelle dello strato IVB proiettano ad aree corticali visive extrastriate. Le cellule dello strato V proiettano al collicolo superiore, al ponte e al pulvinar. Le cellule dello strato VI proiettano di nuovo al corpo genicolato laterale e al claustro.

superficiali. Le cellule rispondevano in maniera ottimale, invece, a stimoli di forma rettilinea, come una linea o una sbarretta. Queste cellule si possono suddividere in due categorie principali: cellule semplici e cellule complesse.

Le cellule *semplici* forniscono la loro miglior risposta ad una sbarretta luminosa dotata di un orientamento specifico. Per esempio, una cellula che risponde bene a una sbarretta verticale non risponderà, o risponderà debolmente, a una sbarretta orizzontale o anche obliqua (Figura 27.11). Perciò, un gruppo di cellule corticali che ricevono impulsi provenienti dallo stesso punto della retina e che posseggono campi recettivi rettilinei dotati di assi di orientamento diverso sono in grado di rappresentare qualsiasi asse di rotazione presente in uno stimolo luminoso proveniente da quel punto della retina.

Il campo recettivo delle cellule semplici presenta sia zone eccitatorie che zone inibitorie leggermente più grandi di quelle delle cellule del corpo genicolato laterale (Figura 27.12A, B). Per esempio, per una cellula che abbia un campo recettivo con una zona eccitatoria rettilinea (con asse maggiore diretto dalle ore 12 alle ore 6, come nella Figura 27.12B in alto a destra), lo stimolo ottimale deve eccitare quel tratto particolare di retina che è innervato dai recettori che stanno nella zona eccitatoria *e* deve avere proprietà lineari adatte (in questo caso margini che non vadano ad interessare la zona inibitoria), *e* deve avere un asse di orientamento specifico (in questo caso verticale e diretto dalle ore 12 alle ore 6).

Questi campi recettivi rettilinei possono prendere origine dalla convergenza di molti campi recettivi circolari se le connessioni presinaptiche provenienti dal corpo genicolato laterale vengono fatte convergere su singole cellule semplici in maniera opportuna (Figura 27.12C). In realtà è stato dimostrato sperimentalmente che le zone eccitatorie dei campi recettivi delle cellule semplici (dette anche zone "on") rappresentano per lo più le afferenze di cellule centro-on del corpo genicolato laterale, mentre le zone inibitorie (dette anche "off") dei campi recettivi rappresentano le afferenze delle cellule centro-off del corpo genicolato laterale stesso.

I campi recettivi delle *cellule complesse* hanno, in generale, dimensioni maggiori di quelli delle cellule semplici. Anche i campi recettivi di queste cellule posseggono un

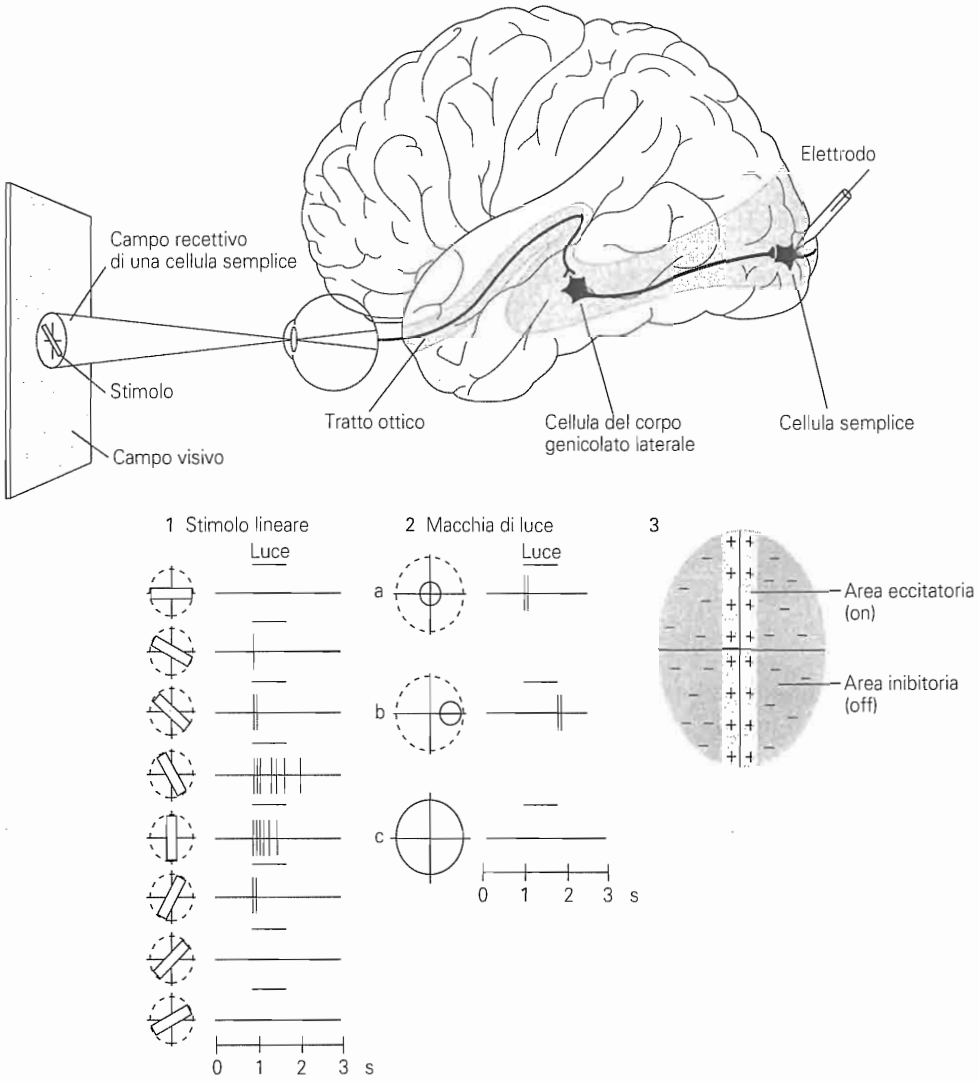


Figura 27.11 Campo recettivo di una cellula semplice della corteccia visiva primaria. Il campo recettivo di una cellula del sistema visivo viene determinato registrando l'attività della cellula stessa mentre nel campo visivo, ad opportuna distanza dalla fovea, vengono proiettate macchie o sbarrette luminose. I tracciati della figura sono stati ottenuti da una sola cellula.
La durata dello stimolo è indicata da una linea soprastante la registrazione della scarica dei potenziali d'azione. (Modificata, da Hubel e Wiesel, 1959, e Zeki, 1993.)
1. La risposta della cellula a una sbarretta luminosa è massima quando lo stimolo è verticale e va a cadere nel centro del suo campo recettivo.
2. Le macchie luminose circolari evocano sempre risposte deboli o nessuna risposta. Una piccola macchia luminosa proiettata nel centro eccitatorio del campo evoca soltanto una debole risposta (a). La stessa macchia, proiettata nella zona inibitoria del campo, dà una debole risposta inibitoria (b). L'illuminazione diffusa non evoca alcuna risposta (c).
3. È possibile mappare le zone eccitatorie o "on" (+) e quelle inibitorie o "off" (–) del campo recettivo impiegando macchie di luce. L'intera mappa delle risposte mette in evidenza un'area "on" di forma allungata circondata da un'area "off", in buon accordo con la risposta ottimale della cellula a una sbarretta luminosa verticale.

asse di orientamento specifico ma la posizione esatta dello stimolo, all'interno del campo recettivo, non appare essenziale, in quanto non esistono zone eccitatorie e inibitorie ben definite (Figura 27.13A). Di conseguenza, per alcune cellule complesse il movimento di un oggetto nel campo recettivo sembra rappresentare uno stimolo particolarmente efficace. Sebbene alcune cellule complesse ricevano afferenze direttamente dalle cellule dello strato IVC, Hubel e Wiesel hanno avanzato l'ipotesi che una parte significativa delle afferenze delle cellule complesse possa derivare da gruppi di cellule corticali semplici che abbiano il medesimo asse di orientamento ma campi recettivi retinici leggermente sfasati fra loro (Figura 27.13B).

L'elaborazione di alcune caratteristiche delle immagini visive viene eseguita mediante una progressiva convergenza delle afferenze su cellule sempre più complesse della corteccia visiva

Il tipo di convergenza delle afferenze che si osserva lungo tutta la via che mette capo alle cellule complesse sembra suggerire che ogni cellula complessa presieda all'attività di un gruppo di cellule semplici, che ogni cellula semplice, a sua volta, regoli l'attività di un gruppo di cellule del corpo genicolato, ognuna delle quali governa l'attività di un gruppo di cellule gangliari della retina. Ad ogni livello, ogni cellula ha una capacità di elaborazione maggiore di quella delle cellule dei livelli inferiori.

 ISBN 88-408-1256-3

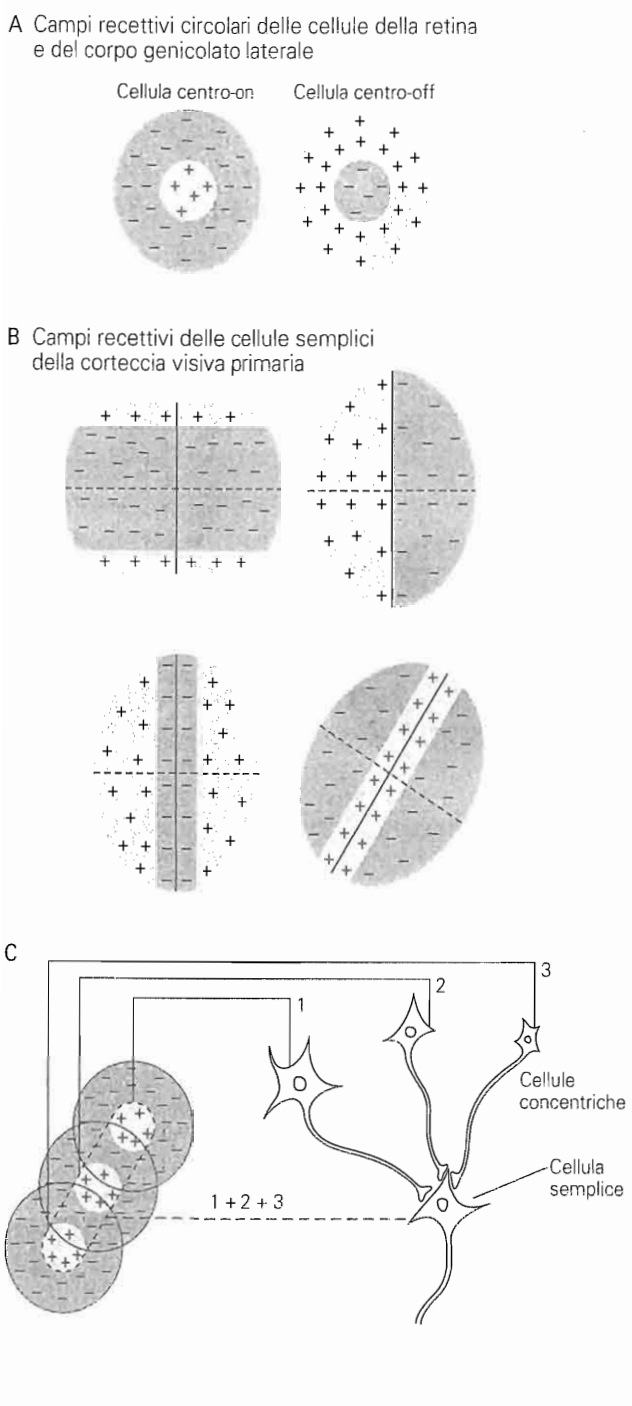


Figura 27.12 I campi recettivi delle cellule semplici della corteccia visiva primaria sono diversi e meno uniformi rispetto a quelli dei neuroni della retina e del corpo genicolato laterale.
A. Le cellule della retina e del corpo genicolato laterale possono essere classificate in due grandi gruppi come cellule "centro-on" e cellule "centro-off". I campi recettivi di queste cellule posseggono un centro e una periferia con proprietà antagoniste dovute alla presenza di zone eccitatorie (+) e inibitorie (–).
B. I campi recettivi delle cellule semplici della corteccia visiva primaria sono formati da strette zone allungate circondate da aree a carattere eccitatorio (+) o inibitorio (–). Nonostante numerose differenze individuali, i campi recettivi delle cellule semplici posseggono tre caratteristiche: (1) hanno una posizione retinica fissa, (2) il campo è suddiviso in zone eccitatorie ed inibitorie distinte, e (3) posseggono un asse di orientamento specifico.
C. Modello di organizzazione delle afferenze ai campi recettivi delle cellule semplici proposto da Hubel e Wiesel. Secondo l'ipotesi qui illustrata, un neurone corticale semplice della corteccia visiva riceve connessioni eccitatorie convergenti da tre o più cellule centro-on i cui campi recettivi riflettono complessivamente la rappresentazione di uno stimolo luminoso che vada a cadere sulla retina, lungo una linea retta. Di conseguenza, il campo recettivo di questa cellula corticale semplice avrà una zona eccitatoria allungata, indicata come una zona rettangolare colorata nel diagramma del campo recettivo stesso. La parte inibitoria circostante del campo recettivo di questa cellula corticale semplice è probabilmente dovuta alle afferenze di cellule centro-off i cui campi recettivi sono adiacenti a quelli delle cellule centro-on. (Modificata, da Hubel e Wiesel, 1962.)

Ad ogni livello della via afferente le proprietà dello stimolo capaci di attivare una cellula divengono sempre più specifiche. Le cellule gangliari della retina e del corpo genicolato rispondono essenzialmente ai contrasti di luminosità. Queste informazioni elementari vengono quindi rimodellate dalle cellule semplici e complesse della corteccia, tramite le proprietà di eccitamento dei loro campi recettivi rettilinei, in segmenti netti e margini precisi. Hubel e Wiesel hanno ipotizzato che questo tipo di elaborazione costituisca un passaggio importante per l'analisi delle sagome degli oggetti.

In effetti anche la semplice informazione sui contorni può essere un elemento sufficiente per condurre al riconoscimento degli oggetti. La parte interna ed uniforme degli oggetti e la superficie di uno sfondo, in realtà, non contengono alcuna informazione visiva importante! David Hubel così descrive questo sorprendente aspetto della percezione:

> Moltissima gente, me compreso, fa fatica ad accettare l'idea che l'interno di un oggetto... non sia in grado di eccitare i neuroni cerebrali... che la nostra percezione dell'interno di un oggetto come nero o bianco... dipenda solamente dalla sensibilità delle cellule verso la sua sagoma. Il concetto che sta alla base di questa affermazione consiste nel fatto che la percezione dell'interno di un oggetto illuminato in maniera uniforme dipende dall'attivazione di cellule i cui campi recettivi ricevono informazioni dai margini di quell'oggetto, nonché dall'assenza di attivazione delle cellule i cui campi recettivi stanno all'interno dell'oggetto stesso. Infatti, se tali cellule venissero attivate, ciò significherebbe che l'oggetto, in realtà, non è illuminato in maniera uniforme. Perciò, la nostra percezione dell'interno di un oggetto come nero o bianco, grigio o verde non ha nulla a che fare con le cellule i cui campi recettivi stanno all'interno dell'oggetto, anche se questo concetto appare un po' difficile da mandar giù... Le sole informazioni necessarie sono quelle che ci dicono cosa accade a livello dei margini di un oggetto; il suo interno è soltanto stucchevole.

È l'informazione che arriva dai margini che ci permette di riconoscere rapidamente i diversi oggetti rappresentati in una figura anche quando questi oggetti sono abbozzati con tratti approssimativi (v. Figura 25.3).

Inoltre, le cellule semplici e complesse di V1 ricevono afferenze sia dalle cellule della via M che da quelle della via P. Entrambe queste vie potrebbero pertanto contribuire a formare quello che il biologo teorico David Marr ha chiamato *l'abbozzo primitivo* delle immagini e cioè la rappresentazione approssimativa e bidimensionale della forma e dei contorni dello stimolo. Torneremo ancora a trattare la destinazione finale delle vie M e P nel Capitolo 28.

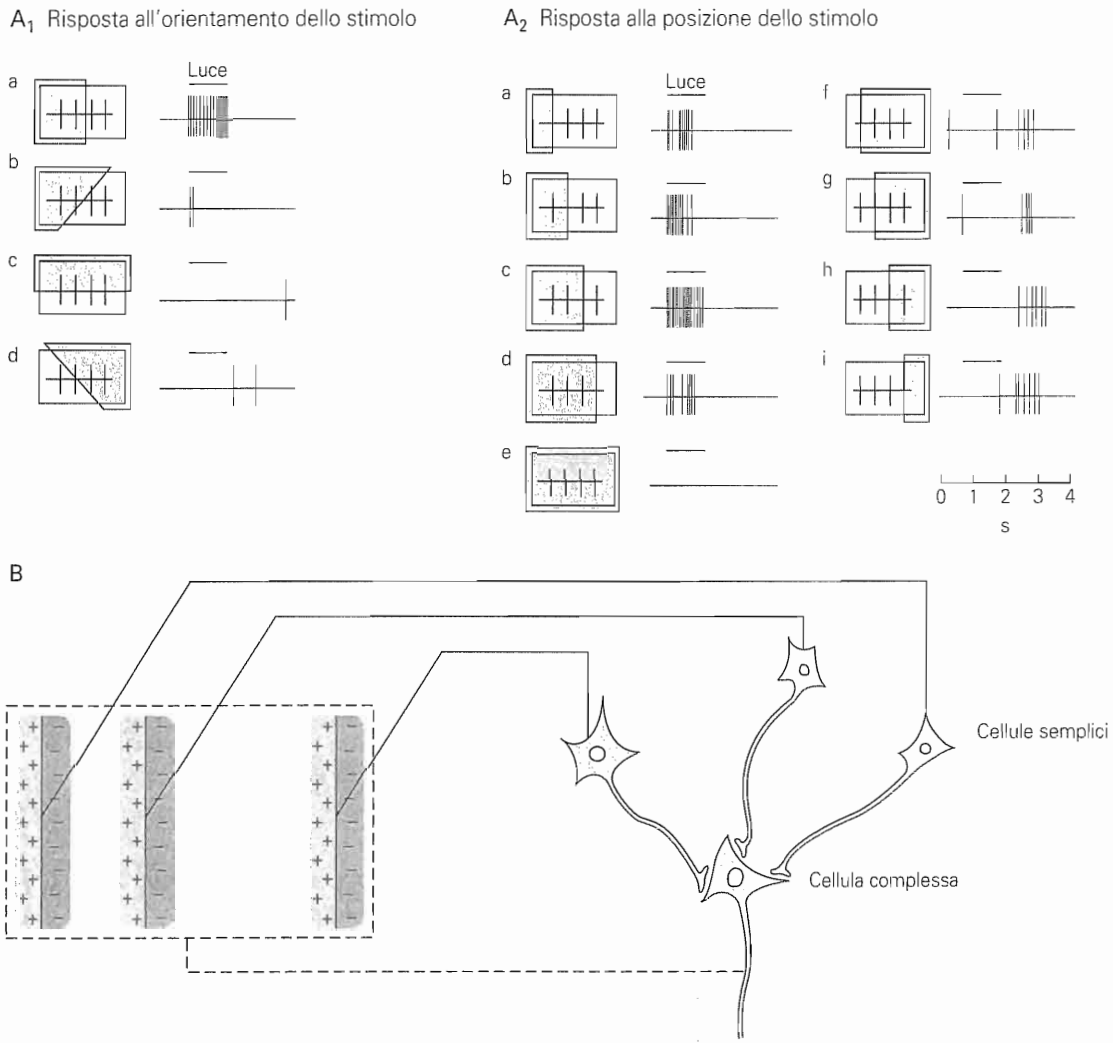


Figura 27.13 Il campo recettivo di una cellula complessa della corteccia visiva primaria non possiede zone eccitatorie e inibitorie ben definite. L'orientamento dello stimolo luminoso è importante, mentre la sua posizione all'interno del campo recettivo è ininfluente. (Modificata, da Hubel e Wiesel, 1962.)

A. In questo esempio, lo stimolo ottimale per la cellula è costituito dal contorno verticale di un oggetto che si muove da destra a sinistra attraverso il campo recettivo. La figura rappresenta la frequenza di scarica dei potenziali d'azione generati dalla cellula, in risposta a due tipi di variazioni dello stimolo: variazioni dell'orientamento e variazioni della posizione. (La durata dell'illuminazione è indicata dalla linea posta sopra ogni tracciato).

1. I diversi orientamenti dello stimolo luminoso determinano variazioni della frequenza di scarica della cellula. Una sbarretta luminosa verticale proiettata sulla parte sinistra del campo determina una forte risposta eccitatoria (a). Orientamenti diversi da quello verticale sono meno efficaci (b-d).

2. La posizione dei margini dello stimolo luminoso all'interno del campo influenza il tipo di risposta che si ottiene dalla cellula. Se il margine luminoso proviene da qualsiasi punto della parte destra del campo recettivo, lo stimolo determina una risposta eccitatoria (a-d). Se il margine proviene da sinistra, lo stimolo produce una risposta inibitoria (f-i). L'illuminazione dell'intero campo recettivo non dà alcuna risposta (e).

B. Secondo Hubel e Wiesel, le proprietà dei campi recettivi delle cellule complesse possono venir spiegate dal loro tipo di afferenze. I neuroni corticali complessi ricevono afferenze eccitatorie convergenti da parecchie cellule corticali semplici, ciascuna delle quali possiede un campo recettivo con lo stesso tipo di organizzazione: una zona centrale rettilinea eccitatoria (+) e due zone circostanti inibitorie (–). Il campo recettivo della cellula complessa si formerebbe perciò dalla confluenza dei singoli campi delle cellule presinaptiche.

La corteccia visiva primaria è organizzata in moduli funzionali

Abbiamo visto che lungo le vie visive l'organizzazione neuronale dei campi recettivi cambia da concentrica, nella retina e nel corpo genicolato laterale, a semplice e complessa nella corteccia visiva. Ci si può domandare se, a livello della corteccia visiva, queste trasformazioni riflettano la presenza di un'organizzazione ancora più complessa. Vedremo ora che i neuroni della corteccia visiva hanno un'organizzazione colonnare come quelli della corteccia somatica e che interi gruppi di colonne vanno a costituire moduli funzionali ciascuno dei quali è deputato ad elaborare le informazioni che provengono da zone specifiche del campo visivo.

I neuroni che hanno campi recettivi simili sono organizzati in colonne

Analogamente a quanto abbiamo visto per la corteccia somatosensitiva, la corteccia visiva primaria è organizzata

 ISBN 88-408-1256-3

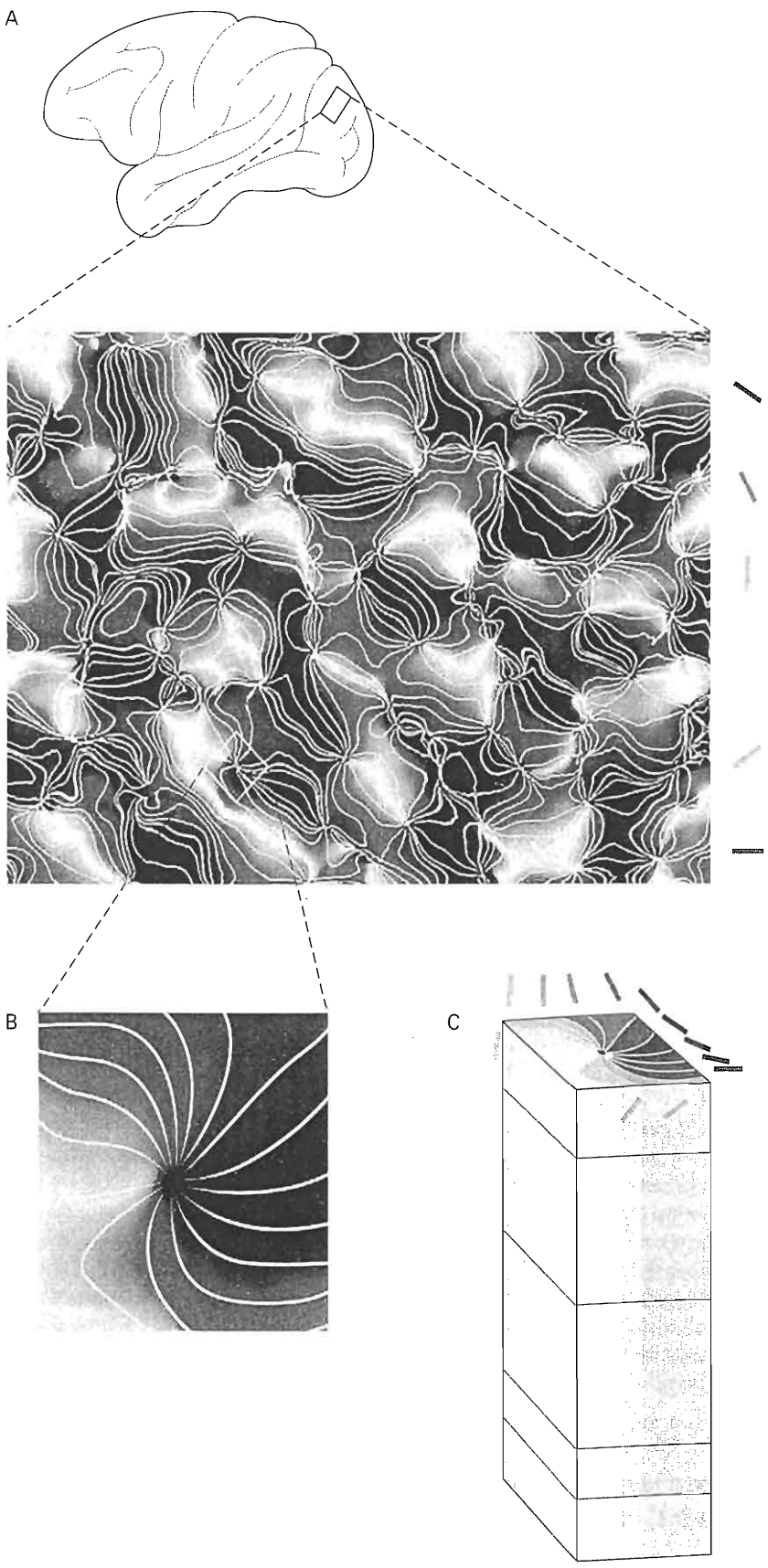


Figura 27.14 Colonne di orientamento della corteccia visiva. (Per concessione di Gary Blasdel.)
A. Immagine di un rettangolo di 9 per 12 mm della superficie corticale di una scimmia cui venivano mostrate linee di orientamento diverso (indicate a destra, nella figura). La figura è stata ottenuta mediante visualizzazione ottica confrontando le variazioni locali di riflettanza, che indicano la presenza di attività nervosa. Le zone che divenivano particolarmente attive durante la presentazione di un certo orientamento sono rappresentate con lo stesso colore scelto per indicare quello stesso orientamento (sbarrette a destra).
Per rappresentare orientamenti ortogonali sono stati scelti colori complementari. Pertanto, il rosso e il verde indicano attività massimali in risposta a stimoli orizzontali o verticali, mentre il blu e il giallo indicano attività massimali per stimoli obliqui orientati a destra e sinistra.
B. Ingrandimento di una delle aree di A la cui immagine ricorda il perno di una ruota. Gli orientamenti dello stimolo che determinano la massima attività nervosa partono da una zona centrale, rimangono costanti radialmente ma cambiano in maniera continua e ordinata se si cambia orientamento (su ±180°).
C. Organizzazione tridimensionale delle colonne di orientamento in un campione di corteccia visiva primaria di 1 mm × 1 mm × 2 mm, sottostante alla zona superficiale quadrata rappresentata in B.

in sottili colonne che vanno dalla superficie piale alla sostanza bianca. Ogni colonna ha una larghezza che varia da 30 a 100 μm e uno spessore di 2 mm e contiene uno strato IVC di cellule a campi recettivi concentrici. Sopra e sotto di queste sono presenti cellule semplici con campi recettivi e asse di orientamento pressoché identici. Per questa ragione ci si riferisce spesso a queste strutture in termini di *colonne di orientamento*. Ogni colonna di orientamento contiene anche cellule complesse. La spiegazione più semplice delle proprietà delle cellule complesse è quella di ammettere che ogni cellula complessa riceva connessioni dirette da cellule semplici della stessa colon-

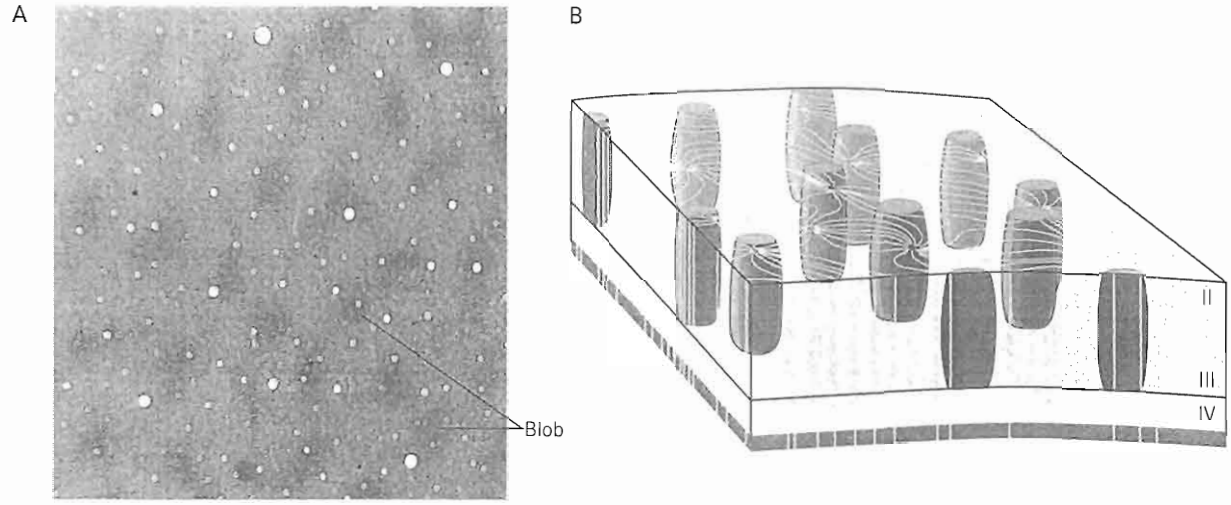


Figura 27.15 Organizzazione dei blob nella corteccia visiva.
A. In questa fotografia è rappresentato uno strato superficiale di corteccia dello spessore di 40 μm, trattato con un metodo istochimico che mette in evidenza la densità della citocromo-ossidasi, che è un enzima mitocondriale deputato alla produzione di energia. I blob appaiono come sagome scure. Si ritiene che l'elevata attività enzimatica presente nei blob sia indicativa di un'elevata attività nervosa. La sezione praticata attraverso la corteccia è tangenziale. (Per concessione di D. Ts'o, C. Gilbert e T. Wiesel.)
B. Organizzazione dei blob in rapporto alle colonne di orientamento. Nella figura sono rappresentati soltanto gli strati corticali superficiali e i blob presenti in questi strati. I blob interrompono la struttura delle colonne di orientamento.

na. In questa prospettiva è lecito ipotizzare che le colonne del sistema visivo siano organizzate in modo da favorire lo stabilirsi, fra i diversi tipi di cellule, di interconnessioni locali tali da permettere alle cellule stesse di dare origine a livelli sempre più complessi di elaborazione dell'informazione visiva. Così, per esempio, le colonne fanno sì che le cellule corticali siano in grado di generare campi recettivi con proprietà lineari a partire dalle afferenze di diverse cellule del corpo genicolato laterale che rispondono in maniera ottimale a piccole macchie di luce.

La scoperta delle colonne nei diversi sistemi sensoriali ha costituito, probabilmente, il più importante progresso nello studio della fisiologia corticale che sia stato fatto nei decenni scorsi ed ha posto subito nuovi problemi che, a loro volta, sono stati fonte di un gruppo di nuove scoperte. Per esempio, dato che le cellule dotate del medesimo asse di orientamento tendono a raggrupparsi in colonne, in che rapporto stanno fra loro le colonne le cui cellule hanno assi di orientamento *diversi*? L'accurata esplorazione di gruppi di colonne adiacenti, mediante l'impiego di penetrazioni tangenziali con microelettrodi, ha consentito a Hubel e Wiesel di mettere in luce l'esistenza di una organizzazione molto precisa che comporta uno spostamento ordinato dell'asse di orientamento da una colonna a quella successiva. In un tratto di corteccia lungo un po' meno di un millimetro, la direzione preferenziale delle colonne varia in modo da coprire l'intera gamma delle variazioni possibili.

La disposizione anatomica delle colonne di orientamento è stata dimostrata, all'inizio, con esperimenti elettrofisiologici nel corso dei quali si iniettavano sostanze coloranti in prossimità delle cellule che erano state attivate da stimoli aventi un determinato orientamento. In seguito, la disposizione anatomica è stata meglio precisata mediante iniezioni di 2-desossiglucoso, che è una sostanza analoga al glucoso che può venir facilmente marcata con un elemento radioattivo e iniettata in corteccia. Le cellule metabolicamente attive assumono la sostanza marcata e possono poi essere evidenziate su sezioni di corteccia esposte a pellicole fotografiche sensibili ai raggi X. Con questa tecnica, dopo la presentazione di uno stimolo rappresentato da linee di un certo orientamento, nelle sezioni di corteccia si può mettere in evidenza un'alternanza di strisce di cellule attive e di strisce di cellule inattive. Un notevole progresso tecnico permette ora di visualizzare le diverse colonne corticali di orientamento direttamente *in vivo*. Infatti, mediante l'impiego di coloranti sensibili alle variazioni del voltaggio, o sfruttando le diverse proprietà intrinseche con cui le cellule attive e inattive della corteccia rifrangono la luce, una camera fotografica di altissima sensibilità è oggi in grado di mettere in evidenza i profili delle colonne di orientamento che si attivano o rimangono inattive durante l'esposizione ripetuta alla vista di un animale di una sbarretta luminosa avente un determinato asse di orientamento (Figura 27.14).

Lo spostamento sistematico dell'asse di orientamento preferenziale, passando da una colonna alla successiva, viene ogni tanto interrotto dai così detti *blob*, che sono, come abbiamo già ricordato, formazioni cellulari di forma approssimativamente cilindrica localizzati nel II e III strato di V1 (Figura 27.15). Le cellule di questi *blob* rispondono elettivamente a stimoli colorati e i loro campi recettivi, come quelli delle cellule del corpo genicolato laterale, non hanno orientamento specifico.

Oltre alle colonne deputate all'analisi dell'asse di orientamento ed ai blob in rapporto con l'analisi dei colori, esiste anche un terzo sistema di colonne, a disposizione alternata, che analizza le afferenze che provengono da cia-

 ISBN 88-408-1256-3

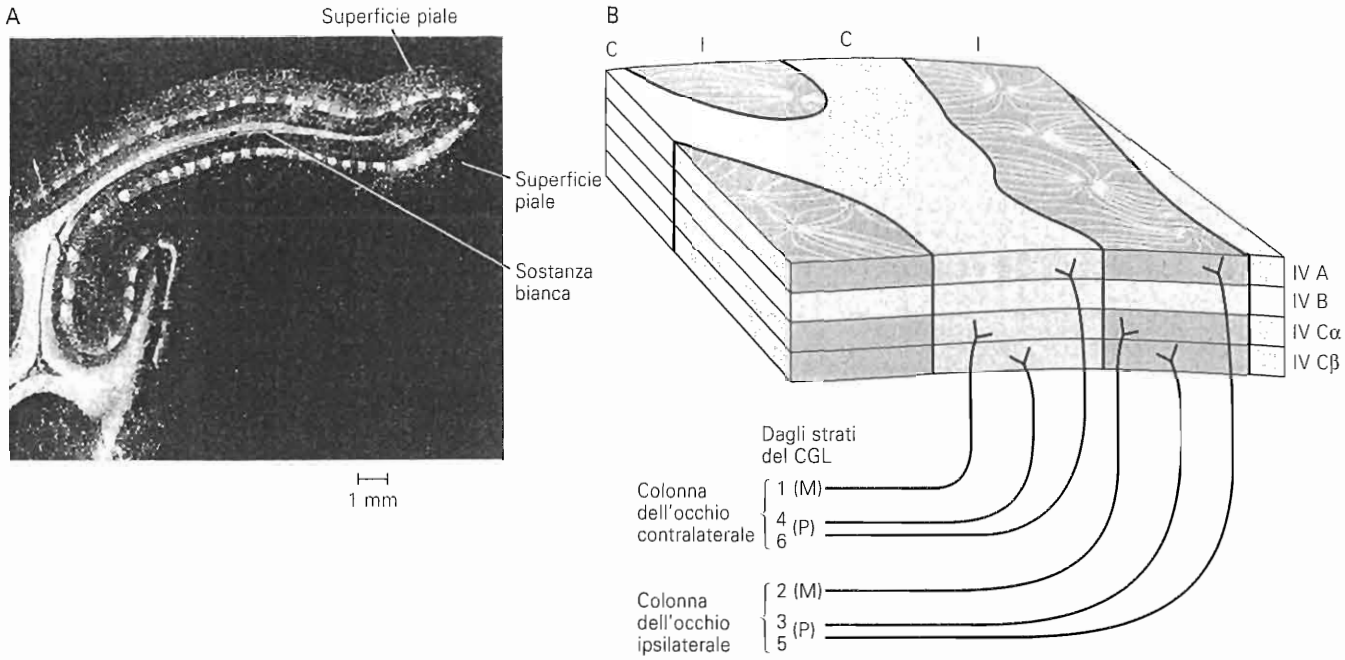


Figura 27.16 Colonne di dominanza oculare.
A. Questa autoradiografia della corteccia visiva primaria di una scimmia adulta mette in evidenza le colonne di dominanza oculare come un'alternanza di tratti chiari e scuri (marcati e non marcati) nello strato IV della corteccia, sotto la superficie piale. In un occhio della scimmia era stata iniettato un tracciante cellulare che, nel corso di 2 settimane, aveva raggiunto il corpo genicolato laterale. Il tracciante ha quindi attraversato le sinapsi e raggiunto le cellule che costituiscono il tratto genicolocorticale, i cui assoni vanno a terminare nello strato IV della corteccia visiva. Le zone dello strato IV che ricevono afferenze dall'occhio iniettato sono fortemente marcate ed appaiono chiare; queste zone si alternano con tratti di corteccia adiacente non marcati che ricevono afferenze dall'occhio non iniettato. Nello strato IVC è possibile contare, globalmente, 56 colonne. La sostanza bianca sottostante appare chiara perché contiene gli assoni marcati delle cellule del corpo genicolato. (Da Hubel e Wiesel, 1979.)
B. Rappresentazione schematica delle afferenze che raggiungono alternativamente le diverse colonne di dominanza oculare nello strato IV della corteccia visiva primaria. Le afferenze che provengono dall'occhio contralaterale (C) e ipsilaterale (I) originano in strati diversi del corpo genicolato laterale (CGL), che sono già stati indicati nella Figura 27.5, e proiettano a suddivisioni diverse dello strato IV.

scun occhio. Le colonne *di dominanza oculare*, che prenderemo ancora in esame nel Capitolo 56, costituiscono una disposizione ordinata di cellule che ricevono afferenze solo dall'occhio destro o da quello sinistro e rivestono grande importanza per le interazioni binoculari. Le colonne di dominanza oculare sono state visualizzate sfruttando il trasporto trans-sinaptico di aminoacidi radioattivi che venivano iniettati in uno degli occhi. Nelle autoradiografie di sezioni di corteccia, tagliate perpendicolarmente rispetto alla disposizione degli strati, i tratti del IV strato che ricevono le afferenze dall'occhio iniettato appaiono fortemente marcati e si alternano ad altri, non marcati, che ricevono invece afferenze dall'occhio non iniettato (Figura 27.16).

Le diverse proprietà di una regione del campo visivo sono rappresentate in ipercolonne

Hubel e Wiesel hanno coniato il termine di *ipercolonna* per designare un intero gruppo di colonne dedicato all'analisi di linee aventi ogni possibile orientamento e provenienti da singole zone dello spazio. Le relazioni che intercorrono fra le colonne di orientamento, quelle indipendenti di dominanza oculare e i *blob* all'interno dei singoli moduli sono illustrate nella Figura 27.17. La sequenza completa delle colonne di dominanza oculare e di quelle di orientamento si ripete regolarmente e con precisione sulla superficie della corteccia primaria; ogni ipercolonna occupa una superficie di circa 1 mm^2. Questa struttura regolarmente ripetitiva è una chiara illustrazione di come la corteccia cerebrale sia organizzata in forma modulare. Ciascun modulo è come una finestra aperta sul campo visivo; ogni finestra rappresenta soltanto una minima parte del campo visivo stesso, ma esiste una miriade di finestre che sono in grado di coprirlo interamente. All'interno di ogni modulo di elaborazione vengono analizzate tutte le informazioni provenienti da quella porzione del campo visivo. A quanto sappiamo oggi, queste informazioni comprendono l'orientamento, le interazioni binoculari, il colore e il movimento.

Ogni modulo possiede numerose efferenze che prendono origine in strati corticali diversi. L'organizzazione delle connessioni efferenti della corteccia primaria è analoga a quella che abbiamo visto per la corteccia somatosensitiva, nel senso che le efferenze nascono in tutti gli strati corticali eccetto lo strato IVC e che in ogni strato le efferenze principali hanno origine dalle cellule piramidali (v. Figura 27.10C). Gli assoni degli strati soprastanti lo strato IVC proiettano ad altre aree corticali; gli assoni degli strati sottostanti al IVC proiettano ad aree sottocorti-

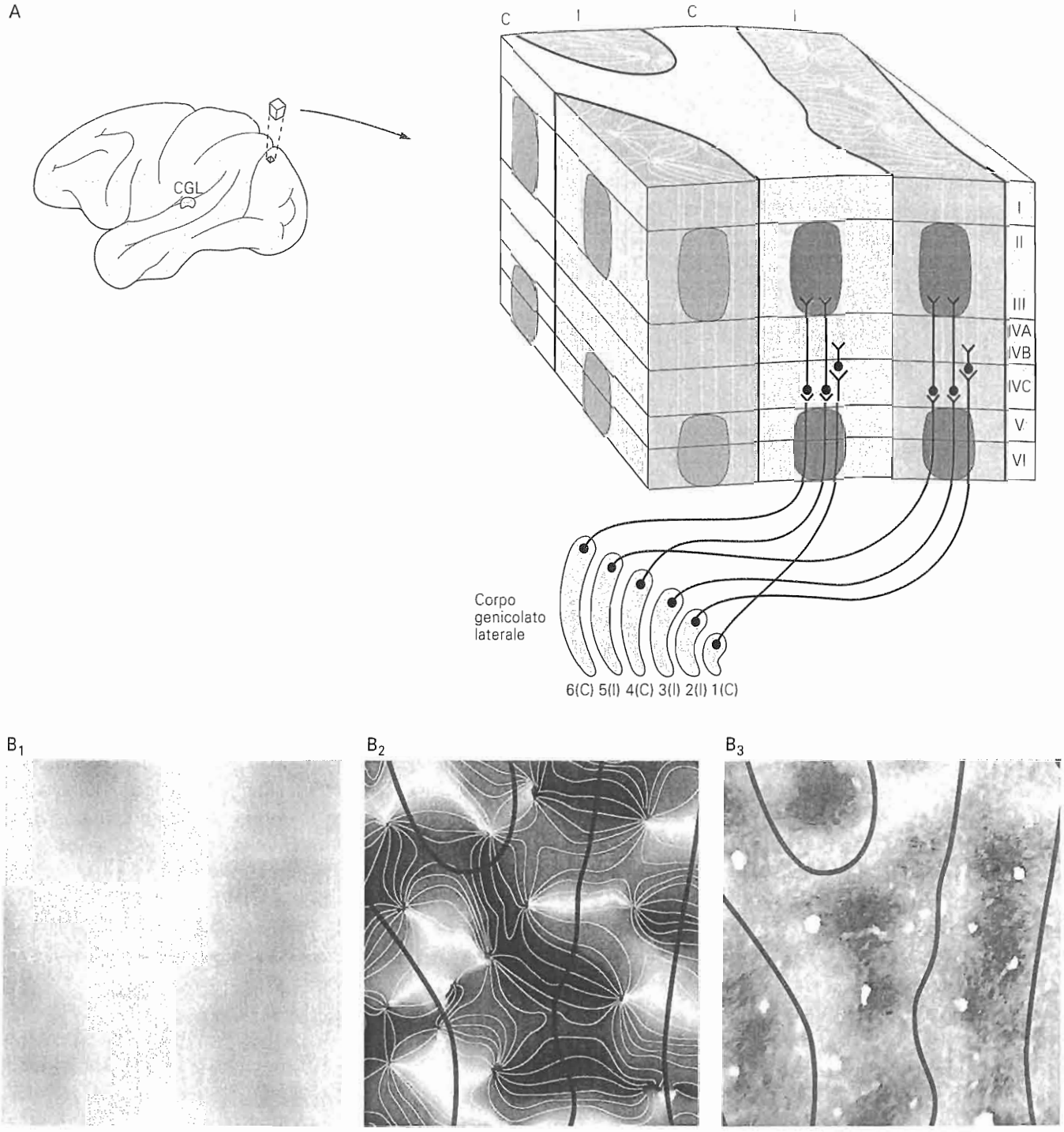


Figura 27.17 Organizzazione delle colonne di orientamento, delle colonne di dominanza oculare e dei blob nella corteccia visiva primaria.

A. Ogni gruppo di colonne funzionali di cellule della corteccia visiva racchiude i circuiti nervosi necessari per analizzare le caratteristiche delle immagini provenienti da zone ben delimitate del campo visivo e può venir ritenuto come un *modulo* funzionale. Ogni modulo contiene un gruppo completo di colonne d'orientamento, un gruppo di colonne di dominanza (per l'occhio destro e sinistro) e parecchie formazioni dei così detti *blob* (zone di corteccia deputate all'analisi dei colori). L'intera corteccia visiva può venir rappresentata come una successione regolare di tali moduli.

B. Immagini che rappresentano le colonne di dominanza oculare, le colonne di orientamento e i blob di una stessa regione della corteccia visiva primaria. (Per concessione di Gary Blasdel.) 1. Le immagini delle colonne di dominanza sono state ottenute mediante visualizzazione ottica e mediante la stimolazione indipendente delle colonne di dominanza dell'occhio destro e sinistro deputate al controllo di una particolare regione del campo visivo. Poiché l'attività nervosa diminuisce la riflettanza corticale, la sottrazione delle singole immagini ottenute per l'occhio sinistro da quelle relative all'occhio destro determina il caratteristico aspetto di bande chiare e scure alternate che rappresentano rispettivamente l'occhio destro e sinistro. 2. In quest'immagine i bordi delle colonne di dominanza oculare illustrate in 1 appaiono come linee nere sovrapposte alla struttura delle colonne specifiche per l'orientamento illustrate nella Figura 27.14. 3. I bordi delle colonne di dominanza oculare illustrati in 1 sono sovrapposti a un tratto di tessuto trattato con citocromo-ossidasi che visualizza la presenza dei blob. Si osserva così che i blob sono localizzati al centro delle colonne di dominanza.

 ISBN 88-408-1256-3

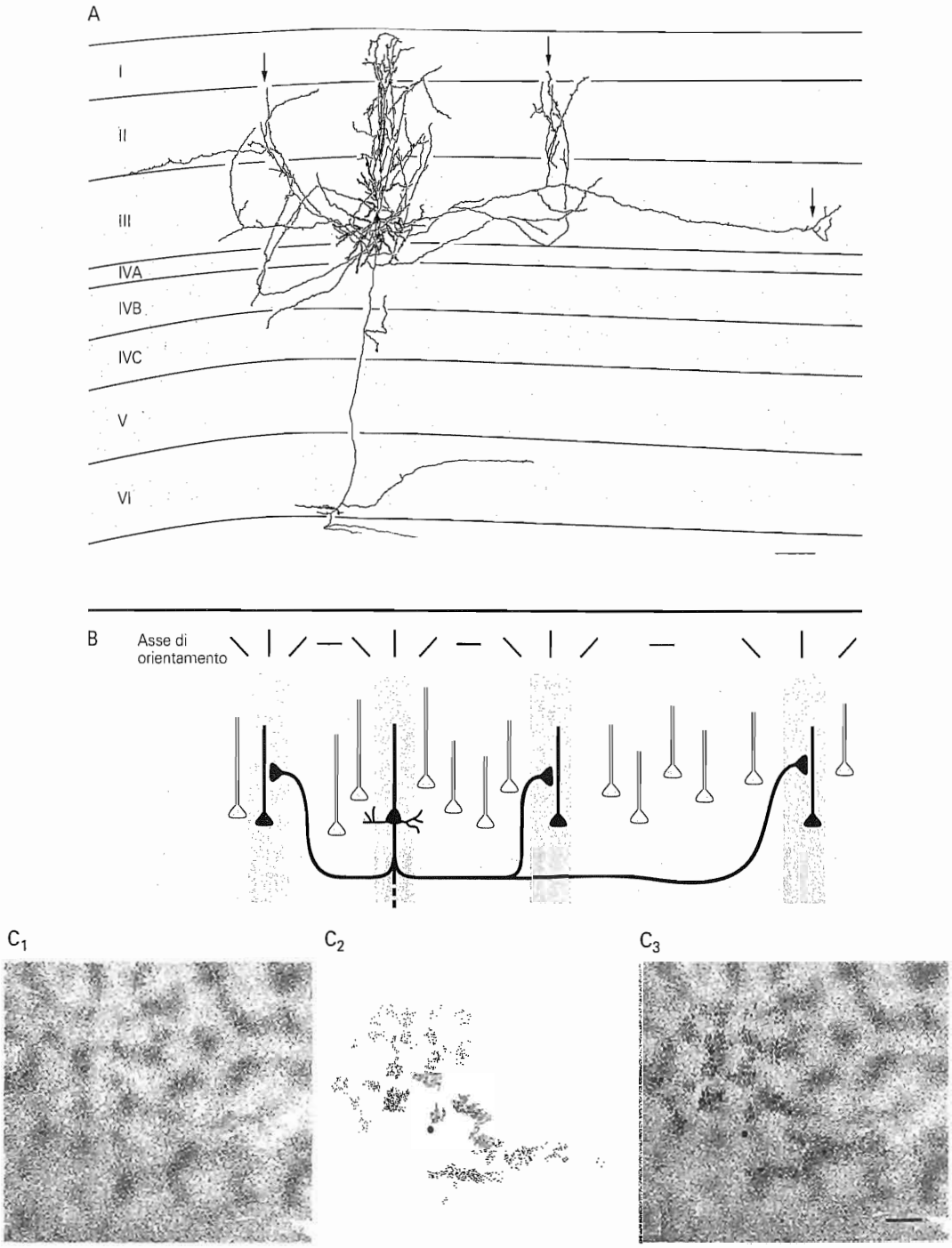


Figura 27.18 Le cellule delle colonne che svolgono funzioni simili sono in rapporto fra loro mediante connessioni orizzontali.
A. Ricostruzione alla camera lucida di una cellula piramidale di una scimmia iniettata con perossidasi di Rafano negli strati II e III. Parecchie collaterali si distaccano dall'assone discendente, ramificandosi sia in prossimità dell'albero dendritico che in tre altri ciuffi di terminazioni (frecce). Le ramificazioni collaterali danno origine, ad intervalli regolari, ad arborizzazioni verticali che si estendono in parecchi strati, in accordo con la presenza di successive colonne funzionali. (Da McGuire e collaboratori, 1991.)
B. Le connessioni orizzontali delle cellule piramidali del tipo di quelle illustrate in A sono funzionalmente specifiche. L'assone della cellula piramidale entra in contatto sinaptico sia con cellule piramidali situate in vicinanza che con cellule piramidali localizzate a notevole distanza. Registrazioni dell'attività di queste cellule dimostrano che l'assone stabilisce connessioni soltanto con cellule che hanno le stesse caratteristiche funzionali (in questo caso con cellule che rispondono a stimoli lineari verticali). (Modificata, da T'so e collaboratori, 1986.)
C. 1. Una sezione di corteccia marcata con 2-desossiglucoso assume l'aspetto di una struttura a strisce, che testimonia la presenza di colonne cellulari che rispondono a stimoli di orientamento particolare. 2. Microsfere iniettate nello stesso sito di 1 vengono assunte dalle terminazioni nervose e trasportate verso i corpi cellulari. 3. Sovrapposizione delle immagini 1 e 2. I gruppi di cellule marcati dalle microsfere fluorescenti stanno direttamente sopra le zone marcate dal 2-desossiglucoso, a dimostrazione del fatto che gruppi di cellule appartenenti a colonne diverse e aventi lo stesso asse d'orientamento sono connesse fra loro. (Da Gilbert e Wiesel, 1989.)

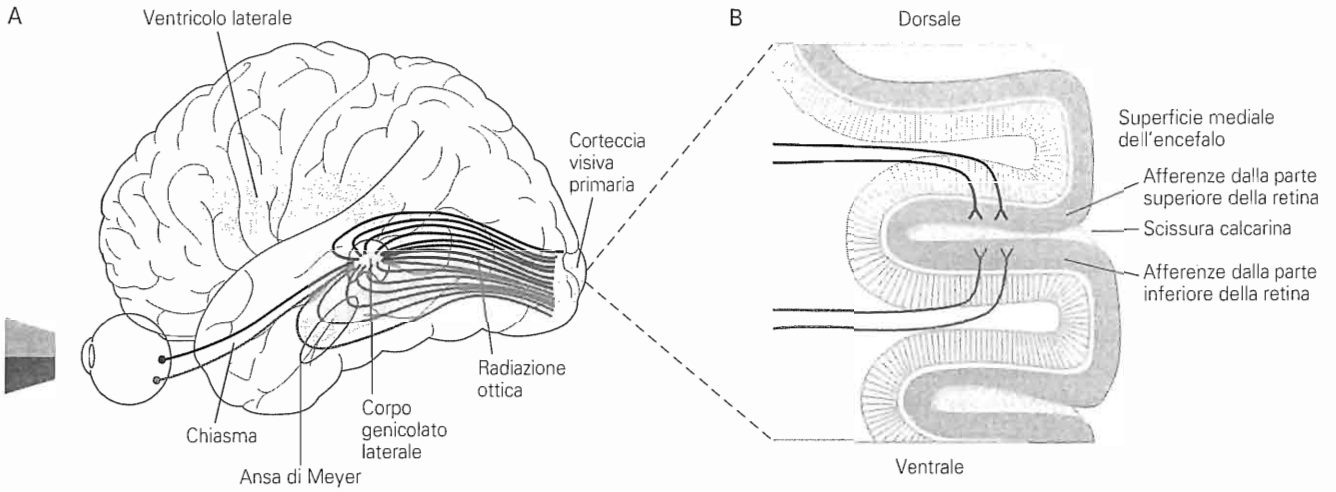


Figura 27.19 Rapporti fra proiezioni della retina e campi visivi corticali. A. Le fibre che provengono dal corpo genicolato laterale circondano il ventricolo laterale, formando la *radiazione ottica*, prima di raggiungere la corteccia visiva primaria. Le fibre che convogliano le afferenze dei quadranti inferiori della retina si incurvano rostralmente avvolgendo il corno temporale del ventricolo laterale a formare l'ansa di Meyer. (Modificata, da Brodal, 1981.) B. Sezione trasversale del lobo occipitale passante attraverso la corteccia visiva primaria. Le fibre che trasmettono le afferenze provenienti dalla metà inferiore della retina vanno a terminare nel labbro inferiore della scissura calcarina della corteccia visiva. Quelle che trasmettono le afferenze della metà superiore della retina terminano nel labbro superiore della stessa scissura.

cali. Le cellule degli strati II e III proiettano ad aree corticali visive superiori, come quelle dell'area 18 di Brodmann (V2, V3, e V4). Le cellule di questi strati, attraverso il corpo calloso, formano altresì connessioni con le aree corticali anatomicamente corrispondenti dell'altro emisfero cerebrale. Le cellule dello strato IVB proiettano al lobo mediotemporale (V5 o MT). Le cellule dello strato V proiettano al collicolo superiore, al ponte e al pulvinar. Le cellule dello strato VI proiettano al corpo genicolato laterale e al claustro. Poiché le cellule di ogni strato della corteccia visiva svolgono compiti con ogni probabilità diversi, la localizzazione di un neurone in una determinata lamina ne definisce le proprietà funzionali.

Le diverse unità colonnari stabiliscono connessioni orizzontali reciproche

Come abbiamo visto, nella corteccia visiva primaria sono presenti tre principali sistemi organizzati in senso verticale: (1) le colonne di orientamento, nelle quali sono presenti neuroni che rispondono selettivamente a sbarrette luminose aventi uno specifico asse di orientamento; (2) i così detti *blob*, che sono formazioni di forma cilindrica presenti negli strati più superficiali (ma non nello strato IV), che contengono cellule che sono in maggior rapporto con l'analisi dei colori che non con quella dell'orientamento; e (3) le colonne di dominanza oculare, che ricevono afferenze dall'uno o dall'altro occhio. Tutte queste unità funzionali sono organizzate in ipercolonne che controllano piccole aree del campo visivo.

Questi sistemi, orientati in senso verticale, comunicano l'un l'altro per mezzo di connessioni orizzontali che si stabiliscono fra cellule dello stesso strato. Infatti, le collaterali degli assoni di particolari cellule piramidali dello strato III e V decorrono per lunghi tratti procedendo in senso parallelo rispetto alla disposizione degli strati e ad intervalli regolari, di ampiezza approssimativamente uguale a quella di una ipercolonna, danno origine a gruppi di terminazioni assonali (Figura 27.18A). L'iniezione di perossidasi di Rafano in zone ristrette degli strati corticali superficiali (II e III) permette di osservare la presenza di complessi reticoli costituiti da cellule e fibre nervose marcate, che si alternano a tratti non marcati del diametro di circa 500 µm. Analogamente, in seguito all'iniezione di traccianti in siti corrispondenti alla localizzazione dei blob, diversi altri blob risultavano marcati, formando reticoli esagonali che ricordano l'immagine di un'arnia. Simili reticoli di forma esagonale si osservano anche dopo aver marcato zone di corteccia che non contengono blob.

Per studiare questi tipi di comunicazione sono state fatte registrazioni dell'attività di coppie di neuroni appartenenti alla zona dei blob; la distanza fra le cellule di ogni coppia era all'incirca di 1 mm, che è proprio la distanza che separa, in generale, due formazioni a reticolo come quelle sopradescritte (Figura 27.18B). Si osservò che molte di queste coppie di cellule entrano simultaneamente in attività in risposta a stimoli che abbiano lo stesso asse di orientamento e che si muovano nella stessa direzione. Pertanto, le cellule di un blob selettive per i colori sono connesse con cellule di altri blob che hanno le stesse caratteristiche di risposta.

Prove ulteriori dell'esistenza di connessioni orizzontali fra cellule dotate di analoghe proprietà di risposta, ma appartenenti a colonne diverse, sono state ottenute iniettando 2-desossiglucoso marcato e microsfere marcate con sostanze fluorescenti in una colonna comprendente cellule che rispondono ad un orientamento specifico. Le microsfere venivano assunte dalle terminazioni ner-

 ISBN 88-408-1256-3

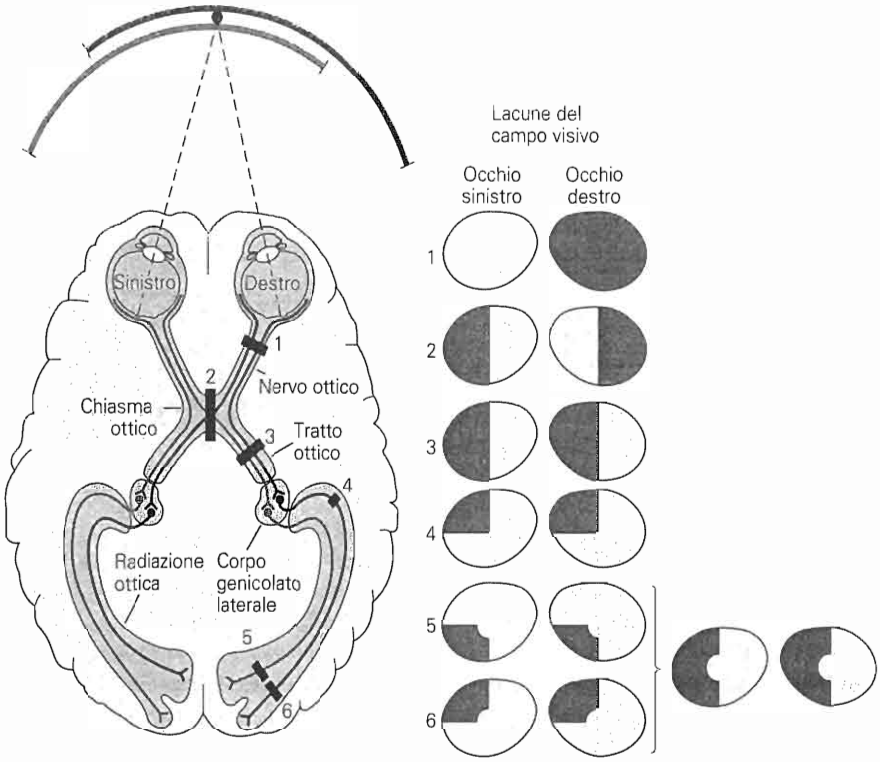


Figura 27.20 Alterazioni del campo visivo conseguenti a lesioni delle vie ottiche a diversi livelli. Si può risalire al livello dove si è verificata una lesione delle vie ottiche esaminando le caratteristiche alterazioni del campo visivo che esse determinano. Nella rappresentazione schematica della corteccia, i numeri disposti lungo il decorso delle vie ottiche indicano il sito della lesione. Le alterazioni del campo visivo che conseguono a lesioni localizzate ai diversi livelli sono raffigurate in nero nelle mappe del campo visivo a destra nella figura. I deficit del campo visivo dell'occhio sinistro sono rappresentati come ciò che un individuo *non* vedrebbe chiudendo l'occhio destro e non come deficit del campo visivo di sinistra.
1. Una lesione del nervo ottico di destra determina la perdita totale della vista dell'occhio destro.
2. Una lesione del chiasma ottico determina la perdita della vista nelle due metà temporali di entrambi i campi visivi (emianopsia bitemporale). Poiché nel chiasma sono presenti fibre crociate provenienti da entrambi gli occhi, questo è l'unico tipo di lesione del sistema visivo che determina un'alterazione della vista *non omonima* e cioè un deficit di due parti diverse del campo visivo in seguito a un'unica lesione.
3. Una lesione del tratto ottico determina la perdita totale della vista nella metà opposta del campo visivo (emianopsia contralaterale). In questo caso, poiché la lesione è localizzata a destra, la perdita della vista interessa il lato sinistro.
4. Dopo aver lasciato il corpo genicolato laterale, le fibre che rappresentano entrambe le retine si mescolano fra di loro nella radiazione ottica (v. Figura 27.19). Una lesione delle fibre della radiazione ottica, che descrive un'ansa nel lobo temporale (ansa di Meyer), provoca la perdita della vista nel quadrante superiore contralaterale del campo visivo di entrambi gli occhi (anopsia contralaterale superiore di quadrante).
5-6. Lesioni parziali della corteccia visiva determinano la comparsa di deficit parziali nel campo visivo contralaterale. Una lesione del labbro superiore della scissura calcarina (5) provoca un deficit parziale nel quadrante inferiore del campo visivo del lato opposto. Una lesione del labbro inferiore della scissura calcarina (6) causa un deficit parziale nel quadrante superiore del campo visivo contralaterale. Lesioni più diffuse della corteccia visiva che comprendono parti di entrambe le labbra della scissura calcarina determinano alterazioni più estese della vista nell'emicampo visivo contralaterale. Le lesioni corticali (5 e 6) lasciano indenne la zona centrale del campo visivo, ovverossia la visione centrale. Con ogni probabilità ciò avviene perché l'area di rappresentazione della fovea è così estesa che è improbabile che un'unica lesione possa distruggerla interamente; l'area di rappresentazione della periferia del campo visivo è più piccola e può perciò venir distrutta più facilmente da un'unica lesione.

vose e trasportate, per flusso retrogrado, fin nei corpi cellulari. Osservate su sezioni tangenziali alla pia, la disposizione complessiva delle cellule marcate con le microsfere aveva stretta rassomiglianza con le disposizioni a reticolo esagonale che abbiamo prima descritto. Inoltre, la disposizione delle strutture marcate con 2-desossiglucoso era esattamente sovrapponibile a quella delle strutture marcate con le microsfere fluorescenti (Figura 27.18C). Di conseguenza, la dimostrazione che cellule corticali aventi campi recettivi con lo stesso asse di orientamento sono reciprocamente connesse da una rete nervosa a disposizione orizzontale è stata ottenuta sia con metodi anatomici che con metodi metabolici.

Si può pertanto concludere che l'organizzazione funzionale della corteccia visiva si basa su due sistemi di connessioni che si intersecano reciprocamente: un sistema verticale, formato da colonne che occupano tutti gli strati corticali, e un sistema, disposto orizzontalmente, che connette le colonne funzionali che posseggono le stesse proprietà di risposta. Quale può essere il significato fisiologico di queste connessioni orizzontali? Recenti ricerche dimostrano che queste connessioni integrano informazioni che interessano la corteccia per un'estensione di diversi millimetri. Viene dimostrato in tal modo che una cellula può essere influenzata da stimoli che cadono al di *fuori* del proprio campo recettivo. In realtà,

l'asse di orientamento di una cellula può non essere rigorosamente costante ma dipendere dal contesto generale di cui l'immagine fa parte. Si ritiene oggi che il principio psicofisico chiamato *effetto del contesto*, secondo il quale la nostra valutazione degli oggetti dipende appunto dal contesto generale nel quale li vediamo, possa venir mediato da queste connessioni orizzontali presenti nella corteccia visiva.

Le lesioni della via retino-genicolo-corticale determinano lacune caratteristiche del campo visivo

Come abbiamo visto nel Capitolo 20, le connessioni fra i neuroni cerebrali sono ordinate e costanti ed hanno un preciso riferimento con il comportamento. Ciò induce a pensare che l'esame clinico dei disturbi lamentati dai pazienti possa far presumere quale sia la sede delle lesioni presenti. Infatti, le lesioni delle vie visive fanno comparire lacune caratteristiche nel campo visivo.

Gli assoni del tratto ottico stabiliscono sinapsi con le cellule principali del corpo genicolato laterale. Da qui, gli assoni delle cellule principali si incurvano e raggiungono la corteccia visiva primaria attraverso la radiazione ottica, che abbraccia la superficie laterale del corno temporale e del corno occipitale del ventricolo laterale (Figura 27.19A). Le fibre che rappresentano le parti inferiori della retina si incurvano rostralmente descrivendo un largo arco attorno al corno temporale del ventricolo e formano un'ansa nel lobo temporale prima di ruotare in senso caudale per raggiungere il lobo occipitale. Questo gruppo di fibre prende il nome di *ansa di Meyer*, convoglia le afferenze provenienti dalla metà inferiore della retina e va a terminare nel tratto di corteccia disposto intorno al labbro inferiore della scissura calcarina. Le fibre afferenti che provengono dalla metà superiore della retina vanno a terminare nel labbro superiore della stessa scissura (Figura 27.19B). Di conseguenza, lesioni unilaterali del lobo temporale alterano la visione nel quadrante superiore dell'emicampo visivo contralaterale in quanto interessano l'ansa di Meyer. Le lesioni del labbro inferiore della scissura calcarina determinano una lacuna nella metà superiore del campo visivo contralaterale.

Questa disposizione mette in luce un importante principio di carattere generale: negli stadi precoci dell'elaborazione degli stimoli visivi, ogni emisfero cerebrale controlla la metà contralaterale del campo visivo. Questo tipo di organizzazione ha inizio con la ripartizione delle fibre del nervo ottico nel chiasma, dove si riuniscono le fibre dei due occhi che ricevono gli stimoli da parti identiche del campo visivo (Figura 27.1). In pratica, questa disposizione è analoga a quella del sistema somatosensitivo, in cui ogni emisfero media le sensazioni che nascono nella metà contralaterale del corpo.

Per renderci conto esattamente di quale sia la proiezione del mondo visivo nella corteccia primaria, prendiamo in esame i deficit del campo visivo prodotti dalle lesioni dei diversi livelli delle vie ottiche fino alla corteccia. Tali deficit sono riassunti nella Figura 27.20. Dopo il taglio di un nervo ottico, il campo visivo è visto monocularmente dall'occhio del lato sano (Figura 27.20, 1). La semiluna temporale, normalmente, viene vista soltanto dall'emiretina nasale dello stesso lato. Un soggetto che presenta un'interruzione del nervo ottico sarà perciò cieco nella semiluna temporale del lato leso. La mancanza delle afferenze binoculari influirà anche sulla percezione della profondità di campo (stereopsi).

La distruzione delle fibre che si incrociano nel chiasma ottico eliminerà le afferenze che provengono dalla parte temporale di entrambe le metà del campo visivo. Il deficit visivo determinato da questo tipo di lesione è detto *emianopsia bitemporale* ed è dovuto alla distruzione delle fibre che provengono dalla metà nasale delle due retine (Figura 27.20, 2). Questo tipo di alterazione è per lo più dovuto alla presenza di tumori espansivi dell'ipofisi che arrivano a comprimere il chiasma.

La distruzione di un tratto ottico determina *emianopsia omonima* e cioè la perdita della vista di tutto l'emicampo visivo contralaterale (Figura 27.20, 3). Così, la distruzione del tratto ottico destro determina emianopsia omonima sinistra, e cioè la perdita della vista della emiretina nasale sinistra e di quella temporale destra (Figura 27.20, 4). Infine, la lesione della radiazione ottica o della corteccia visiva, nella quale le fibre sono maggiormente diffuse, produce *alterazioni incomplete* o *a quadrante* nelle zone interessate della metà contralaterale del campo visivo (Figura 27.20, 5, 6).

Una visione d'insieme

L'informazione necessaria per la percezione visiva passa dalla retina al corpo genicolato laterale. In entrambe queste strutture le cellule hanno campi recettivi piccoli di forma circolare. La corteccia visiva primaria elabora le informazioni elementari provenienti da queste cellule in almeno tre modi. (1) Nelle colonne di orientamento ogni parte del campo visivo viene decomposta in brevi segmenti lineari di direzione diversa. Si ritiene che questo primo passaggio sia necessario per la discriminazione delle forme. (2) Le informazioni relative ai colori vengono elaborate in particolari formazioni dette blob che non posseggono selettività per l'orientamento. (3) Le afferenze provenienti dai due occhi vengono riunite nelle colonne di dominanza oculare; si ritiene che questo passaggio sia indispensabile per la percezione del senso di profondità.

Per realizzare questa serie di analisi in parallelo, le connessioni centrali del sistema visivo devono essere altamente specifiche. Le singole zone della retina proiettano al corpo genicolato laterale del talamo ordinatamente, in modo tale che in ciascun nucleo vi sia una mappa retinotopica completa del campo visivo di ogni occhio. Inoltre, le cellule gangliari M e P della retina proiettano a strati di-

 ISBN 88-408-1256-3

versi del corpo genicolato laterale: le cellule M agli strati magnocellulari e le cellule P a quelli parvicellulari. Le cellule di questi strati proiettano a sottolamine diverse dello strato IVC della corteccia striata (IVCα e IVCβ). Pertanto, dalla retina alla corteccia striata, decorrono due vie distinte (la via M e la via P). I contributi funzionali di queste vie sono diversi. La via P è essenziale per la visione dei colori ed è particolarmente sensibile a stimoli di frequenza spaziale elevata e di frequenza temporale bassa. La via M, al contrario, è più sensibile a stimoli di bassa frequenza spaziale e di frequenza temporale elevata.

Nella corteccia striata le fibre di ciascun corpo genicolato terminano principalmente nello strato IV, dal quale l'informazione visiva viene poi distribuita agli altri strati, ciascuno dei quali stabilisce, a sua volta, connessioni specifiche con altre regioni corticali o sottocorticali. Le cellule della corteccia visiva, oltre a dare origine ai circuiti caratteristici dei diversi strati, sono organizzate in sistemi funzionali verticali: colonne specifiche per l'orientamento, colonne di dominanza oculare e blob. I neuroni di questi sistemi verticali che posseggono proprietà di risposta analoghe sono altresì collegati fra loro da connessioni orizzontali. Le informazioni viaggiano, perciò, in due direzioni diverse: verticalmente fra uno strato e l'altro e orizzontalmente attraverso ciascun strato. Questo tipo di interconnessioni permette di stabilire comunicazioni fra sistemi colonnari diversi; per esempio, un gruppo di colonne specifiche per l'orientamento collegate fra di loro potrebbe essere deputato a rappresentare tutte le direzioni possibili del movimento in una particolare zona del campo visivo. Tali "ipercolonne" potrebbero fungere da moduli elementari di analisi: essi ricevono afferenze di tipo diverso, provvedono a trasformarle e ad inviare il risultato della loro elaborazione a diverse altre aree cerebrali.

Robert H. Wurtz
Eric R. Kandel

LETTURE SCELTE

Casagrande VA. 1994. A third parallel visual pathway to primate area V1. Trends Neurosci 17:305–310.

Gilbert CD. 1992. Horizontal integration and cortical dynamics. Neuron 9:1–13.

Hubel DH. 1988. *Eye, Brain, and Vision*. New York: Scientific American Library.

Hubel DH, Wiesel TN. 1959. Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. J Physiol (Lond) 148:574–591.

Hubel DH, Wiesel TN. 1962. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. J Physiol (Lond) 160:106–154.

Hubel DH, Wiesel TN. 1979. Brain mechanisms of vision. Sci Am 241(3):150–162.

Lund JS. 1988. Anatomical organization of macaque monkey striate visual cortex. Annu Rev Neurosci 11:253–288.

Merigan WH, Maunsell JH. 1993. How parallel are the primate visual pathways? Annu Rev Neurosci 16:369–402.

Schiller PH, Logothetis NK, Charles ER. 1990. Role of the color-opponent and broad-band channels in vision. Vis Neurosci 5:321–346.

Shapley R. 1990. Visual sensitivity and parallel retinocortical channels. Annu Rev Psychol 41:635–658.

Shapley R, Perry VH. 1986. Cat and monkey retinal ganglion cells and their visual functional roles. Trends Neurosci 9:229–235.

BIBLIOGRAFIA

Blasdel GG. 1992a. Differential imaging of ocular dominance and orientation selectivity in monkey striate cortex. J Neurosci 12:3115–3138.

Blasdel GG. 1992b. Orientation selectivity, preference and continuity in monkey striate cortex. J Neurosci 12: 3139–3161.

Brodal A. 1981. The optic system. In: *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, 3rd ed. New York: Oxford Univ. Press.

Bunt AH, Hendrickson AE, Lund JS, Lund RD, Fuchs AF. 1975. Monkey retinal ganglion cells: morphometric analysis and tracing of axonal projections, with a consideration of the peroxidase technique. J Comp Neurol 164:265–285.

Ferster D. 1992. The synaptic inputs to simple cells of the cat visual cortex. Prog Brain Res 90:423–441.

Gilbert CD, Wiesel TN. 1979. Morphology and intracortical projections of functionally characterised neurones in the cat visual cortex. Nature 280:120–125.

Gilbert CD, Wiesel TN. 1989. Columnar specificity of intrinsic horizontal and corticocortical connections in cat visual cortex. J Neurosci 9:2432–2442.

Groves P, Schlesinger K. 1979. *Introduction to Biological Psychology*. Dubuque, IA: W.C. Brown.

Guillery RW. 1982. The optic chiasm of the vertebrate brain. Contrib Sens Physiol 7:39–73.

Horton JC, Hubel DH. 1981. Regular patchy distribution of cytochrome oxidase staining in primary visual cortex of macaque monkey. Nature 292:762–764.

Hubel DH, Wiesel TN. 1965. Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. J Neurophysiol 28:1041–1059.

Hubel DH, Wiesel TN. 1972. Laminar and columnar distribution of geniculo-cortical fibers in the macaque monkey. J Comp Neurol 146:421–450.

Hubel DH, Wiesel TN, Stryker MP. 1978. Anatomical demonstration of orientation columns in macaque monkey. J Comp Neurol 177:361–379.

Hurvich LM. 1981. *Color Vision*. Sunderland, MA: Sinauer.

Kaas JH, Guillery RW, Allman JM. 1972. Some principles of organization of the lateral geniculate nucleus. Brain Behav Evol 6:253–299.

Kisvarday ZF, Cowey A, Smith AD, Somogyi P. 1989. Interlaminar and lateral excitatory amino acid connections in the striate cortex of monkey. J Neurosci 9:667–682.

Livingstone MS, Hubel DH. 1984. Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex. J Neurosci 4:309–356.

Livingstone MS, Hubel DH. 1984. Specificity of intrinsic connections in primate primary visual cortex. J Neurosci 4:2830–2835.

Marr D. 1982. *Vision: A Computational Investigation Into the Human Representation and Processing of Visual Information.* San Francisco: Freeman.

Marshall WH, Woolsey CN, Bard P. 1941. Observations on cortical somatic sensory mechanisms of cat and monkey. J Neurophysiol 4:1–24.

Martin KAC. 1988. The lateral geniculate nucleus strikes back. Trends Neurosci 11:192–194.

McGuire BA, Gilbert CD, Rivlin PK, Wiesel TN. 1991. Targets of horizontal connections in macaque primary visual cortex. J Comp Neurol 305:370–392.

McGuire BA, Hornung J-P, Gilbert CD, Wiesel TN. 1984. Patterns of synaptic input to layer 4 of cat striate cortex. J Neurosci 4:3021–3033.

Merigan WH. 1989. Chromatic and achromatic vision of macaques: role of the P pathway. J Neurosci 9:776–783.

Merigan WH, Byrne CE, Maunsell JH. 1991. Does primate motion perception depend on the magnocellular pathway? J Neurosci 11:3422–3429.

Merigan WH, Katz LM, Maunsell JH. 1991. The effects of parvocellular geniculate lesions on the acuity and contrast sensitivity of macaque monkeys. J Neurosci 11:994–1001.

Merigan WH, Maunsell JHR. 1993. Macaque vision after magnocellular lateral geniculate lesions. Vis Neurosci 5:347–352.

Rockland KS, Lund JS. 1983. Intrinsic laminar lattice connections in primate visual cortex. J Comp Neurol 216: 303–318.

Schiller PH. 1984. The connections of the retinal on and off pathways to the lateral geniculate nucleus of the monkey. Vision Res 24:923–932.

Sclar G, Maunsell JH, Lennie P. 1990. Coding of image contrast in central visual pathways of the macaque monkey. Vision Res 30:1–10.

Shapley R, Kaplan E, Soodak R. 1981. Spatial summation and contrast sensitivity of X and Y cells in the lateral geniculate nucleus of the macaque. Nature 292:543–545.

Shapley R, Lennie P. 1985. Spatial frequency analysis in the visual system. Annu Rev Neurosci 8:547–583.

Sherman SM. 1988. Functional organization of the cat's lateral geniculate nucleus. In: M Bentivoglio, R Spreafico (eds). *Cellular Thalamic Mechanisms*, pp. 163–183. New York: Excerpta Medica.

Stone J, Dreher B, Leventhal A. 1979. Hierarchical and parallel mechanisms in the organization of visual cortex. Brain Res Rev 1:345–394.

Stryker MP, Chapman B, Miller KD, Zahs KR. 1990. Experimental and theoretical studies of the organization of afferents to single-orientation columns in visual cortex. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 55:515–527.

Ts'o DY, Frostig RD, Lieke EE, Grinvald A. 1990. Functional organization of primate visual cortex revealed by high resolution optical imaging. Science 249:417–420.

Ts'o DY, Gilbert CD, Wiesel TN. 1986. Relationships between horizontal interactions and functional architecture in cat striate cortex as revealed by cross-correlation analysis. J Neurosci 6:1160–1170.

Walls GL. 1953. *The Lateral Geniculate Nucleus and Visual Histophysiology.* Berkeley: Univ. California Press.

Wiesel TN, Hubel DH, Lam DMK. 1974. Autoradiographic demonstration of ocular-dominance columns in the monkey striate cortex by means of transneuronal transport. Brain Res 79:273–279.

Weiskrantz L, Harlow A, Barbur JL. 1991. Factors affecting visual sensitivity in a hemianopic subject. Brain 114:2269–2282.

Wong-Riley M. 1979. Changes in the visual system of monocularly sutured or enucleated cats demonstrable with cytochrome oxidase histochemistry. Brain Res 171:11–28.

Yoshioka T, Levitt JB, Lund JS. 1994. Independence and merger of thalamocortical channels within macaque monkey primary visual cortex: anatomy of interlaminar projections. Vis Neurosci 11:467–489.

Zeki S. 1993. *A Vision of the Brain.* Oxford: Blackwell Scientific.

28 La percezione del movimento, del senso della profondità e delle forme

- **Le vie parvicellulare e magnocellulare si continuano nelle cortecce extrastriate in due vie di elaborazione distinte**
- **Il movimento delle immagini nel campo visivo viene analizzato essenzialmente nella via dorsale che va a terminare nella corteccia parietale**
  - Il movimento è rappresentato nell'area mediotemporale (MT)
  - Le cellule di MT risolvono il problema dell'apertura
  - Le lesioni di MT alterano selettivamente la valutazione del movimento
  - La percezione del movimento viene alterata dalle lesioni e dalla microstimolazione di MT
- **La visione tridimensionale dipende da elementi monoculari di valutazione della profondità di campo e dalla disparità binoculare**
  - Gli elementi monoculari sono in grado di creare il senso della profondità di campo per le lunghe distanze
  - Gli elementi stereoscopici creano il senso della profondità di campo per le brevi distanze
  - La corteccia visiva primaria è la prima sede in cui le informazioni provenienti dai due occhi vengono analizzate congiuntamente
  - Gli esperimenti fatti con stereogrammi di punti disposti a caso dimostrano che la stereopsi è una facoltà visiva separata dalla percezione delle forme
- **Il riconoscimento degli oggetti dipende dalla via ventrale che va a terminare nella corteccia inferotemporale**
  - Le cellule di V2 rispondono sia a sagome reali che a sagome illusorie
  - Le cellule di V4 rispondono alle forme
  - Il riconoscimento delle facce e di altre forme complesse ha luogo nella corteccia inferotemporale
- **Il processo dell'attenzione visiva facilita la coordinazione fra le diverse vie deputate alla visione**
- **Il problema del collegamento nel sistema visivo**
- **Una visione d'insieme**

Nella visione, come anche in altre operazioni mentali, la nostra percezione del mondo esterno è globale. Le diverse caratteristiche visive di un oggetto, il suo movimento, la sua distanza, la sua forma e colore, ci appaiono tutte coordinate in una singola immagine. Nei due capitoli precedenti abbiamo cominciato a prendere in esame il modo con cui due diverse vie poste in parallelo, la via parvicellulare e la via magnocellulare, che si estendono dalla retina attraverso il corpo genicolato laterale del talamo fino alla corteccia visiva primaria (o striata), riescano a produrre la percezione di un'immagine coerente. In questo capitolo vedremo come le informazioni trasportate da queste due vie vadano ad alimentare parecchie stazioni visive superiori di analisi nelle cortecce extrastriate. A questo punto il problema diviene quello di capire in che modo queste vie contribuiscano alla percezione del movimento, del senso della profondità, delle forme e dei colori.

Le vie magnocellulare (M) e parvicellulare (P) si continuano in due vie corticali extrastriate: una via dorsale e una via ventrale. Esamineremo in questo capitolo, con approccio biologico-cellulare, l'elaborazione delle diverse informazioni che ha luogo in ciascuna di queste due vie.

Prenderemo anzitutto in esame la percezione del movimento e del senso di profondità, che vengono mediate in gran parte dalla via dorsale, che si estende fino alla corteccia parietale posteriore. Analizzeremo poi la percezione dei contrasti e delle sagome, che è in gran parte opera della via ventrale, che raggiunge la corteccia inferotemporale. Quest'ultima via è anche interessata al riconoscimento dei colori, che tratteremo nel Capitolo 29. Infine, ci occuperemo del problema del collegamento nel sistema visivo e cioè di come accada che informazioni analizzate in vie diverse possano collegarsi insieme e produrre una unica percezione coerente.

Le vie parvicellulare e magnocellulare si continuano nelle cortecce extrastriate in due vie di elaborazione distinte

Nel Capitolo 27 abbiamo visto che le vie parallele parvicellulare e magnocellulare restano separate anche nella

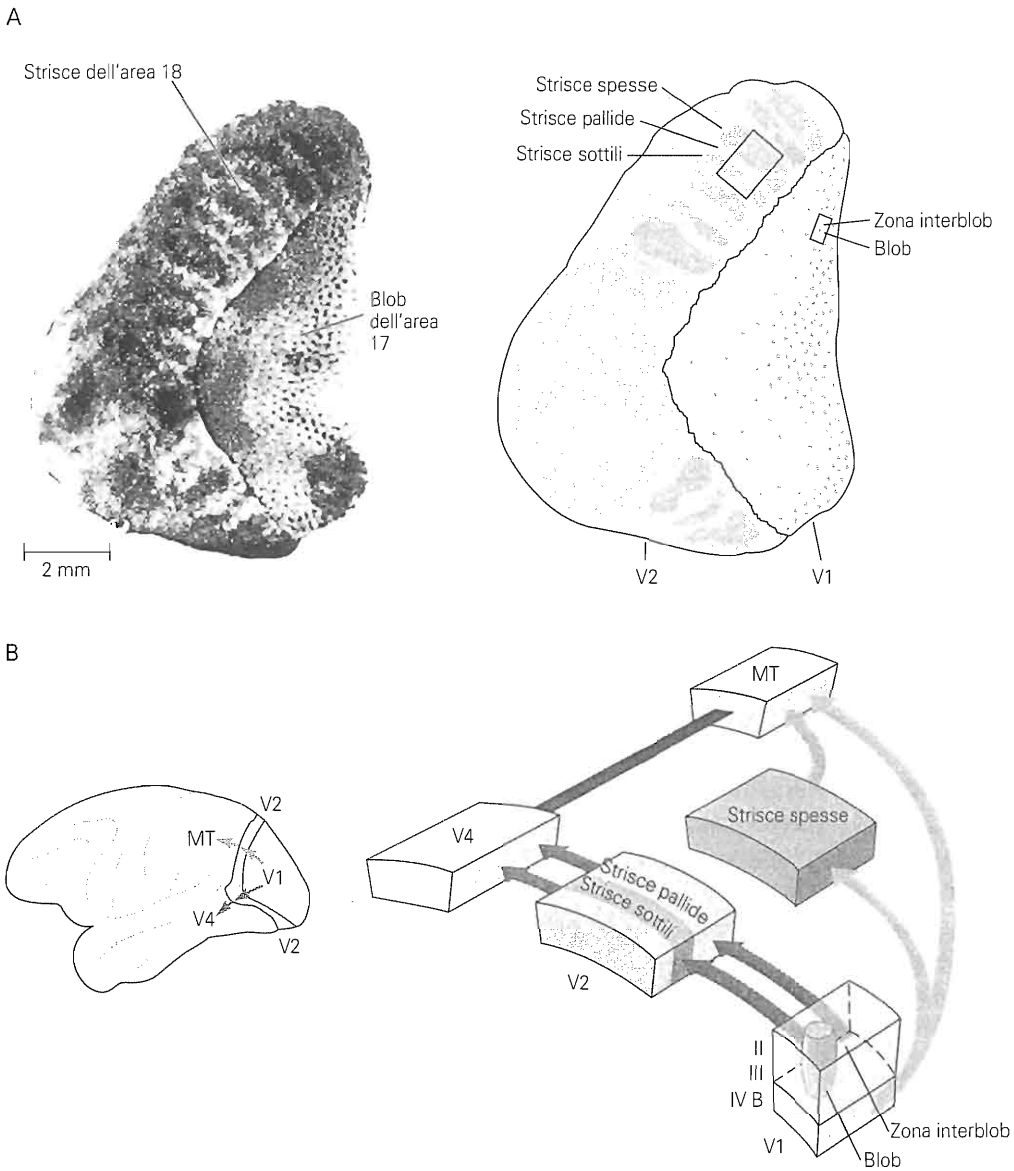


Figura 28.1 Organizzazione di V1 e V2.
A. Suddivisioni di V1 (area 17) e di V2 (area 18). Sezione del lobo occipitale di una Scimmietta Scoiattolo praticata al limite fra le aree 17 e 18 e colorata con la citocromo-ossidasi. La citocromo-ossidasi colora i blob dell'area 17 e le strisce (sia quelle spesse che quelle sottili) dell'area 18. (Per concessione di M. Livingstone).
B. Connessioni fra V1 e V2. I blob di V1 danno afferenze principalmente alle strisce sottili di V2, mentre le regioni interblob di V1 sono in connessione con le strisce pallide. Lo strato IVB proietta alle strisce spesse di V2 e all'area mediotemporale (MT). Sia le strisce sottili che le strisce pallide proiettano a V4. Le strisce spesse di V2 proiettano anche a MT.

corteccia striata. Cosa accade di queste vie M e P al di là della corteccia striata? Le ricerche su questo argomento fino a qualche tempo fa indicavano che la via P si continua in una via corticale ventrale che raggiunge la corteccia inferotemporale, mentre la via M va a formare la via dorsale che si estende fino alla corteccia parietale posteriore. Oggi sembra tuttavia probabile che le relazioni fra queste vie non siano così totalmente esclusive.

Le prove che la via dorsale e ventrale svolgono funzioni separate sono presenti fin dalla corteccia visiva primaria o corteccia striata (V1). Infatti, le colorazioni specifiche per l'enzima mitocondriale citocromo-ossidasi mettono in luce la presenza di una serie di formazioni scure, del diametro di circa 0,2 mm, di forma approssimativamente cilindrica, che si succedono ad intervalli regolari. Queste formazioni costituiscono i così detti blob e sono localizzate in particolar modo negli strati II e III, dove sono separate da zone che assumono solo lievemente il colore e che vengono dette zone interblob. Lo stesso tipo di colorazione mette in luce, anche nella corteccia visiva secondaria (o V2), una successione di strisce spesse e sottili, separate da strisce pallide di corteccia dove l'attività dell'enzima è piuttosto bassa (Figura 28.1).

Margaret Livingstone e David Hubel hanno identificato le connessioni anatomiche fra le regioni marcate di V1 e V2 (Figura 28.1B) ed hanno osservato che le vie M e P restano parzialmente separate fino in V2. La via M, dagli strati magnocellulari del corpo genicolato laterale proietta alla corteccia striata, anzitutto allo strato IVCα e quindi allo strato IVB. Le cellule dello strato IVB proiettano sia direttamente all'area mediotemporale (MT) che alle strisce spesse di V2, le cui cellule proiettano anch'es-

 ISBN 88-408-1256-3

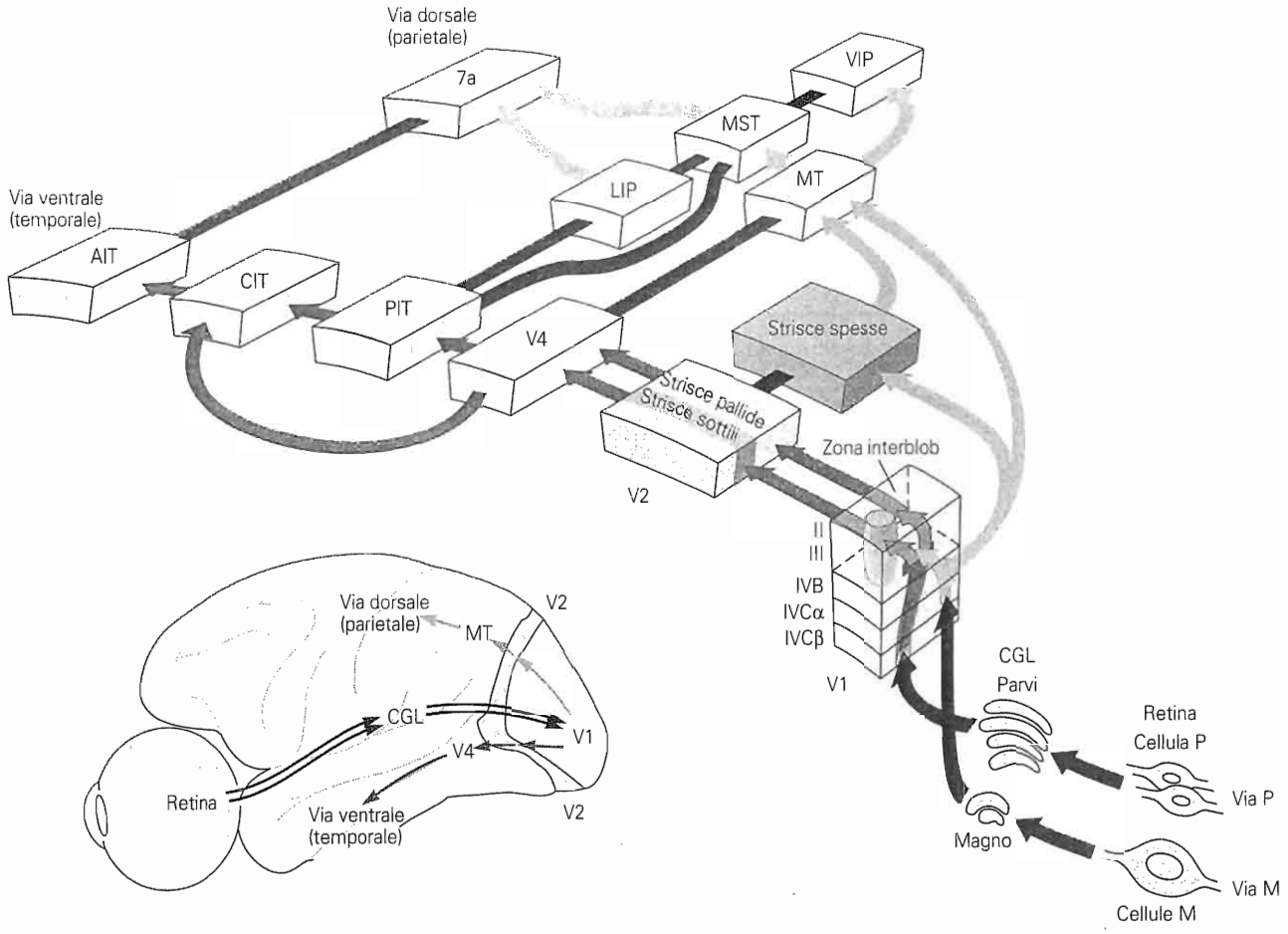


Figura 28.2 Sia la via magnocellulare (M) che la via parvicellulare (P) partono dalla retina e proiettano a V1 dopo aver stabilito sinapsi con le cellule del corpo genicolato laterale (CGL). A partire da V2, si formano due vie distinte che attraversano le cortecce extrastriate mettendo capo rispettivamente alla corteccia temporale e alla corteccia parietale. Le connessioni illustrate nella figura rappresentano le principali connessioni anatomiche accertate con sicurezza. Nella figura sono illustrate soltanto alcune particolari connessioni, mentre molte aree corticali sono state omesse (confrontare con la Figura 25.9). Si noti l'esistenza di connessioni reciproche fra diverse aree corticali delle due vie. La via parietale riceve afferenze dalla via M, mentre la via temporale riceve afferenze sia dalla via M che dalla via P.
(Abbreviazioni: AIT = area temporale anteriore inferiore; CIT = area temporale centrale inferiore; LIP = area intraparietale laterale; Magno = strati magnocellulari del corpo genicolato laterale; MST = area mediotemporale superiore; Parvo = strati parvicellulari del corpo genicolato laterale; PIT = area temporale posteriore inferiore; VIP = area intraparietale ventrale). (Da Merigan e Maunsell, 1993.)

se ad MT. Pertanto, esiste una via anatomica ben chiara che va dagli strati magnocellulari del corpo genicolato laterale a MT e di qui alla corteccia parietale posteriore (Figura 28.2).

Le cellule degli strati parvicellulari del corpo genicolato laterale proiettano allo strato IVCβ della corteccia striata e di qui ai blob e alle zone interblob di V1. I blob inviano una ricca proiezione alle strisce sottili di V2, mentre le zone interblob proiettano un forte contingente di fibre alle strisce pallide di V2. Sia le strisce sottili che le strisce pallide di V2 proietterebbero infine a subaree distinte di V4, mantenendo in tal modo separati i diversi contingenti della via P almeno fino in V4 e forse anche fino alla corteccia inferotemporale. Di conseguenza, anche la via che proviene dalle cellule P resta ben identificabile dal corpo genicolato laterale alla corteccia inferotemporale (Figura 28.2).

Resta il problema se queste due vie siano anche mutuamente esclusive. Numerose osservazioni anatomiche tenderebbero ad escluderlo. In V1, sia la via parvicellulare che quella magnocellulare inviano afferenze ai blob, ed esistono interneuroni locali che mettono in connessione il compartimento dei blob con le zone interblob. In V2, la separazione fra i diversi tipi di strisce non è assoluta in quanto esistono connessioni reciproche che collegano questi compartimenti. Non è chiaro, tuttavia, se vi sia uno scambio effettivo di fibre fra la via P e la via M o se le connessioni crociate servano perché l'attività dell'una via possa modulare quella dell'altra.

Anche i risultati degli esperimenti di inattivazione selettiva della via M e P a livello del corpo genicolato laterale (descritti nel Capitolo 27) non concordano con la nozione di una separazione completa delle due vie in V1. Il blocco di una delle due vie, infatti, influenza le risposte di meno della metà dei neuroni di V1 e indica, pertanto, che la maggior parte dei neuroni di V1 ricevono afferenze fisiologicamente importanti da entrambe le vie. Altre ricerche hanno permesso di stabilire che le risposte di

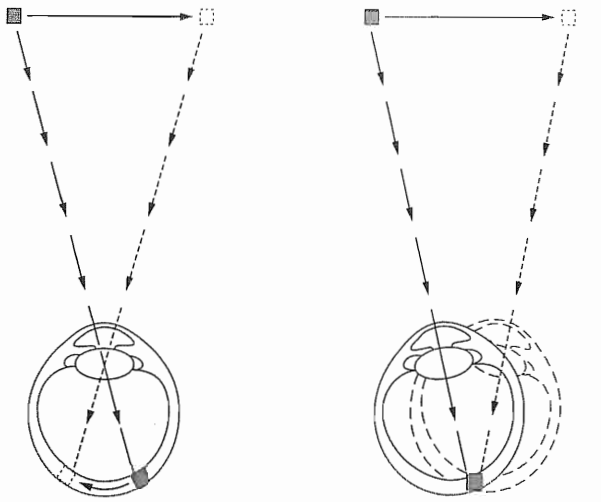


Figura 28.3 Il movimento nel campo visivo può venir percepito in due modi.
A. Un vero movimento viene percepito come una successione di sensazioni visive ciascuna delle quali è trasmessa da un immagine che occupa una posizione diversa sulla retina.
B. Quando gli occhi seguono un oggetto, l'immagine dell'oggetto in movimento rimane fissa in un punto della retina e l'informazione viene trasmessa al cervello dai movimenti degli occhi o della testa.

neuroni localizzati negli strati superficiali di V1, sia nei blob che nelle zone interblob, si modificano dopo lesione della sola via M. Entrambe queste osservazioni permettono di concludere che la separazione delle vie M e P in V1 è incompleta.

Il blocco selettivo delle vie M e P mette anche in evidenza il contributo relativo di ciascuna di queste vie alle cortecce parietale e inferotemporale. Il blocco degli strati magnocellulari del corpo genicolato laterale elimina le risposte di molte cellule di MT e riduce sempre la risposta di tutte le altre; il blocco degli strati parvicellulari produce effetti assai più lievi sulle cellule di MT. Sia il blocco degli strati magnocellulari che quello degli strati parvicellulari del corpo genicolato laterale, al contrario, riduce sempre l'attività dei neuroni di V4. Sembra perciò che le afferenze prevalenti della via dorsale, che porta ad MT, provengano dalla via M, mentre la via ventrale, che porta alla corteccia inferotemporale, comprenda afferenze che provengono sia dalla via M che da quella P. Allo stato attuale delle conoscenze è possibile concludere che esiste un notevole grado di separazione delle vie P ed M fino a V1, che probabilmente tale separazione si continua anche in V2 e che nella via dorsale esiste una chiara prevalenza della via M che porta ad MT, mentre nella via ventrale, che mette capo alla corteccia inferotemporale, vi è una mescolanza di afferenze delle due vie (come viene indicato dalle linee che si incrociano fra le due vie nella Figura 28.2).

Cosa potremmo concludere, a questo punto, a proposito del modo con cui è organizzata l'elaborazione delle informazioni nelle numerose aree visive della corteccia? In primo luogo, sappiamo che le molteplici stazioni visive corticali non sono affatto un'accozzaglia di aree mutuamente connesse, ma sono invece sede di due vie seriali specifiche. Ci sono, infatti, prove consistenti dell'esistenza di due principali vie di elaborazione, una via dorsale che arriva alla corteccia parietale posteriore e una ventrale destinata alla corteccia inferotemporale. È possibile, altresì, che ne esistano altre. In secondo luogo, una notevole messe di dati sperimentali induce a credere che l'elaborazione che avviene in queste vie sia di tipo gerarchico. Ciascun livello invia robuste proiezioni al livello successivo (e ne riceve di ritorno), ed il tipo di elaborazione visiva cambia in modo sistematico passando da una stazione a quella successiva. Infine, le funzioni delle aree corticali delle due vie sono particolarmente diverse per quanto attiene sia le connessioni anatomiche che l'attività dei neuroni, come avremo occasione di dimostrare in questo capitolo e ricordando le prove basate sul comportamento e sulla visualizzazione cerebrale *in vivo* che abbiamo trattato nel Capitolo 25.

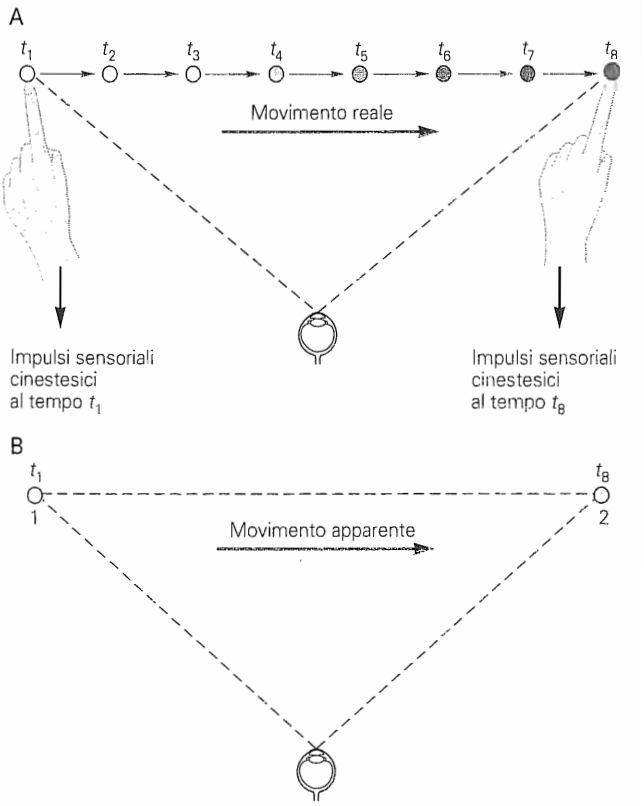


Figura 28.4 La percezione illusoria del movimento apparente è una prova che il sistema visivo analizza il movimento lungo una via particolare.
A. La percezione del movimento nasce in seguito a una successione di sensazioni visive ciascuna delle quali è dovuta a una diversa posizione dell'immagine sulla retina.
B. Il moto apparente può essere addirittura più convincente di quello vero ed è la base percettiva sulla quale si basano le proiezioni cinematografiche. Per esempio, se al buio si accendono e spengono alternativamente due luci 1 e 2, ad intervalli opportuni, la nostra percezione è quella di una sola luce che si muove fra i due punti. Questa illusione percettiva non può venir spiegata come conseguenza di un'analisi di informazioni provenienti da punti diversi e successivi della retina e costituisce, perciò, una prova dell'esistenza di un particolare sistema deputato al riconoscimento del movimento. (Da Hochberg, 1978.)

 ISBN 88-408-1256-3

La nostra disamina dell'organizzazione funzionale delle vaste aree che vanno a costituire la corteccia visiva extrastriata prende inizio con la via corticale dorsale e con l'attributo visivo più studiato che viene ascritto a questa via, che è la percezione del movimento. Esamineremo quindi come viene analizzato dalla via dorsale il senso della profondità. Passeremo infine alla via ventrale considerando l'analisi delle informazioni relative alla percezione delle forme. La visione dei colori sarà l'argomento di studio del prossimo capitolo.

Il movimento delle immagini nel campo visivo viene analizzato essenzialmente nella via dorsale che va a terminare nella corteccia parietale

In generale, noi pensiamo al movimento come a qualche cosa che si muove nel nostro campo visivo, una macchina o una palla da tennis, e siamo in grado di distinguere facilmente ciò che si muove dal suo sfondo che resta fermo. Spesso, tuttavia noi vediamo muoversi gli oggetti non perché essi si muovono sulla nostra retina, ma perché noi ne cogliamo l'immagine muovendo gli occhi; l'immagine resta ferma sulla retina ma noi percepiamo un movimento in quanto abbiamo mosso gli occhi (Figura 28.3).

Il movimento di un oggetto nel campo visivo viene messo in evidenza paragonando la posizione che la sua immagine assume sulla retina in tempi successivi. Poiché la maggior parte delle cellule del sistema visivo sono estremamente sensibili alla posizione retinica delle immagini e possono distinguere eventi separati nel tempo da 10 o 20 millisecondi, in teoria la maggior parte dei neuroni del sistema visivo dovrebbero essere in grado di ottenere tutte le informazioni necessarie paragonando la localizzazione di un oggetto sulla retina istante per istante. Quali sono perciò le prove dell'esistenza di un sottosistema neurale specializzato per l'analisi del movimento?

Le prime prove dell'esistenza di speciali meccanismi deputati all'analisi del movimento furono dovute alle osservazioni psicofisiche sul *moto apparente*, che è un illusione ottica del tipo di quella che si osserva quando, al buio, si accendono e spengono alternativamente, in tempi successivi, sorgenti di luce poste a una certa distanza (Figura 28.4). La percezione del movimento di oggetti che non hanno mai cambiato posto induce a pensare che posizione e movimento vengano segnalati da vie diverse.

Il movimento è rappresentato nell'area mediotemporale (MT)

Esperimenti condotti nella Scimmia dimostrano che i neuroni della retina e del corpo genicolato laterale e, analogamente, anche quelli di molte aree della corteccia striata e delle cortecce extrastriate rispondono bene a macchie di luce che si muovono attraverso i loro campi recettivi. In V1, tuttavia, le cellule rispondono solo al movimento in una direzione mentre il movimento in direzione opposta ha un effetto scarso o nullo sulla loro attività. Tale *sensibilità alla direzione* è particolarmente evidente nei neuroni dello strato IVB della corteccia striata. Le afferenze alle cellule dello strato IVB provengono dai neuroni della via M che, peraltro, non sono invece dotati di questa sensibilità alla direzione. Le cellule M assicurano soltanto le afferenze grezze alle cellule corticali dotate di sensibilità verso la direzione del movimento.

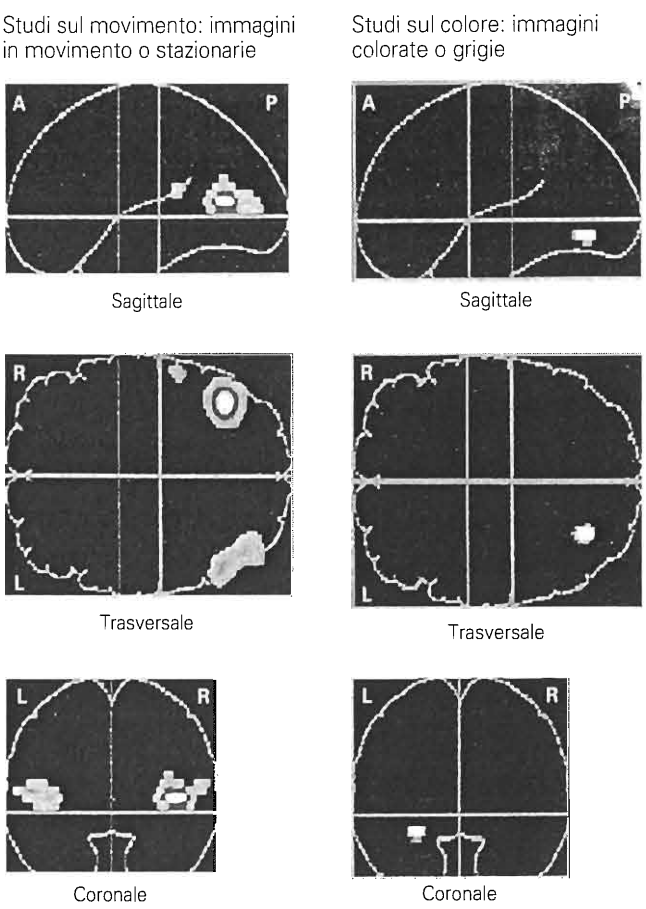


Figura 28.5 La visione del movimento e dei colori attiva aree cerebrali diverse.
Studi sul movimento. A sei soggetti veniva presentata una struttura composta da punti bianchi e neri disposti a caso che restavano fermi o si muovevano in una direzione scelta fra otto possibili. La figura mostra l'effetto del movimento sull'attività cerebrale. Le immagini rappresentate in figura sono state ottenute mediante sottrazione delle scansioni TEP prese quando la struttura era ferma da quelle prese quando la struttura era in movimento. Esse rappresentano pertanto l'effetto determinato dal movimento. Le aree colorate in bianco e in rosso mostrano la differente attività cerebrale (aumento del flusso sanguigno) nelle due condizioni. Le aree messe in evidenza sono localizzate sulla superficie convessa dell'area prestriata, a livello della giunzione fra area 19 e area 37 di Brodmann.
Studi sul colore. Ai soggetti veniva mostrato una figura dove erano raffigurati 15 quadrati e rettangoli di colori diversi o, alternativamente, la stessa figura nella quale i quadrati e i rettangoli erano di diverse gradazioni di grigio. La figura mostra le differenze del flusso cerebrale registrate quando i soggetti vedevano strutture colorate e strutture grigie. Le aree che presentano un aumento del flusso, e che sono implicate nell'analisi dei colori, sono localizzate inferiormente e medialmente nella corteccia occipitale. (Da Zeki e collaboratori, 1991.)

Scheda 28.1

Il flusso ottico

Quando noi ci muoviamo nell'ambiente che ci circonda, abbiamo la percezione che sia il campo visivo che si muova attorno a noi. Tale percezione soggettiva è anche nota come flusso ottico. Con il flusso ottico è l'intero campo visivo che si muove e non i singoli oggetti presenti nel campo stesso. Il flusso ottico è fonte di due tipi di informazioni: informazioni relative all'ambiente circostante (gli oggetti più vicini sembrano muoversi più velocemente di quelli più lontani) e informazioni relative al controllo della postura (i movimenti in senso laterale del campo visivo inducono oscillazioni del corpo). Nello sviluppo del concetto di flusso ottico ebbero il massimo rilievo le ricerche dello psicologo sperimentale James J. Gibson che osservò come il flusso ottico rivesta grande importanza nel guidare la direzione del movimento dell'osservatore. Per esempio, quando un individuo si muove in avanti con gli occhi e la testa sempre diretti verso l'avanti, il flusso ottico si espande verso l'esterno a partire dal punto centrale del campo visivo; questo elemento di fatto viene spesso sfruttato, per esempio, nei film, per rappresentare il volo di un aeroplano nello spazio.

Ha il flusso ottico una propria rappresentazione cerebrale? Nell'area mediotemporale superiore della corteccia parietale della Scimmia esistono neuroni la cui risposta sembra particolarmente adatta ad analizzare il flusso ottico. Tali neuroni, infatti, rispondono in modo selettivo al movimento, posseggono campi recettivi che coprono gran parte del campo visivo e rispondono in maniera preferenziale a movimenti che interessano parti molto estese del campo visivo stesso. Questi neuroni, inoltre, sono sensibili allo spostamento del punto dal quale prende origine il movimento globale del campo visivo, nonché alle differenze di velocità che si manifestano fra il centro e la periferia del campo visivo. I neuroni di quest'area ricevono anche afferenze correlate ai movimenti oculari e ciò appare particolarmente interessante in quanto il movimento verso l'avanti si accompagna, in generale, a movimenti degli occhi e del capo. E, infine, la stimolazione elettrica di quest'area altera la capacità della Scimmia di localizzare il punto da cui prende origine il movimento del campo visivo. Tutti questi elementi sono fortemente indicativi del fatto che l'area mediotemporale superiore della corteccia parietale sia particolarmente importante per il flusso ottico.

Nella Scimmia, un'area situata al bordo della corteccia parietale, l'area mediotemporale (MT), sembra particolarmente dedicata all'analisi del movimento in quanto quasi tutte le cellule sono sensibili alla direzione del movimento, mentre solo una piccola frazione di questi neuroni sembra sensibile alle forme o ai colori dello stimolo in movimento. Analogamente a V1, anche MT possiede una mappa retinotopica del campo visivo contralaterale, ma i campi recettivi delle cellule di questa mappa sono circa 10 volte più estesi di quelli delle cellule della corteccia striata. Le cellule dotate di specificità direzionali analoghe sono organizzate in colonne verticali che vanno dalla superficie piale alla sostanza bianca. Ogni parte del campo visivo è rappresentata da un gruppo di colonne nel quale le cellule rispondono ad ogni direzione possibile del movimento in quella parte del campo visivo. Tale organizzazione colonnare appare analoga a quella che abbiamo già incontrato in V1.

Le cellule di MT rispondono bene al movimento di macchie o sbarrette luminose rilevandone i contrasti di luminanza. Alcune cellule di MT rispondono anche a forme in movimento non caratterizzate da differenze di luminosità ma solo da differenze di struttura o di colore. In realtà, queste cellule non sono selettive per il colore in quanto tale, ma mettono in evidenza il movimento in quanto sono sensibili a margini caratterizzati da un contrasto di colore. Pertanto, anche se MT e la via dorsale che si estende fino alla corteccia parietale sono particolarmente interessate all'analisi del movimento, i suoi neuroni sono anche sensibili a stimoli (come il colore) che si riteneva fossero principalmente elaborati dalle cellule della via ventrale. Di conseguenza, le informazioni che riguardano il movimento, la forma e il colore degli stimoli non vengono analizzati esclusivamente in vie funzionalmente separate.

Questa descrizione dell'analisi del movimento è basata su ricerche condotte sull'area MT della Scimmia. Nell'Uomo è stata messa in evidenza un'area posta nel punto di congiunzione delle cortecce parietale, temporale e occipitale, che sembra devoluta all'analisi del movimento. La figura 28.5 mette in evidenza le variazioni del flusso sanguigno osservate nel corso di scansioni TEP rilevate mentre un soggetto osservava una figura composta da punti in movimento.

Anche un'altra area corticale adiacente ad MT, l'area mediotemporale superiore (MST), possiede neuroni che rispondono a stimoli visivi in movimento e sembra che tali neuroni siano deputati ad analizzare un tipo globale di movimento, detto flusso ottico, che risulta particolarmente importante in quanto permetterebbe ad ogni individuo di avere la percezione del proprio movimento attraverso l'ambiente circostante (Scheda 28.1).

Le cellule di MT risolvono il problema dell'apertura

Abbiamo fin qui preso in esame la risposta dei neuroni di MT al movimento di stimoli semplici come quelli di un margine o di una linea. Tuttavia, nell'esperienza quotidiana ci imbattiamo spesso in sagome complesse, bi- o tridimensionali, il cui movimento può dare origine ad ambiguità o a percezioni illusorie. Prendiamo in esame

 ISBN 88-408-1256-3

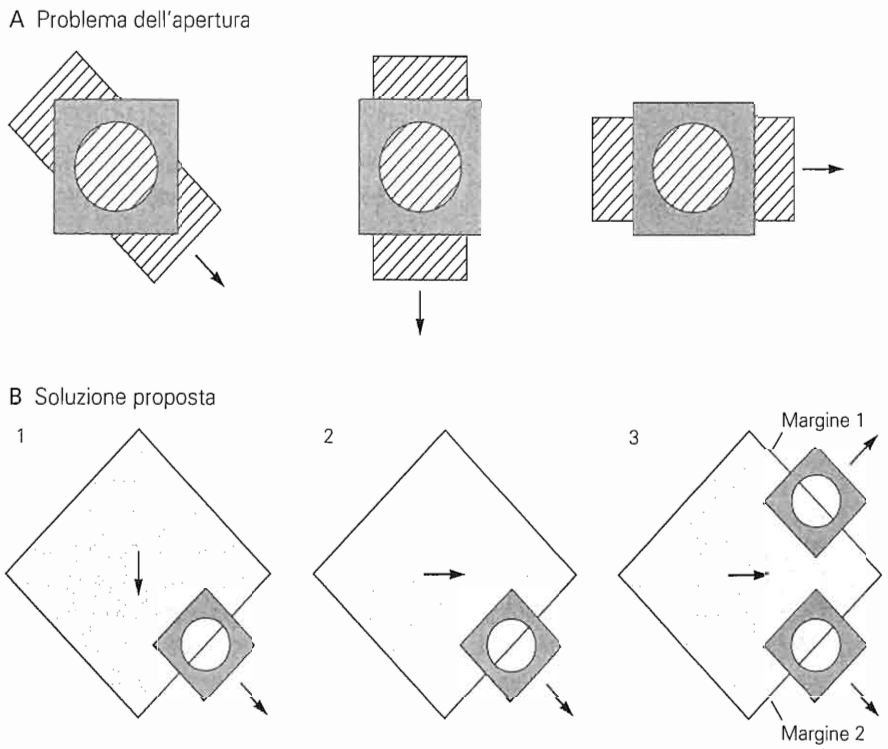


Figura 28.6 Il problema dell'apertura.
A. Se è visibile solo una piccola parte dell'intero disegno, il movimento delle tre strutture in tre direzioni diverse dà origine allo stesso stimolo fisico e viene perciò percepito in tutti i casi come movimento in una direzione sola. Nella figura si vede un disegno a righe che si muove in tre diverse direzioni. Quando il disegno viene osservato attraverso una piccola fessura, esso sembra muoversi sempre nella stessa direzione: obliquamente, in basso e a destra. Questa ambiguità nella percezione della vera direzione del movimento prende il nome di problema dell'apertura. (Modificata, da Movshon e collaboratori, 1985.)
B. Soluzione formale del problema dell'apertura. Quando il movimento in diverse direzioni, verso il basso (1) o verso destra (2), è visto attraverso una piccola fessura, il movimento del margine che si osserva attraverso l'apertura stessa non è indicativo della vera direzione in cui si muove l'intera struttura. Supponiamo che la fessura rappresenti il campo recettivo di un neurone e che vi siano due fessure invece di una sola (3). Questa è una situazione tipica in cui due o più cellule che rispondono a direzioni specifiche, perpendicolari al loro asse di orientamento, vengono attivate da margini diversi che si muovono in direzioni diverse. Soltanto una cellula di ordine superiore, in grado di integrare i diversi segnali delle cellule di ordine inferiore, è in grado di decodificare il movimento dell'intera struttura. (Modificata da Movshon, 1990.)

l'esempio della Figura 28.6A, nella quale si osserva l'immagine di una struttura a righe che si muove in tre direzioni diverse. Quando l'immagine viene osservata attraverso un'apertura circolare molto piccola, la direzione in cui si muove appare sempre la stessa in tutti i tre casi illustrati. L'osservatore, infatti, riesce a rilevare soltanto la componente del movimento che è perpendicolare all'orientamento delle linee dell'immagine stessa. Questo fenomeno è noto come il *problema dell'apertura* e può venir studiato sia in ricerche su singoli neuroni che in studi di tipo percettivo. Poiché la maggioranza dei neuroni di V1 e di MT hanno campi recettivi relativamente piccoli, essi sono soggetti al problema dell'apertura quando devono giudicare il movimento di un oggetto di dimensioni maggiori di quelle del loro campo recettivo.

Per risolvere il problema dell'apertura, i neuroni possono ricavare le informazioni necessarie circa il movimento delle immagini attraverso il loro campo visivo in due stadi successivi. Nello stadio iniziale i neuroni che rispondono ad assi di orientamento specifici segnalano le componenti del movimento perpendicolari al loro asse di orientamento preferenziale. Il secondo stadio riguarderebbe la percezione del movimento dell'intera struttura complessa. In questo stadio, singoli neuroni di ordine superiore integrerebbero le diverse componenti del moto analizzate dai neuroni dello stadio iniziale di elaborazione.

L'ipotesi che le informazioni relative al movimento vengano analizzate dal sistema visivo in due stadi successivi è stata saggiata sperimentalmente da Tony Movshon e collaboratori che hanno registrato le risposte delle cellule di V1 e di MT al movimento di strutture con un disegno a reticolo risultante dalla sovrapposizione di due strutture a righe. I neuroni di V1 e la maggior parte dei neuroni di MT si limitano a mettere in evidenza la direzione del movimento delle singole componenti del reticolo. Queste cellule, infatti, rispondono al meglio quando le linee del reticolo si muovono nella direzione per cui la cellula è preferenzialmente selettiva, mentre non rispondono affatto alla direzione globale dell'intero reticolo. Movshon ha perciò denominato queste cellule *neuroni selettivi per le componenti della direzione del movimento.* Al contrario, circa il 20% dei neuroni di MT rispondono soltanto al movimento globale dell'intera struttura. Questi neuroni, detti *neuroni selettivi per la direzione globale,* ricevono afferenze dalle cellule selettive per

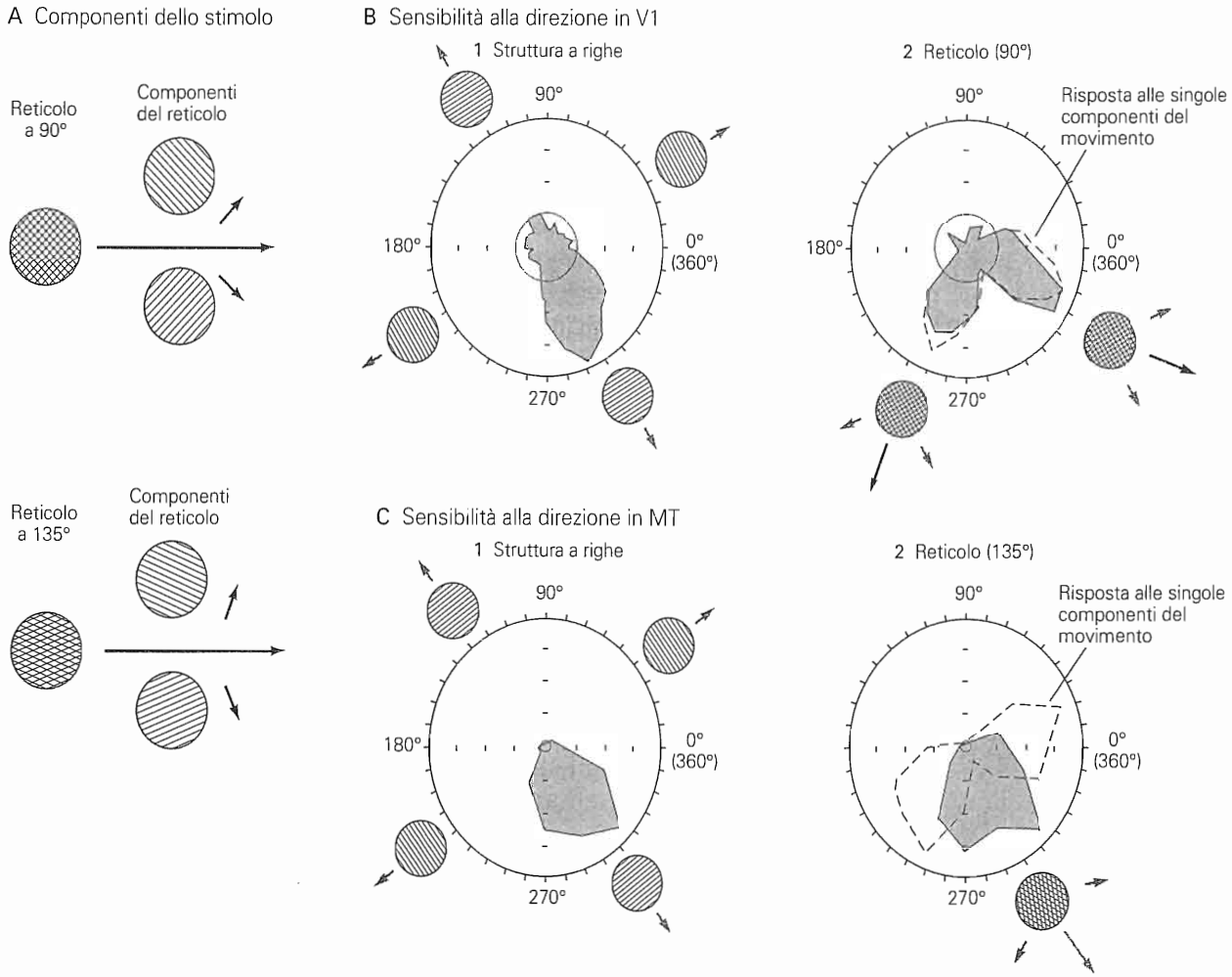


Figura 28.7 I neuroni della corteccia mediotemporale della Scimmia rispondono al movimento globale degli oggetti presenti nel campo recettivo.
A. Stimoli usati per attivare le cellule di V1 e di MT. Le due strutture a righe sono orientate, l'una rispetto all'altra, ad angoli di 90° (in alto) o di 135° (in basso). Se le due strutture vengono sovrapposte durante il movimento, il reticolo che ne deriva ci appare spostarsi diritto a destra. Il movimento di ciascuna delle due componenti del reticolo è perpendicolare all'orientamento delle righe. Il movimento isolato di ciascuna delle due componenti del reticolo dovrebbe stimolare neuroni di rango inferiore sensibili alla direzione del movimento delle singole componenti del reticolo stesso. Quando le due strutture vengono sovrapposte formando un reticolo in movimento, si attiverebbero altri neuroni (di rango superiore).
B. Questi diagrammi in coordinate polari indicano il movimento segnalato dai neuroni di rango inferiore di V1 (corteccia striata). I diagrammi indicano la risposta di un neurone alla direzione (fra 0° e 360°) del movimento delle diverse componenti dello stimolo (1) e della intera struttura (2). La massima risposta del neurone al movimento in ciascuna direzione è indicata dalla distanza del punto dal centro del diagramma. Il cerchio presente al centro indica l'attività del neurone quando non veniva presentato alcuno stimolo.
1. Il neurone dà la miglior risposta al movimento di una struttura a righe verso il basso e a destra (freccia blu).
2. Quando lo stimolo è rappresentato da un reticolo, il neurone risponde al movimento di ciascuna componente del reticolo (linee colorate continue) piuttosto che al movimento verso destra del reticolo stesso. Ci si attende che la risposta del neurone alle diverse componenti del reticolo possa venir rappresentata dalle due configurazioni lobate indicate dalle linee tratteggiate. I neuroni che rispondono esclusivamente alle singole componenti di un reticolo vengono detti neuroni selettivi per la direzione delle componenti del movimento.
C. Le coordinate polari rappresentano il movimento indicato da un neurone di rango superiore dell'area mediotemporale (MT).
1. Analogamente alla cellula di rango inferiore di V1, questa cellula di MT risponde al movimento verso il basso e a destra.
2. Quando lo stimolo è rappresentato da un reticolo, il neurone risponde alla direzione del reticolo *in toto* (linea colorata continua) e non alle singole componenti della struttura (linea tratteggiata). Ciò sta ad indicare che questo neurone ha analizzato le componenti del segnale di V1 trasformandole in una percezione più accurata del movimento globale dell'oggetto; questi neuroni vengono indicati come neuroni sensibili alla direzione del movimento. (Modificata, da Movshon e collaboratori, 1985.)

le componenti della direzione del movimento (Figura 28.7). In definitiva, in buon accordo con l'ipotesi dell'analisi in due stadi, il *movimento globale* degli oggetti viene analizzato dai neuroni di MT selettivi per il movimento dell'intera struttura, sulla base delle afferenze dei neuroni di V1 e di MT selettivi per le singole direzioni del movimento.

Le lesioni di MT alterano selettivamente la valutazione del movimento

L'esistenza di queste correlazioni fra attività neuronale e percezione visiva solleva il problema di quanto sia stretta la relazione di causa e effetto fra l'attività delle cellule di MT selettive per la direzione del movimento e

 ISBN 88-408-1256-3

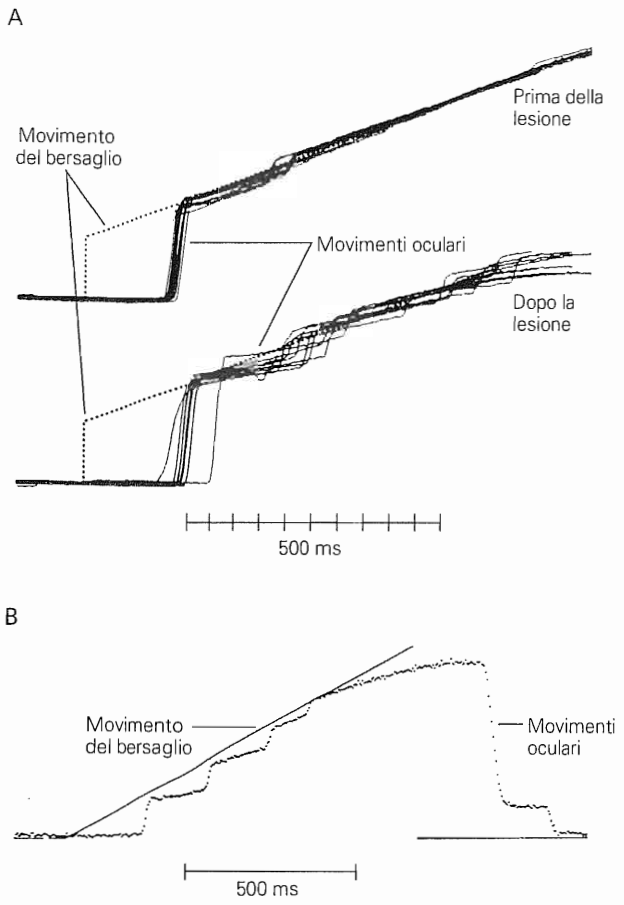


Figura 28.8 Sia nell'Uomo che nella Scimmia, alcune lesioni corticali determinano la comparsa di deficit simili nei movimenti oculari lenti di inseguimento.
A. Movimenti oculari lenti di inseguimento di una scimmia prima di una lesione della regione foveale dell'area mediotemporale superiore (MST) dell'emisfero destro (condizione pre-lesione) e 24 ore dopo la lesione (condizione post-lesione). Il compito della scimmia era quello di mantenere sulla fovea l'immagine di un oggetto in movimento mediante movimenti oculari lenti di inseguimento. La linea tratteggiata segnala la posizione dell'oggetto bersaglio nel tempo. Lo stimolo veniva fatto scomparire dal punto di fissazione della scimmia e ricompariva poi, in movimento costante, a 15° al secondo, verso destra. Le linee continue rappresentano tracciati sovrapposti di movimenti oculari registrati nel corso di 10 diverse prove mentre la scimmia inseguiva il bersaglio. Si noti che prima della lesione la scimmia seguiva quasi perfettamente il movimento del bersaglio con i movimenti oculari lenti di inseguimento, mentre, dopo la lesione, non riusciva più a seguire l'oggetto in movimento, nonostante l'animale eseguisse numerosi movimenti saccadici (che si possono osservare nei tracciati del movimento oculare come piccoli movimenti a gradino) per riuscire a raggiungere il bersaglio (Da Dursteler e collaboratori, 1987.)
B. Movimenti oculari lenti di inseguimento di un paziente portatore di una lesione occipito-parietale destra. Il paziente tenta di seguire il movimento di un bersaglio che si muove a 20° al secondo verso destra, ma il movimento degli occhi non riesce a seguire la traiettoria del bersaglio. Analogamente alla scimmia, il soggetto esegue una serie di movimenti saccadici per compensare l'insufficiente velocità di inseguimento. Sia nell'Uomo che nella Scimmia i deficit appaiono più pronunciati quando il bersaglio si muove verso il lato della lesione cerebrale (in questo caso lesione dell'emisfero destro e deficit nei movimenti di inseguimento verso destra). Il paziente aveva un'estesa lesione che comprendeva parecchie aree cerebrali, ma il suo deficit funzionale era analogo a quello della scimmia alla quale era stata praticata una lesione circoscritta a piccole e ben identificate aree visive. (Da Morrow e Sharpe, 1993.)

la percezione visiva del movimento stesso e, ancora, quale sia il grado di dipendenza dei movimenti indotti dalla visione del movimento di un oggetto dall'attività neuronale. Il problema di quanto le cellule di MT sensibili alla direzione del movimento possano influenzare il controllo del movimento stesso è stato affrontato per la prima volta esaminando, nella Scimmia, le relazioni che intercorrono fra l'attività di queste cellule e i movimenti lenti di inseguimento degli occhi che consentono di mantenere sulla fovea l'immagine di un oggetto in movimento (v. Figura 28.3). Praticando lesioni chimiche ben localizzate in singole zone della mappa retinotopica di MT della Scimmia, si è osservato che l'animale non era più in grado di valutare correttamente la velocità delle immagini in movimento nelle regioni del campo visivo controllate dall'area lesa. Le lesioni non alteravano, al contrario, i movimenti oculari di inseguimento in altre regioni del campo visivo né influenzavano i movimenti oculari di fissazione di oggetti immobili. Sembra perciò che l'elaborazione dei segnali visivi in MT sia selettiva per i movimenti dello stimolo visivo; le lesioni provocano una specie di macchia cieca o di scotoma per il movimento.

Anche i pazienti portatori di lesioni della corteccia parietale hanno talvolta deficit dei movimenti lenti di inseguimento degli occhi, ma il deficit comportamentale più frequente è del tutto diverso da quello che si osserva dopo lesione di MT. Le osservazioni iniziali di Gordon Holmes indicavano che questi pazienti non erano in grado di seguire il movimento di uno stimolo bersaglio quando esso si muoveva verso il lato leso. Per esempio, un paziente con una lesione nell'emisfero destro aveva difficoltà a inseguire un oggetto che si muoveva verso destra (Figura 28.8B). Esperimenti successivi hanno dimostrato che quando le lesioni sono localizzate nell'area mediotemporale superiore (MST), che è la stazione corticale di analisi del movimento successiva ad MT, anche nelle scimmie compare proprio questo tipo di deficit (Figura 28.8A).

La percezione del movimento viene alterata dalle lesioni e dalla microstimolazione di MT

Il problema del contributo dei neuroni di MT alla percezione del movimento è stato affrontato in esperimenti in cui una scimmia era stata addestrata a indicare la direzione di un movimento sistematico in una nuvola di punti che si muovevano a caso. Lo sperimentatore modificava, di volta in volta, il numero dei punti che si muovevano in maniera coerente in una determinata direzione. Quando la correlazione era zero, il moto di tutti i punti era casuale, mentre per il 100% di correlazione il movimento di tutti i punti avveniva in una certa direzione (Figura 28.9A). Mentre per una scimmia normale era sufficiente che all'incirca il 10% dei punti si muovesse in una certa direzione perché l'animale fosse in grado

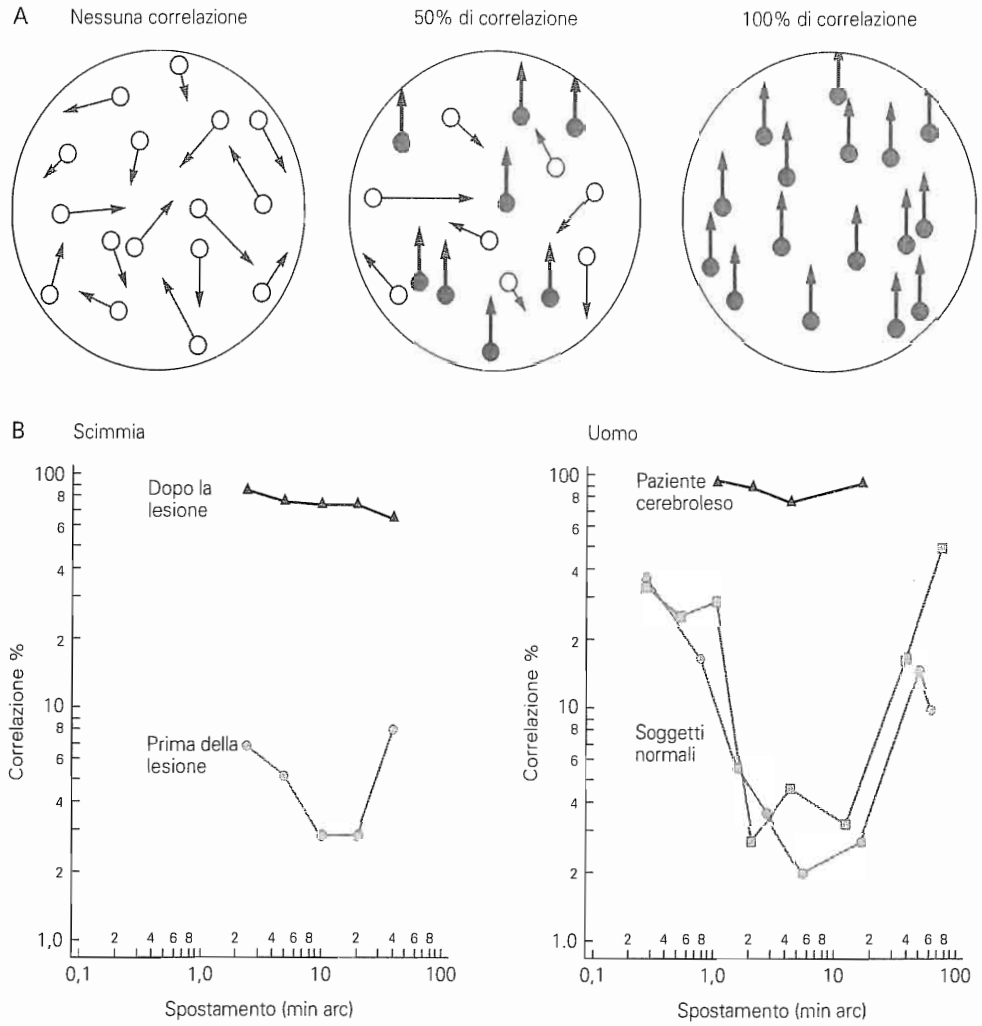


Figura 28.9 Una scimmia con una lesione di MT e un paziente portatore di una lesione della corteccia visiva extrastriata hanno analoghi deficit di percezione del movimento.
A. Immagini usate per lo studio della percezione del movimento. Nella immagine raffigurata sulla sinistra della figura non v'è correlazione fra la direzione del movimento dei numerosi punti presenti e pertanto non v'è percezione netta di movimento. Nell'immagine sulla destra tutti i punti si muovono nella stessa direzione (100% di correlazione). Al centro della figura è raffigurato un caso intermedio: il 50% dei punti si muove nella stessa direzione mentre l'altro 50% si muove in direzione casuale (rumore sovrapposto al segnale). (Da Newsome e Pare, 1988.)
B. Prestazioni di una scimmia prima e dopo una lesione di MT (a sinistra). Confronto fra le prestazioni di un soggetto portatore di una lesione cerebrale bilaterale con quelle di due soggetti normali (a destra). L'ordinata del grafico indica (come in A) la correlazione percentuale di movimento coerente dei punti necessaria perché la scimmia rilevi la direzione preferenziale del movimento dei punti stessi. L'ascissa indica l'ordine di grandezza dello spostamento dei punti e pertanto è un indice dell'entità del movimento apparente. Si noti la somiglianza globale delle prestazioni dei soggetti umani e della scimmia e la grave alterazione delle prestazioni dopo lesione corticale. (Da Newsome e Pare, 1988, e Baker e collaboratori, 1991.)

di eseguire correttamente questo compito di riconoscimento, per le scimmie portatrici di una lesione di MT era necessario quasi il 100% di coerenza dei punti per ottenere uguali risultati positivi (Figura 28.9B). Impiegando questo stesso metodo, è stata osservata la perdita della percezione del movimento anche in un soggetto portatore di una lesione cerebrale bilaterale (Figura 28.9B). Sia nella Scimmia che nell'Uomo il danno cerebrale non alterava l'acuità visiva verso gli stimoli immobili.

Le alterazioni dei movimenti lenti di inseguimento e della percezione della direzione del movimento indicano perciò che le lesioni di MT riducono la capacità delle scimmie di percepire il movimento nel campo visivo. Le lesioni di MT, tuttavia, danno soltanto disturbi transitori. Sembrerebbe perciò che cellule selettive per la direzione del movimento presenti in altre aree corticali possano vicariare la funzione che normalmente spetta alle cellule di MT. Il ricupero funzionale, tuttavia, appare molto lento se le lesioni non interessano soltanto MT ma anche MST e altre aree extrastriate.

Se le cellule di MT sono deputate all'analisi del movimento, la frequenza di scarica di questi neuroni dovrebbe modificare la valutazione percettiva del movimento stesso. Ci si può quindi domandare quanto il tipo di scarica di questi neuroni sia correlato con il comportamento. Per affrontare questo problema, William Newsome e Movshon hanno registrato, nella Scimmia, l'attività dei neuroni di MT selettivi per la direzione del movimento mentre l'animale segnalava la direzione di un movimen-

 ISBN 88-408-1256-3

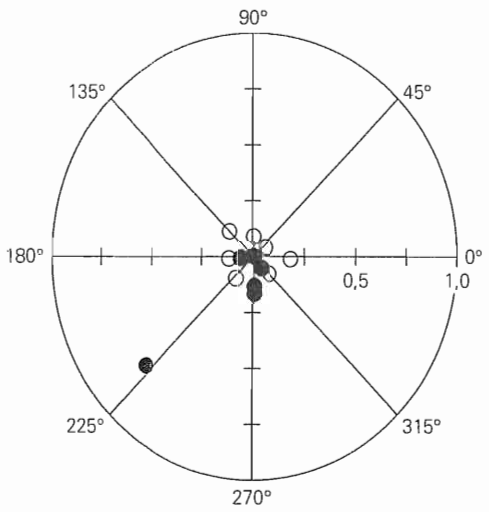


Figura 28.10 Alterazione della percezione del movimento dopo stimolazione dei neuroni di MT. Ad una scimmia veniva mostrata un'immagine di punti in movimento con una percentuale di correlazione relativamente bassa (25,6%; v Figura 28-9A). La scimmia doveva indicare in quale direzione (fra otto possibili) si muovevano i punti. I cerchi vuoti indicano la percentuale delle scelte fatte dall'animale per ciascuna delle direzioni e indicano scelte pressoché uguali per ogni direzione. Nel corso dell'esperimento veniva erogata una corrente stimolante tramite un microelettrodo posizionato fra cellule che davano la propria miglior risposta per il movimento dello stimolo a 225° in coordinate polari. La microstimolazione durava 1 s e veniva applicata nell'intervallo fra l'esposizione e la sottrazione dell'immagine che fungeva da stimolo. I cerchi pieni mostrano la risposta della scimmia quando le cellule di MT venivano stimolate simultaneamente alla presentazione dello stimolo. La stimolazione aumentava la probabilità che la scimmia indicasse come direzione del movimento quella preferita dalle cellule di MT che venivano stimolate (225°). (Modificata, da Salzman e Newsome, 1994.)

to coerente in una nuvola di punti che si muovevano a caso. Si osservò che, in realtà, il tipo di scarica dei neuroni era molto ben correlato con le prestazioni dell'animale. Si dimostrava in tal modo che le informazioni codificate dai neuroni di MT sono tali da determinare la valutazione percettiva dell'animale relativa alla direzione del movimento.

Se questa deduzione è giusta, inducendo una modificazione della frequenza di scarica di questi neuroni, anche la percezione del moto riferita dalla scimmia dovrebbe risultare modificata. In effetti, Newsome ha osservato che stimolando gruppi di cellule appartenenti ad una colonna di cellule sensibili ad una particolare direzione del moto, anche la valutazione della direzione del moto riferita dall'animale appare significativamente modificata. La stimolazione elettrica dei neuroni agisce, infatti, come se aggiungesse un segnale visivo costante a quello trasmesso da tutta la popolazione dei neuroni di MT (Figura 28.10). Si dimostra, in tal modo, che la scarica di una popolazione relativamente modesta di neuroni di MT sensibili alla direzione del movimento è in grado di fornire un contributo efficace alla percezione.

La visione tridimensionale dipende da elementi monoculari di valutazione della profondità di campo e dalla disparità binoculare

Uno dei principali compiti del sistema visivo è quello di conferire alle immagini retiniche bidimensionali una valenza tridimensionale. Come viene ottenuta questa trasformazione? In base a quali parametri valutiamo la distanza che separa un oggetto dall'altro? In che modo riusciamo a stimare le dimensioni tridimensionali di un oggetto presente nel campo visivo? Gli studi psicofisici indicano che il passaggio dalla visione a due dimensioni a quella tridimensionale si basa su due tipi di elementi di valutazione: elementi monoculari relativi alla profondità di campo ed elementi stereoscopici basati sulla disparità binoculare.

Gli elementi monoculari sono in grado di creare il senso della profondità di campo per le lunghe distanze

Per distanze maggiori di 30 metri, le immagini retiniche dei due occhi sono praticamente identiche, di modo che, a una certa distanza, noi siamo essenzialmente monoculi. È possibile tuttavia rendersi conto delle distanze con un occhio solo utilizzando una serie di elementi monoculari di profondità di campo. Molti di questi elementi monoculari di profondità erano già noti agli artisti dell'antichità, furono riscoperti durante il Rinascimento e codificati da Leonardo da Vinci all'inizio del sedicesimo secolo.

1. *La familiarità con l'oggetto.* Per esempio, se già conosciamo all'incirca la taglia di una persona, possiamo valutare la sua distanza da noi (Figura 28.11A).
2. *L'interposizione.* Se l'immagine di un individuo è nascosta in parte da quella di un'altra persona, noi concludiamo che la persona che sta davanti sia la più vicina (Figura 28.11A).
3. *La prospettiva lineare.* Linee parallele, come quelle dei binari della ferrovia, appaiono convergenti con la distanza. La sensazione di distanza diviene sempre maggiore quanto maggiore è questa convergenza. Poiché noi sappiamo che le linee parallele in realtà non convergono, il sistema visivo interpreta la convergenza come elemento di valutazione della profondità di campo (Figura 28.11A).
4. *Le dimensioni degli oggetti.* Se due oggetti simili appaiono di dimensioni diverse, noi assumiamo che l'oggetto più piccolo sia il più distante (Figura 28.11A).
5. *La distribuzione delle ombre e dell'illuminazione.* La distribuzione della luce e delle zone d'ombra contribuisce a dare l'impressione della profondità. Per esempio, le macchie di colore più luminose tendono ad essere viste come più vicine. Questa distribuzione opportuna di luci ed ombre in pittura è detta *chiaroscuro.*
6. *Movimento* (o movimento monoculare) *di parallasse.* Quest'elemento monoculare, che è forse il più impor-

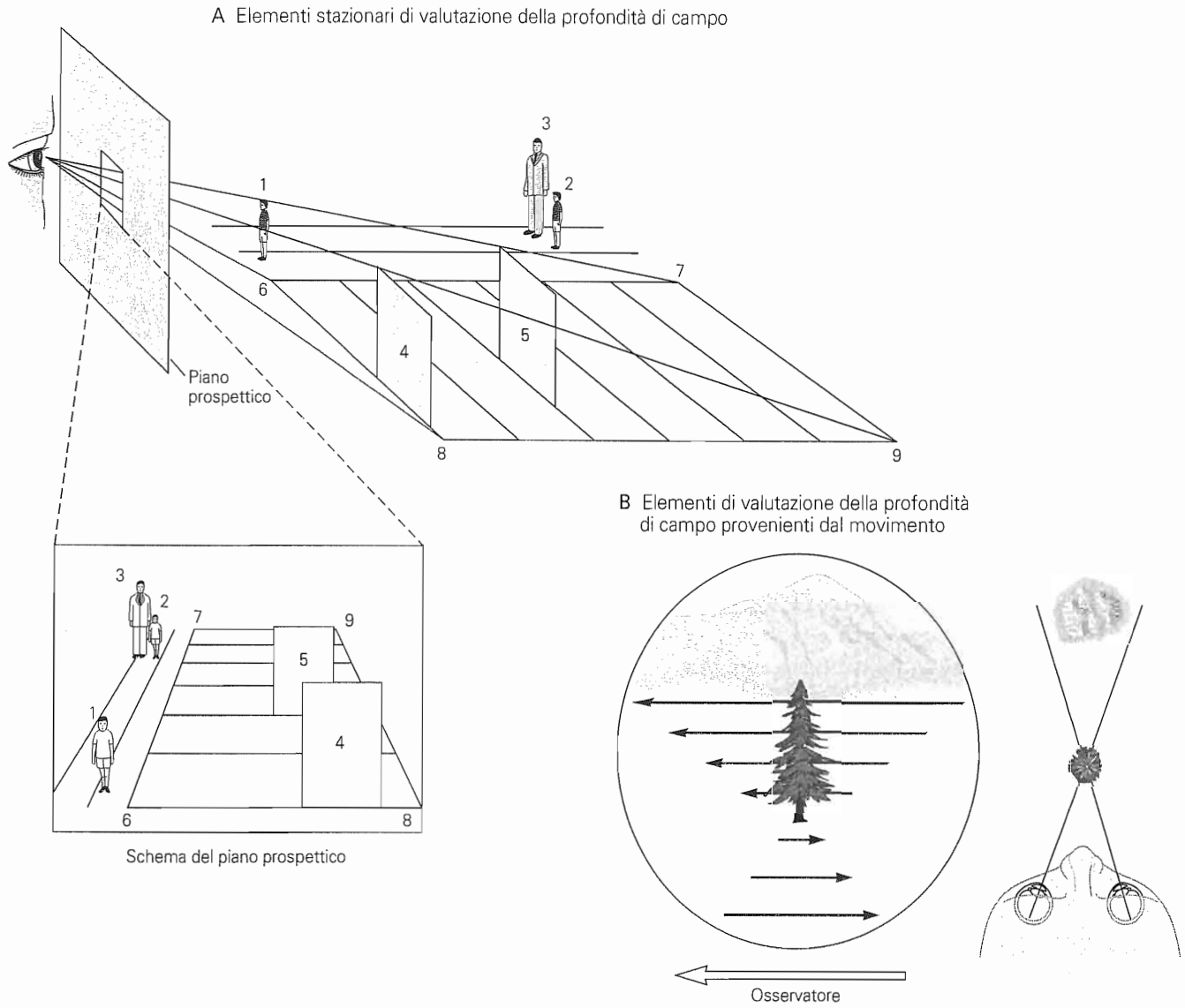


Figura 28.11 Alcuni elementi monoculari di valutazione della profondità di campo forniscono informazioni sulla distanza relativa fra gli oggetti e sono stati usati dai pittori, fin dal sedicesimo secolo, per dare l'effetto di prospettiva.
A. Il disegno in alto rappresenta la visione laterale di una scena. Se si disegna la scena su un piano prospettico di vetro interposto fra l'occhio e la scena stessa (disegno in basso), l'insieme delle linee bidimensionali che la scompongono mette in evidenza quali sono gli elementi necessari per fornire la percezione della profondità di campo. **Interposizione:** il fatto che il rettangolo 4 interrompa la sagoma di 5 indica quale sia l'oggetto più vicino a noi anche se non ci dà alcuna informazione sulla distanza che intercorre fra i due oggetti. **Prospettiva lineare:** sebbene le linee 6-7 e 8-9 siano in realtà parallele, nel piano prospettico esse convergono. **Prospettiva di dimensione:** siccome i due bambini hanno un aspetto simile, si assume che il ragazzo che appare più piccolo (2) sia più lontano di quello che appare più grande (1) nel piano prospettico. **Familiarità:** nel quadro, l'uomo (3) e il ragazzo più vicino hanno le stesse dimensioni. Poiché si sa che gli uomini sono più alti dei ragazzi, ne deduciamo, sulla base delle dimensioni delle due figure del quadro, che l'uomo è più lontano del ragazzo. Questo elemento di valutazione è tuttavia meno efficace degli altri. (Modificata, da Hochberg, 1968.)
B. Il movimento dell'osservatore o i movimenti laterali del capo e degli occhi forniscono elementi di valutazione del senso di profondità. Se l'osservatore si muove verso sinistra mentre guarda l'albero, gli oggetti più vicini rispetto all'albero si muovono verso destra; quelli più lontani si muovono verso sinistra. Il movimento globale del campo visivo che consegue al movimento dell'osservatore vien detto flusso ottico (v. Scheda 28.1). (Modificata, da Busettini e collaboratori, 1996.)

tante di tutti, non è di tipo statico e non ci proviene perciò dallo studio della pittura. Se muoviamo la testa o il corpo da una parte all'altra, le immagini proiettate dagli oggetti presenti nel campo visivo si muovono sulla retina. Gli oggetti più vicini ci appaiono muoversi più rapidamente e in senso inverso ai nostri movimenti mentre quelli più lontani si muovono più lentamente e nella stessa direzione dei nostri movimenti (Figura 28.11B).

Gli elementi stereoscopici creano il senso della profondità di campo per le brevi distanze

La percezione della profondità di campo per distanze inferiori a 30 metri, oltre che sugli elementi monoculari, si basa anche sulla visione stereoscopica. La visione stereoscopica è possibile in quanto i due occhi sono posti a una certa distanza nel piano orizzontale (nell'Uomo circa 6 cm) in modo che ciascun occhio vede il mondo

 ISBN 88-408-1256-3

esterno da una posizione leggermente diversa. Perciò, gli oggetti posti a distanze diverse producono immagini che differiscono alquanto da una retina all'altra. È facile assicurarsi di ciò: basta chiudere alternativamente gli occhi e si osserverà che mentre la visione passa da un occhio all'altro, gli oggetti vicini sembrano spostarsi lateralmente.

Per capire bene su cosa si basa la visione stereoscopica è necessario prender le mosse dalle dimensioni geometriche delle immagini che vanno a cadere sulla retina. Quando fissiamo un punto, l'immagine di quel punto va a cadere nel centro di ciascun occhio su punti corrispondenti delle due retine (Figura 28.12). Il punto focale vien detto *punto di fissazione*; il piano (verticale) dei punti nel quale giace il punto di fissazione è detto *piano di fissazione*. La distanza delle immagini dal punto centrale dei due occhi consente al sistema visivo di calcolare la distanza delle immagini rispetto al punto di fissazione. Qualsiasi punto di un oggetto che sia più vicino o più lontano del punto di fissazione proietterà la sua immagine a una certa distanza dal punto centrale della retina. Le parti di quell'oggetto più vicine a noi avranno sulle due retine proiezioni più distanti sul piano orizzontale. Le parti dell'oggetto che sono invece più lontane da noi avranno proiezioni sulle due retine più vicine.

Evidentemente questa differenza di posizione, detta anche *disparità binoculare*, dipende dalla distanza dell'oggetto dal piano di fissazione. Perciò, i punti di un oggetto tridimensionale che stanno appena al di fuori del piano di fissazione, stimolano punti diversi di ciascun occhio e sono proprio queste disparità multiple a fornire gli elementi necessari alla visione stereoscopica che ci dà la percezione della solidità degli oggetti.

È sorprendente come nessuno dei grandi studiosi di ottica del passato, da Euclide ad Archimede, Leonardo da Vinci, Newton o Goethe, abbia avuto nozione della visione stereoscopica, anche se ciascuno di loro avrebbe potuto scoprirla con i metodi allora disponibili. La visione stereoscopica non fu scoperta fino al 1838, quando il fisico Charles Wheatstone inventò lo stereoscopio. Si prendano due fotografie di una scena scattate a 60-65 mm di distanza l'una dall'altra, vale a dire scattate dal punto di osservazione di ciascuno dei due occhi, e le si montino sopra un supporto binoculare in modo tale che l'occhio destro veda soltanto l'immagine presa da una delle due posizioni e l'occhio sinistro solo l'altra immagine. Ebbene, le due fotografie, così osservate, producono la sensazione di una immagine tridimensionale.

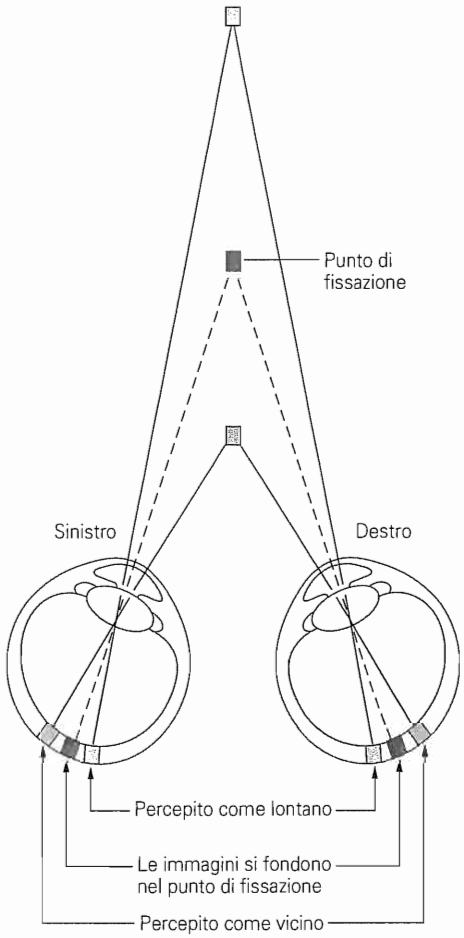


Figura 28.12 Quando fissiamo gli occhi su un punto, la convergenza degli occhi fa sì che il punto fissato (punto di fissazione) vada a cadere su zone identiche di entrambe le retine. I punti che stanno appena più vicini o appena più lontani da noi, rispetto al punto di fissazione, forniscono elementi per la valutazione della profondità del campo visivo. Questi punti producono un effetto di disparità binoculare stimolando parti leggermente diverse della retina di ciascun occhio. Quando la mancanza di corrispondenza giace esclusivamente sul piano orizzontale e non è superiore a 0,6 mm, ovvero a 2° di arco, la disparità viene percepita come un unico oggetto solido (tridimensionale).

La corteccia visiva primaria è la prima sede in cui le informazioni provenienti dai due occhi vengono analizzate congiuntamente

Come viene ottenuta la visione stereoscopica? Con ogni verosimiglianza il nostro sistema nervoso deve essere in grado di calcolare in qualche modo la disparità fra le immagini viste dai due occhi e di valutare la loro distanza in base a semplici considerazioni geometriche. Ma è necessario, anzitutto, che l'informazione che proviene dai due occhi confluisca a livello di un'unica struttura e la corteccia visiva primaria (V1) rappresenta la prima stazione del sistema visivo in cui i singoli neuroni ricevono afferenze dai due occhi (Capitolo 27). Tuttavia, la visione stereoscopica richiede anche che le afferenze che provengono dai due occhi siano leggermente *diverse;* in altri termini deve sussistere una disparità orizzontale fra le due immagini retiniche (Figura 28.13). L'importante osservazione che alcuni neuroni di V1 sono specificamente selettivi per la disparità orizzontale delle immagini fu fatta nel 1968 da Horace Barlow, Colin Blakemore, Peter Bishop e Jack Pettigrew. Questi AA. osservarono che fra i neuroni che rispondono a una sbarretta luminosa con un certo asse preferenziale di orientamento proveniente da singoli indirizzi del campo visivo, ve ne sono alcuni che rispondono meglio quando lo stimolo è situato davanti

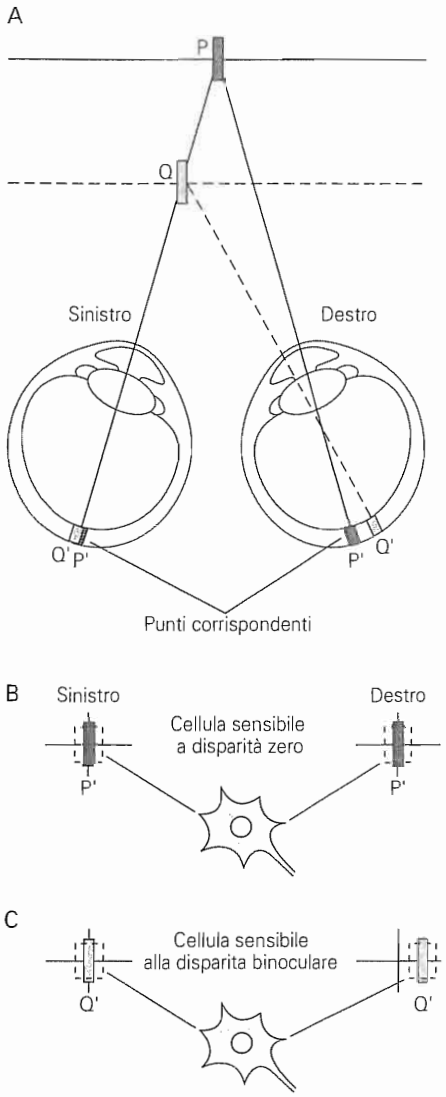


Figura 28.13 Basi nervose della visione stereoscopica (Modificata, da Ohzawa e collaboratori, 1996.)
A. Quando un soggetto guarda il punto P, l'immagine P' va a cadere su punti corrispondenti della retina di ciascun occhio. Le due immagini si sovrappongono esattamente ed hanno pertanto una disparità binoculare uguale a zero. Quando l'osservatore fissa lo sguardo su un punto Q, posto a sinistra e più vicino di P, l'immagine Q' va a cadere in un punto identico a P' nell'occhio sinistro, mentre nell'occhio destro è leggermente spostata lateralmente. Le due immagini presentano pertanto una disparità retinica.
B. Alcuni neuroni corticali che ricevono afferenze binoculari danno la massima risposta quando le afferenze dei due occhi hanno disparità retinica pari a zero, come in P'.
C. Altri neuroni corticali che ricevono afferenze binoculari danno risposte massimali quando le afferenze dei due occhi non vanno a cadere su punti corrispondenti delle due retine (Q'); il neurone qui illustrato è particolarmente sensibile agli stimoli vicini.

allo schermo (stimolo vicino), mentre ve ne sono altri che rispondono meglio quando lo stimolo è localizzato al di là dello schermo(stimolo lontano). Pertanto, nelle colonne di dominanza oculare di V1 deve esistere un ulteriore livello di organizzazione delle informazioni.

Le cellule sensibili alla disparità binoculare sono presenti in numerose aree corticali. Oltre alle cellule di V1, anche alcune cellule delle aree extrastriate V2 e V3 rispondono alla disparità, e molte cellule di MT selettive per la direzione del movimento rispondono meglio a stimoli localizzati a distanze particolari: o a livello del piano di fissazione o più vicino o più lontano di questo. In MST, che è la stazione corticale di analisi successiva ad MT nella via parietale, alcune cellule danno la loro miglior risposta a una combinazione di disparità binoculare e di direzione del movimento. Vale a dire che la direzione di moto preferita da queste cellule varia al variare della disparità dello stimolo. Per esempio, una cellula che risponde bene al movimento verso sinistra di uno stimolo lontano dovrebbe dare una risposta ottimale anche ad uno stimolo vicino che si muova verso destra. Pertanto, cellule come queste porterebbero informazioni che non riguardano soltanto la direzione del movimento, ma piuttosto la direzione del movimento a diversi livelli di profondità del campo (come nella Figura 28.11B).

Le ricerche sulle cellule della corteccia striata o delle cortecce extrastriate che rispondono selettivamente alla disparità binoculare consentono di classificare questi neuroni in diverse grandi categorie. Fra queste, vi sono cellule che sembrano essere sintonizzate per fornire la miglior risposta a stimoli che abbiano una particolare disparità, spesso nello stesso piano di fissazione. Altre cellule forniscono invece la miglior risposta a stimoli di disparità diversa localizzati o davanti al piano di fissazione (cellule "vicine") o al di là del piano di fissazione (cellule "lontane") (Figura 28.14).

Così come le informazioni relative al movimento analizzate in MT vengono usate sia per guidare i movimenti che per la percezione del movimento, le cellule sensibili alla disparità presenti in zone diverse della corteccia visiva usano le informazioni relative alla disparità per scopi diversi. Uno di questi scopi è la percezione del senso di profondità che abbiamo appena preso in considerazione. Un altro scopo è quello di sintonizzare gli occhi in modo da mettere a fuoco una particolare profondità di campo. Gli occhi possono venir fatti ruotare insieme, l'uno verso l'altro (convergenza), in modo da mettere a fuoco oggetti vicini, oppure fatti ruotare verso l'esterno (divergenza), in modo da mettere a fuoco oggetti più distanti. La capacità di focalizzare gli occhi su un bersaglio si sviluppa nei primi mesi di vita e la disparità delle informazioni binoculari può svolgere un ruolo chiave nello stabilire l'allineamento degli occhi.

Gli esperimenti fatti con stereogrammi di punti disposti a caso dimostrano che la stereopsi è una facoltà visiva separata dalla percezione delle forme

È necessario, anzitutto, che un oggetto venga riconosciuto, prima che le strutture cerebrali possano confrontare i punti corrispondenti dell'oggetto che cadono nei due occhi? Fino al 1960 si pensava generalmente che le cose fossero così e perciò la visione stereoscopica veniva considerata come uno degli stadi finali dell'elaborazione visiva.

 ISBN 88-408-1256-3

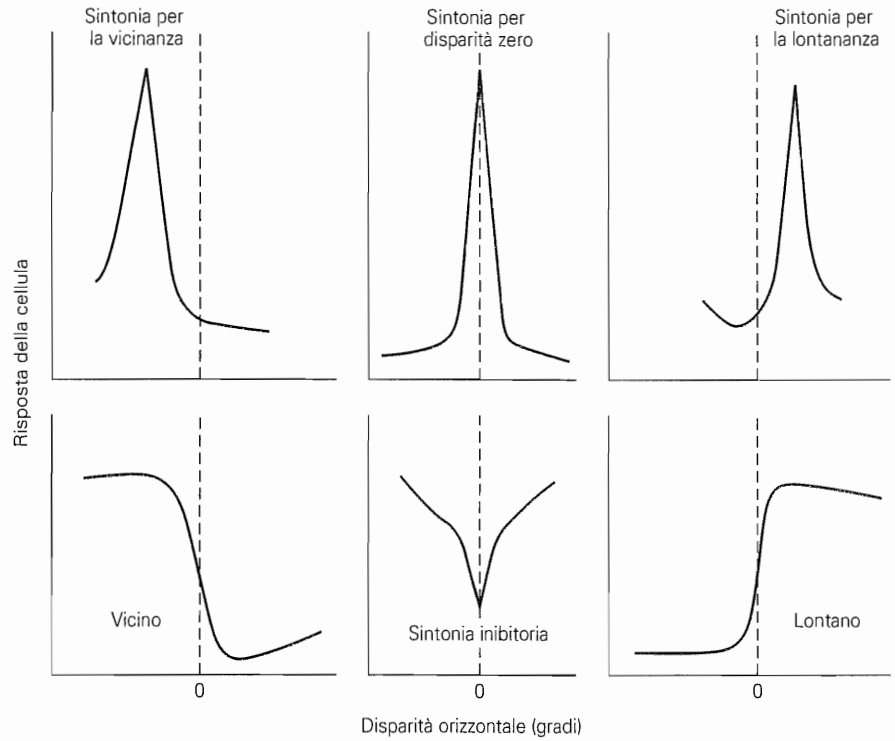


Figura 28.14 Nelle aree visive della Scimmia sono presenti neuroni sensibili a tipi diversi di disparità retinica. Le curve illustrate in figura mostrano le risposte di sei neuroni alla presentazione di sbarrette luminose di orientamento ottimale, che si muovevano nella direzione preferita da ciascun neurone attraverso i rispettivi campi recettivi con disparità orizzontali diverse. Neuroni che posseggono profili diversi di disparità retinica sono stati osservati in molte aree della corteccia visiva della Scimmia. Le cellule sintonizzate a disparità 0 sono più comuni nelle aree V1 e V2, soprattutto nella zona di rappresentazione della fovea, mentre le cellule più sensibili agli oggetti "vicini" o "lontani" rispetto al punto di fissazione sono più frequenti in MST. (Da Poggio, 1995.)

Nel 1960 Bela Julesz dimostrò che questo modo di vedere era errato e fornì le prove che la fusione stereoscopica delle immagini e la percezione del senso della profondità non richiedono il riconoscimento monoculare delle forme. L'unico elemento necessario per la visione stereoscopica è la disparità retinica.

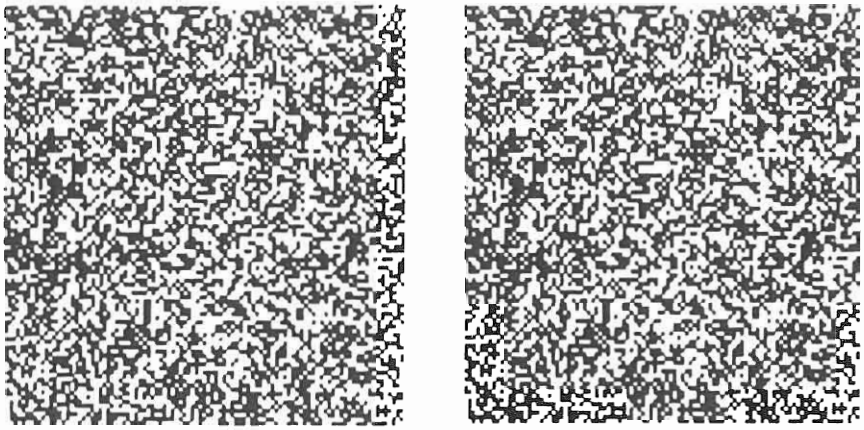
Per dimostrare ciò, Julesz impiegò una struttura composta di punti disposti a caso in mezzo alla quale alcuni dei punti erano distribuiti in modo da formare un quadrato. Julesz usava due copie di questa struttura, ma in una delle due copie il quadrato aveva una posizione un po' diversa da quella dell'altra copia. Il quadrato di punti, interno alla struttura, diviene visibile soltanto quando due copie identiche della struttura vengono viste in uno stereoscopio. Se si sposta il quadrato di una delle due copie in modo che i due quadrati si avvicinino, esso appare, in visione binoculare, come se stesse davanti al resto della struttura. Se il quadrato viene invece spostato in direzione opposta, esso sembra star dietro al resto della struttura (Figura 28.15). Ciascuna struttura, vista isolatamente, non permette di scorgere alcun elemento particolare. Il quadrato che sta in mezzo alla figura si mette in rilievo soltanto in visione stereoscopica. Con questo metodo Julesz dimostrò che l'Uomo è in grado di rilevare l'esistenza di forme esclusivamente in base ad elementi di disparità binoculare.

Ci si deve domandare ora se fra i neuroni della corteccia visiva selettivi per la disparità retinica ne esistano alcuni che rispondono a stereogrammi che non contengono alcun elemento di profondità al di fuori della disparità retinica. Per rispondere a questo interrogativo, Gian Poggio localizzò dapprima cellule che rispondevano a una sbarretta luminosa. Poi sostituì la sbarretta con uno stereogramma formato da una nuvola di punti a caso. Molte delle cellule che rispondevano a una figura definita rispondevano anche allo stereogramma di punti a caso.

Il riconoscimento degli oggetti dipende dalla via ventrale che va a terminare nella corteccia inferotemporale

La via corticale ventrale si estende da V1 a V2 e V4 raggiungendo infine la corteccia inferotemporale. Abbiamo già sottolineato il fatto che V2 è suddivisa in subregioni che vengono denominate strisce spesse, strisce sottili e strisce pallide e che sia le strisce sottili che quelle pallide proiettano a V4. Come abbiamo già avuto occasione di sottolineare, la via ventrale sembra connessa all'analisi delle forme e dei colori. Nei prossimi paragrafi concentreremo la nostra attenzione sull'analisi delle forme che si svolge in V2, in V4 e nella corteccia inferotemporale.

A



B

1	0	1	0	1	0	0	1	0	1
1	0	0	1	0	1	0	1	0	0
0	0	1	1	0	1	1	0	1	0
0	1	0	W	A	A	B	B	0	1
1	1	1	Z	B	A	B	A	0	1
0	0	1	Z	A	A	B	A	1	0
1	1	1	W	B	B	A	B	0	1
1	0	0	1	1	0	1	1	0	1
1	1	0	0	1	1	0	1	1	1
0	1	0	0	0	1	1	1	1	0

1	0	1	0	1	0	0	1	0	1
1	0	0	1	0	1	0	1	0	0
0	0	1	1	0	1	1	0	1	0
0	1	0	A	A	B	B	Z	0	1
1	1	1	B	A	B	A	W	0	1
0	0	1	A	A	B	A	W	1	0
1	1	1	B	B	A	B	Z	0	1
1	0	0	1	1	0	1	1	0	1
1	1	0	0	1	1	0	1	1	1
0	1	0	0	0	1	1	1	1	0

C_1 C_2

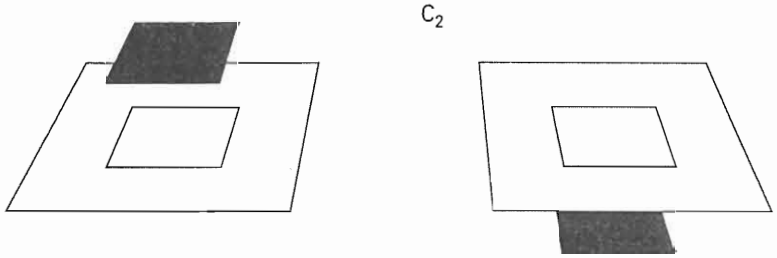


Figura 28.15 La visione stereoscopica non dipende dalla percezione delle forme. A. In entrambe queste copie di una identica struttura composta da punti disposti a caso, esiste un quadrato che non è visibile osservando isolatamente ciascuna delle due immagini. Il quadrato si riesce a vedere soltanto se le due immagini vengono viste in uno stereoscopio o allenando gli occhi a focalizzare un punto situato fuori dal piano dell'immagine. B. I quadrati presenti nelle due strutture composte da punti disposti a caso sono localizzati in posizioni diverse. Il quadrato diviene visibile solo per via della disparità binoculare delle due strutture di punti e non perché uno degli occhi riconosce la forma del quadrato. C. Nello stereoscopio, le immagini di punti a caso vengono viste attraverso una apertura rettangolare. Se le immagini vengono spostate in modo che i quadrati di destra e di sinistra si avvicinino (1), il quadrato viene visto davanti allo sfondo. Se le immagini vengono spostate in modo che i due quadrati si allontanino (2), il quadrato sembra stare dietro lo sfondo. (Modificata, da Julesz, 1971.)

Le cellule di V2 rispondono sia a sagome reali che a sagome illusorie

Le cellule di V2, analogamente a quelle di V1, sono sensibili all'orientamento, al colore e alla disparità retinica degli stimoli visivi e proseguono l'analisi delle sagome degli oggetti già iniziata in V1. Le proprietà di risposta di queste cellule ai margini degli stimoli visivi sono state studiate in esperimenti nei quali veniva saggiata la loro sensibilità verso contorni virtuali del tipo di quelli che abbiamo già preso in esame nel Capitolo 25. Molte cellule di V2 rispondono alla presentazione di contorni virtuali allo stesso modo con cui rispondono ai contorni reali (Figura 28.16). Poche cellule di V1, al contrario, rispondono agli stessi contorni illusori (anche se altri esperimenti hanno dimostrato che anche le cellule di V1 hanno una limitata capacità di risposta verso contorni virtuali semplici). Questi risultati tendono a far pensare che l'analisi dei contorni che si svolge in V2 sia più sofisticata di quella che abbiamo visto in V1 e forniscono una prova ulteriore del fatto che in ciascuna delle due vie visive l'analisi che viene condotta nelle successive stazioni ha caratteri sempre più complessi.

Le cellule di V4 rispondono alle forme

Le prime osservazioni fatte sulle cellule di V4 avevano messo in evidenza la loro sensibilità verso i colori e si riteneva, all'inizio, che esse fossero appunto interamente dedicate alla visione dei colori. Molte di queste cellule, tuttavia, sono anche sensibili all'orientamento di sbarrette luminose e sono più sensibili agli stimoli ricchi di particolari diversi che non a stimoli più uniformi. Perciò, alcune delle cellule di V4 sono sensibili a combinazioni di forme e colori.

Ci si è domandato allora se l'ablazione di V4, nella Scimmia, alteri maggiormente le risposte alle forme o ai colori. Le ricerche svolte in questa direzione hanno dimostrato che l'ablazione di V4 altera significativamente la

 ISBN 88-408-1256-3

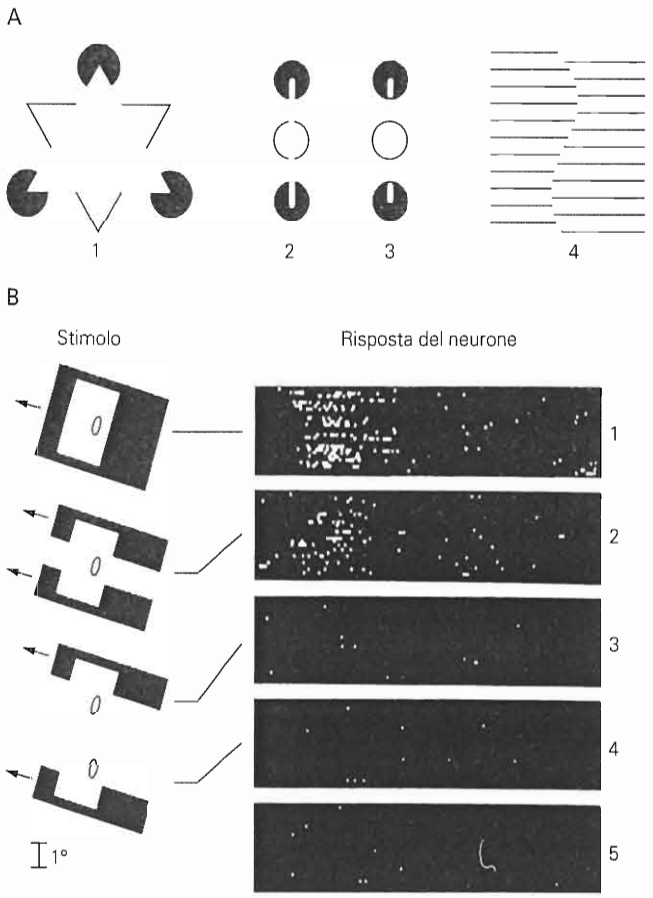


Figura 28.16 Margini illusori che vengono impiegati nello studio dei livelli superiori di analisi dell'informazione da parte dei neuroni di V2 della Scimmia.
A. Esempi di margini illusori. 1. È possibile scorgere chiaramente l'immagine di un triangolo anche se nella figura i suoi lati non sono definiti da alcun contorno continuo. 2. È visibile una sbarretta verticale nonostante che, anche in questo, caso i margini della figura siano inesistenti. 3. Bastano piccole modificazioni perché la percezione della sbarretta che si osserva in 2 scompaia. 4. Il contorno rotondeggiante della figura non è rappresentato da nessuna linea o da nessun margine. (Da Von der Heydt e collaboratori, 1984.)
B. Neurone di V2 che risponde a contorni illusori. Nei disegni posti a sinistra della figura, il campo recettivo della cellula è rappresentato da un'ellisse. 1. La cellula risponde a una sbarretta luminosa che si muove attraverso il suo campo recettivo. Ogni punto del tracciato a destra indica un potenziale d'azione e le linee successive indicano la risposta della cellula al movimento successivo della sbarretta. 2. Il neurone risponde anche quando un margine illusorio attraversa il suo campo recettivo. 3, 4. Quando solo la metà dello stimolo interessa il campo recettivo della cellula, la risposta si riduce al livello dell'attività spontanea (5). Modificata, da Von der Heydt e collaboratori, 1984.)

capacità degli animali di distinguere forme e strutture, mentre la capacità di discriminare colori di tinta e saturazione diversa viene interessata solo marginalmente. In altri esperimenti si è osservato che l'ablazione di V4 riduce la capacità degli animali di fare discriminazioni complesse di colori, come, per esempio, la capacità di identificare i colori in differenti condizioni di illuminazione ambientale (*costanza dei colori*).

Nell'Uomo sono stati osservati pazienti che avevano perduto la visione dei colori (acromatopsia) dopo lesioni discrete della corteccia occipitale. Dopo presentazione di stimoli colorati, le scansioni TEP dei soggetti normali mettono in evidenza un aumento di attività nel giro linguale e nel giro fusiforme (v. Figura 28.5). I deficit che si osservano nei pazienti affetti da acromatopsia sono, tuttavia, piuttosto diversi da quelli presenti nella Scimmia dopo lesione di V4. Nell'Uomo la capacità di distinguere le tinte va perduta mentre è conservata la discriminazione delle forme e della struttura delle immagini; al contrario, nella Scimmia la discriminazione delle tinte è solo minimamente alterata mentre la capacità di distinguere le sagome degli stimoli visivi appare fortemente diminuita. Sembra pertanto piuttosto improbabile che l'area identificata nel cervello umano sia paragonabile direttamente alla regione V4 della Scimmia. Sembra, piuttosto, che l'area cerebrale identificata nell'Uomo comprenda anche una zona più estesa assimilabile alla corteccia inferotemporale che prenderemo ora in esame.

Il riconoscimento delle facce e di altre forme complesse ha luogo nella corteccia inferotemporale

L'Uomo è in grado di riconoscere e ricordare una varietà pressoché infinita di forme, indipendentemente dalle dimensioni e dalla posizione che esse assumono sulla retina. Sia le osservazioni cliniche sull'Uomo che le ricerche sperimentali nella Scimmia inducono a pensare che il riconoscimento delle forme abbia luogo nella corteccia inferotemporale.

Le proprietà di risposta delle cellule della corteccia inferotemporale sono esattamente quelle che ci si dovrebbe aspettare da una area corticale che presieda a stadi avanzati di riconoscimento delle forme. Per esempio, il campo recettivo di quasi tutte le cellule di quest'area comprende la regione foveale, dove hanno luogo le discriminazioni visive più fini. A differenza della corteccia striata e della maggior parte di quelle extrastriate, le cellule dell'area inferotemporale non posseggono una organizzazione retinotopica e i campi recettivi sono molto estesi e coprono una zona che può comprendere anche l'intero campo visivo (entrambi gli emicampi visivi). Campi recettivi così estesi potrebbero essere in relazione con la *invarianza da posizione*, vale a dire con la proprietà di riconoscere le stesse caratteristiche visive indipendentemente dalla loro localizzazione nel campo visivo. Per esempio, anche movimenti oculari molto limitati potrebbero spostare il margine di uno stimolo dal campo recettivo di un neurone di V1 a quello di un altro. Al contrario, un simile movimento sposterà semplicemente quel margine mantenendolo, tuttavia, all'interno del campo recettivo di uno stesso neurone della corteccia inferotemporale. I campi recettivi molto estesi di molte regioni corticali extrastriate, ivi compresi quelli della corteccia inferotemporale, possono perciò rivestire grande importanza per ciò che riguarda la capacità di riconoscere lo stesso oggetto indipendentemente dalla sua localizzazione.

Le afferenze più cospicue della corteccia inferotemporale provengono da V4, e non deve sorprendere pertanto

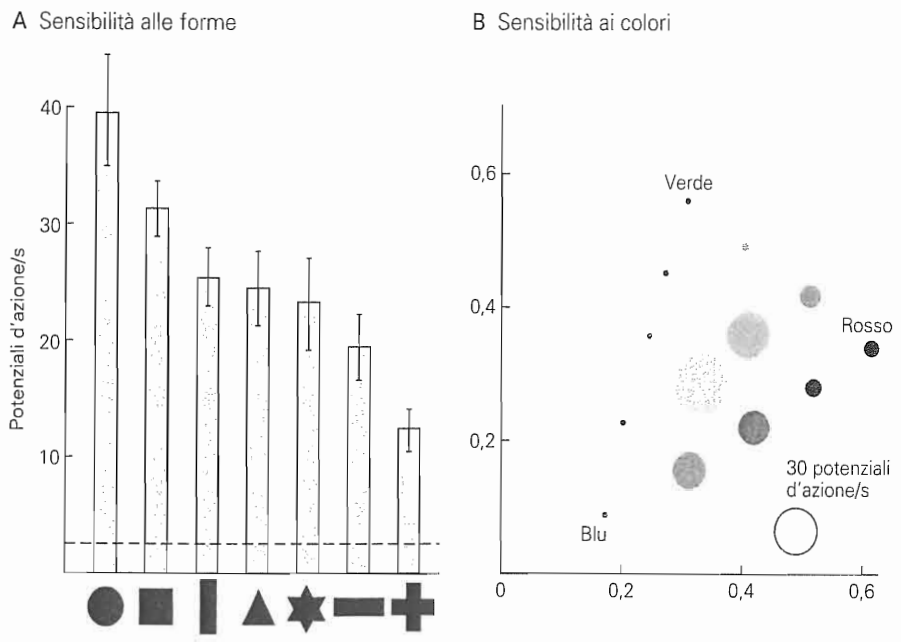


Figura 28.17. Molti neuroni della corteccia inferotemporale rispondono sia alle forme che ai colori.
A. Risposte medie di un neurone a stimoli di forma diversa. L'altezza di ogni istogramma indica la frequenza media di risposta del neurone durante la presentazione dello stimolo. La linea tratteggiata indica il livello della frequenza basale di scarica.
B. Risposte dello stesso neurone a stimoli colorati. Le frequenze di scarica sono indicate dalle dimensioni di ogni cerchio. Il cerchio vuoto rappresenta una scarica di 30 potenziali d'azione al secondo. Le risposte sono proiettate su una mappa colorata dove è rappresentata, come riferimento, la posizione del blu, del verde e del rosso. Gli assi rappresentano la quantità relativa dei colori primari. (Modificata, da Komatsu e Ideura, 1993.)

di osservarvi analogie con il tipo di analisi svolta appunto da V4. La corteccia inferotemporale sembra comprendere ulteriori suddivisioni funzionali e, analogamente a V4, sembra possedere afferenze specifiche per ciascuna di queste suddivisioni. Sempre analogamente a V4, anche le cellule della corteccia inferotemporale sono sensibili sia alle forme che al colore. Molte cellule della corteccia inferotemporale rispondono a un assortimento di forme e colori, anche se l'efficacia di tali risposte è variabile in funzione di diverse combinazioni di forme e colori (Figura 28.17). Altre cellule, al contrario, rispondono soltanto alle forme o ai colori.

Appare di grande interesse l'osservazione che alcune cellule della corteccia inferotemporale rispondono soltanto ad alcuni stimoli specifici complessi come la mano o le facce. Per le cellule che rispondono alla mano, le singole dita costituiscono uno stimolo visivo particolarmente importante; le cellule non rispondono se gli spazi interdigitali vengono colmati, mentre la mano *in toto*, in ogni suo orientamento, evoca la stessa risposta. Per alcuni neuroni selettivi per i volti lo stimolo più efficace è la visione frontale del volto stesso, mentre per altri lo è la vista di profilo. Inoltre, mentre alcuni neuroni rispondono in maniera specifica ai lineamenti del volto, altri rispondono preferenzialmente alle espressioni del viso. Sebbene il numero delle cellule della corteccia inferotemporale che rispondono alla vista delle mani o dei volti sia relativamente piccolo, la loro presenza, insieme all'osservazione che le lesioni di questa regione determinano la comparsa di deficit specifici nel riconoscimento delle facce (Capitolo 25), indica che la funzione della corteccia inferotemporale è connessa al riconoscimento dei volti.

Uno dei problemi più importanti per la comprensione dei meccanismi cerebrali d'analisi degli stimoli complessi è quello di capire fin dove la risposta delle singole cellule è legata ad ogni singolo componente dello stimolo complesso. Alcuni elementi fondamentali dei lineamenti di una faccia sono sufficienti ad evocare la risposta di alcuni neuroni della corteccia inferotemporale. Per esempio, invece di una intera faccia, anche solo due punti e una linea, localizzati in posizioni opportune, possono essere in grado di attivare la cellula (Figura 28.18). Altri esperimenti inducono a pensare che alcune cellule rispondano a certe dimensioni della faccia (come la distanza fra gli occhi) ed altre ancora alla familiarità delle fisionomie. Vi sono anche le prove che le cellule che rispondono a caratteristiche analoghe siano organizzate in colonne.

Il processo dell'attenzione visiva facilita la coordinazione fra le diverse vie deputate alla visione

Quando si afferma che le capacità del sistema visivo sono piuttosto limitate si intende dire che ad ogni istante solo una parte delle infinite informazioni di uno scenario visivo che vanno a cadere sulla retina possono venir analizzate. Di conseguenza, solo alcune informazioni vengono usate a scopi percettivi o per generare movimenti mentre un'altra parte va perduta o viene scartata. Tale filtro selettivo delle informazioni visive viene ottenuto per mezzo dell'attenzione visiva. Come si può evincere da quanto ora diremo e da quanto abbiamo già sottolineato in capitoli precedenti, la comprensione dei meccanismi nervosi che stanno alla base dell'attenzione e dell'autocoscienza rappresenta uno dei principali problemi percettivi non ancora risolti. È quindi legittimo domandarsi se sia davvero possibile arrivare alla comprensione di questi meccanismi e del loro contributo al comportamento. Per ora proviamo a esaminare il modo con cui l'attenzione modifica l'elaborazione delle informazioni visive.

Questo filone di ricerche ebbe inizio verso il 1970 con l'analisi, nel primate sveglio, delle risposte dei neuroni del collicolo superiore, della corteccia striata (V1) e della cor-

 ISBN 88-408-1256-3

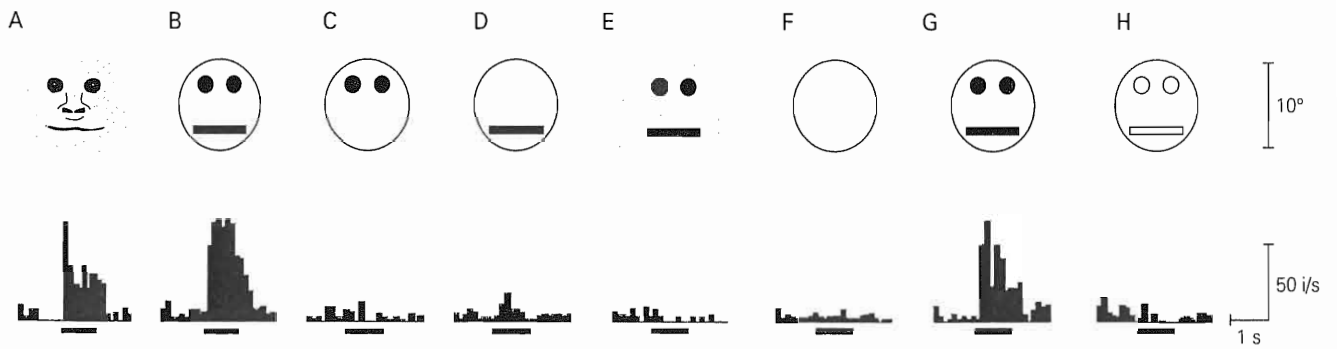


Figura 28.18 Risposta di un neurone della corteccia inferotemporale a stimoli complessi. La cellula risponde energicamente alla presentazione di un pupazzo che rappresenta una faccia di scimmia (A). I lineamenti importanti nel determinismo della risposta sono rappresentati da due macchie scure e da una sbarretta nera orizzontale, disposte all'interno di un disco grigio (B). L'insieme della sbarretta, delle macchie e della sagoma circolare sono essenziali, come è possibile vedere dalle risposte della cellula a immagini in cui manca l'uno o l'altro di questi particolari (C, D, E, F). Il contrasto fra l'interno e l'esterno del contorno circolare non è importante (G). Tuttavia, le macchie e la sbarretta devono essere più scure dello sfondo interno del disco (H). (i = potenziali d'azione). (Modificata, da Kobatake e Tanaka, 1984.)

teccia parietale posteriore durante l'esecuzione di compiti di attenzione spaziale (v. Figura 20.15). Michael Goldberg e Robert Wurtz esaminarono le risposte cellulari a una macchia di luce in due diverse condizioni: (1) quando l'animale aveva lo sguardo rivolto altrove e non badava alla localizzazione della macchia e (2) quando l'animale doveva fissare lo sguardo sulla macchia, facendo un movimento saccadico in direzione della macchia stessa. Quando l'animale fissava la macchia, le cellule del collicolo superiore rispondevano assai vivacemente, mentre le risposte delle cellule di V1 variavano molto meno. Tuttavia, l'aumento della frequenza di scarica non sembrava dipendere dalla pura attenzione selettiva ma era connesso piuttosto con l'inizio del movimento oculare. Al contrario, nella corteccia parietale posteriore, che le osservazioni cliniche hanno dimostrato esser implicata nei processi di attenzione visiva, l'aumento dell'attività dei neuroni si manifestava prima del movimento oculare e si accentuava quando l'animale compiva un movimento saccadico o un movimento di prensione verso l'oggetto (Scheda 28.2).

Gli effetti dell'attenzione sulle cellule di V4 e della corteccia inferotemporale sono stati studiati da Robert Desimone e collaboratori, mediante esperimenti nel corso dei quali ad una Scimmia venivano presentati due stimoli visivi compresi entrambi nel campo recettivo di uno stesso neurone. I risultati indicavano che l'attività del neurone poteva essere elevata od assente a seconda che il compito richiesto all'animale fosse quello di rivolgere la propria attenzione ad uno degli stimoli oppure di ignorare entrambi. Nel corso dell'esperimento lo stimolo presentato rimaneva sempre lo stesso mentre l'unica variabile era l'attenzione che l'animale gli rivolgeva.

Poiché l'attenzione verso uno stimolo altro non è che la scelta di uno stimolo fra i tanti che vengono presentati, è ragionevole aspettarsi che l'attività neuronale debba aumentare mano a mano che aumenta il numero degli stimoli che possono esser oggetto dell'attenzione stessa. In un esperimento, la scimmia doveva focalizzare la propria attenzione verso uno stimolo particolare, fra sei od otto stimoli identici presentati. La risposta di un terzo dei neuroni di V4 si modificava quando l'attenzione dell'animale passava da un oggetto all'altro. In ogni caso, l'attività dei neuroni non variava di molto quando l'animale doveva scegliere soltanto fra due oggetti identici, mentre, quando il numero degli oggetti presenti nel campo recettivo tendeva ad aumentare, aumentava anche la risposta dei neuroni di V1 e V2, che sono le stazioni iniziali dell'elaborazione visiva. Ciò dimostra che l'effetto dell'attenzione diviene tanto più evidente quanto maggiore è il numero delle scelte possibili fra gli oggetti presentati.

Variazioni dell'attività cellulare si osservano anche quando l'attenzione deve focalizzarsi su un oggetto particolare e non su una localizzazione particolare dell'oggetto. In un gruppo di esperimenti, la scimmia doveva scegliere un particolare oggetto campione o un oggetto campione di colore o forma particolare e doveva poi scegliere una replica corrispondente da un gruppo di oggetti che gli venivano presentati simultaneamente o in successione. La presentazione della replica aveva un effetto molto maggiore, sulla frequenza di scarica del neurone, di quello esercitato dallo stimolo campione. In uno di questi esperimenti si è osservato anche che le cellule di V4 rispondevano molto più efficacemente se il colore della replica, corrispondeva a quello dell'oggetto campione (Figura 28.19). Mentre l'animale è alla ricerca dello stimolo replica, l'attività dei neuroni della via ventrale e della corteccia inferotemporale aumenta. Nella via dorsale l'attività delle cellule dell'area 7A, di MST e di MT si modifica in particolar modo se i diversi stimoli cadono nel campo recettivo di una stessa cellula.

Il problema del collegamento nel sistema visivo

Abbiamo visto come le informazioni relative al movimento, al senso della profondità, alle forme ed ai colori vengano elaborate in aree visive diverse ed organizzate in almeno due vie corticali distinte. Ci si è domandato, allora, in

Scheda 28.2

Corteccia parietale e movimento

La via visiva dorsale arriva fino alla corteccia parietale posteriore, che viene considerata la sede della rappresentazione del mondo esterno e della pianificazione del movimento, come indicano le osservazioni cliniche condotte su pazienti portatori di lesioni parietali. Le più recenti ricerche sull'attività dei neuroni della corteccia parietale nella Scimmia hanno tuttavia permesso di distinguere l'esistenza di numerose aree funzionalmente distinte e che possono render ragione della molteplicità dei deficit che si osservano in seguito a lesioni della corteccia parietale. Nella maggior parte di queste aree cerebrali, l'attività nervosa è in rapporto con la transizione fra elaborazione percettiva e genesi del movimento.

I neuroni di una di queste aree, l'area intraparietale laterale, scaricano in rapporto a movimenti oculari saccadici (Capitolo 39). Questi neuroni scaricano in risposta ad uno stimolo visivo prima che l'animale dia inizio ad un movimento saccadico verso quello stimolo e la loro attività aumenta proprio prima dell'inizio del movimento saccadico stesso, indicando in tal modo che essa è sia in rapporto con l'afferenza visiva che con l'uscita cerebrale motoria. Il tipo di attività neuronale che persiste nell'intervallo di tempo che intercorre fra l'evento sensoriale e l'attività motoria dipende dalle condizioni in cui il movimento saccadico si svolge; per esempio, l'attività è diversa se il movimento saccadico è indirizzato verso uno stimolo visivo presente nel campo visivo o verso una localizzazione dello spazio dove uno stimolo visivo preesisteva e che viene ora tenuta a mente dall'animale. Di conseguenza, sebbene l'attività di questi neuroni sia strettamente legata alla fase di transizione fra percezione visiva e movimento, non è tuttavia in rapporto esclusivamente all'una o all'altro.

È chiaro, altresì, che questi neuroni ricevono anche afferenze più complesse di quelle puramente sensitive o motorie. Molti neuroni rispondono in maniera diversa allo stesso stimolo visivo a seconda della localizzazione spaziale verso la quale sono rivolti gli occhi e il capo. Ciò implica che questi neuroni ricevono sia afferenze riguardanti lo stimolo visivo che afferenze in rapporto con la posizione degli occhi. Queste cellule potrebbero perciò essere in rapporto con lo spostamento del sistema di riferimento secondo il quale viene analizzata l'informazione visiva (centrato sull'occhio o sul capo o sul corpo; v. Scheda 25.1); si noti, a questo proposito, che tale spostamento è assolutamente necessario per controllare movimenti come quelli della prensione. Abbiamo perciò molte ragioni per ritenere che i neuroni parietali siano deputati a mettere l'informazione visiva al servizio del sistema motorio ed a compensare le interferenze che il movimento arreca alla visione.

che modo una serie di analisi indipendenti sia in grado di fornire una percezione unica e coerente del mondo esterno. Quando vediamo una palla rossa, le sensazioni relative al colore (rosso), alla forma (rotonda) e alla solidità dell'oggetto (una palla) si fondono in una percezione unica. Potremmo, allo stesso modo, combinare la sensazione di rosso con quella di una scatola quadrata, con quella di un recipiente o di una camicia. Il numero delle combinazioni possibili delle diverse proprietà e dei diversi oggetti è talmente grande che rende del tutto improbabile che per ogni particolare combinazione di proprietà e per ogni tipo di oggetto esista una cellula apposita adibita ad individuarne le caratteristiche individuali.

Come abbiamo visto in questo capitolo, la maggior parte delle prove sperimentali sono invece in favore dell'esistenza di un processo costruttivo in grazia del quale le immagini complesse vengono ricostruite progressivamente dall'elaborazione individuale di stazioni nervose di carattere sempre più elevato. Esiste, tuttavia, una "via finale comune" a livello della quale tutti i singoli elementi di una costruzione percettiva complessa vadano a confluire? Ovvero, le diverse vie afferenti posseggono meccanismi di interazione reciproca tali da produrre costruzioni percettive coerenti? Non esiste ancora alcuna risposta certa a questo *problema del collegamento*, vale a dire al problema di come da un'analisi delle informazioni svolta in modo indipendente da diverse aree corticali possa emergere un'esperienza conscia coerente ed univoca.

Come abbiamo visto nel Capitolo 25, Anne Treisman e Bela Julesz, in maniera indipendente, hanno dimostrato che il processo associativo mediante il quale le diverse proprietà di un oggetto confluiscono insieme a formare una percezione coerente richiede l'attenzione. Questi AA. hanno ipotizzato che, nel corso di uno stadio percettivo preattenzionale, le diverse proprietà di un oggetto vengano codificate in mappe di caratteristiche differenti, e che l'attenzione riesca poi a selezionare alcune caratteristiche particolari di queste mappe ed a collegarle insieme (come è stato illustrato nella Figura 25.15).

Una teoria correlata a questa è stata recentemente proposta da John Reynolds e Robert Desimone. Questi AA. basano la loro ipotesi su due osservazioni sperimentali che abbiamo già preso in esame in questo capitolo. Innanzitutto, i campi recettivi dei neuroni diventano progressivamente più grandi mano a mano che si sale nella scala gerarchica delle vie visive corticali; secondariamente, il fatto di prestare attenzione ad uno dei diversi stimoli che cadono in questi estesi campi recettivi accentua la risposta del neurone verso quello stimolo. Reynolds e Desimone ritengono che l'attenzione agisca in modo da aumentare il vantaggio competitivo dello stimolo cui si presta attenzione, in modo da restringere la dimensione efficace del campo visivo alla regione dove è localizzato lo stimolo stesso. A questo punto, nel campo recettivo non vi saranno più molti stimoli dotati di caratteristiche differenti, come il colore e la forma ma, funzionalmente, sarà presente un solo stimo-

 ISBN 88-408-1256-3

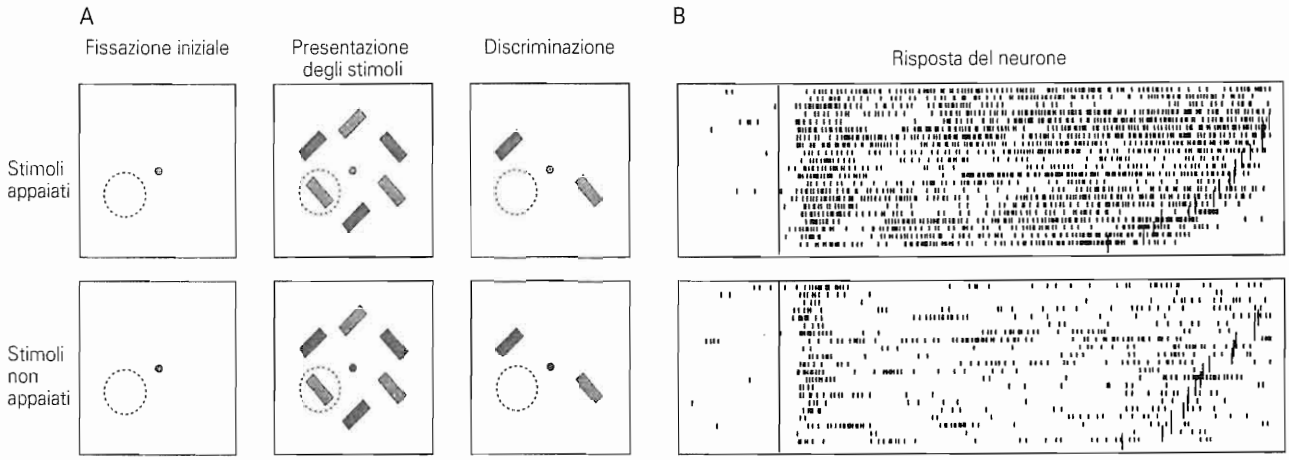


Figura 28.19. La risposta dei neuroni di V4 a uno stimolo efficace è modificata dall'attenzione selettiva.
A. Si addestrava una scimmia a spostare la propria attenzione da un gruppo di stimoli ad un altro. All'inizio di ogni prova (**fissazione iniziale**) la scimmia doveva fissare lo sguardo su un punto presente sullo schermo (il puntino all'interno del quadrato). A questo punto dell'esperimento si localizzava la posizione del campo recettivo di una cellula di V4 (**circolo tratteggiato**). In ciascuna prova il punto di fissazione poteva essere rosso (**riga superiore**) o verde (**riga inferiore**). A questo punto, all'animale venivano presentati sei stimoli diversi, uno dei quali localizzato all'interno del campo recettivo della cellula (**presentazione degli stimoli**). La scimmia sapeva, per via del precedente addestramento, che doveva distinguere soltanto stimoli dello stesso colore del punto di fissazione (i tre stimoli rossi presenti nello schema della riga superiore o i tre stimoli verdi dello schema della riga inferiore). Nell'esperimento si assume che questa condizione richieda all'animale di prestare attenzione ai tre stimoli in questione. Se uno degli stimoli è nel campo recettivo della cellula, come nella prova in cui gli stimoli sono appaiati (riga superiore), con ogni probabilità la scimmia presterà attenzione allo stimolo presente nel campo recettivo. Se invece gli stimoli dello stesso colore del punto di fissazione sono localizzati al di fuori del campo recettivo della cellula, come nelle prove della riga inferiore in cui gli stimoli non sono appaiati, la scimmia presterà attenzione agli stimoli localizzati fuori del campo recettivo della cellula. Venivano confrontate le risposte del neurone di V4 nelle prove in cui gli stimoli erano appaiati con quelle in cui gli stimoli non erano appaiati. Si noti che lo stimolo che cade nel campo recettivo della cellula è identico nelle due serie di esperimenti, solo il suo significato per l'animale è cambiato. Nell'ultima fase di ogni prova (**discriminazione**) sono visibili solo due stimoli e l'animale, per ottenere la ricompensa, doveva indicare se lo stimolo appaiato era spostato a destra o a sinistra.
B. La risposta di un neurone di V4 allo stesso stimolo visivo è aumentata se esso è localizzato nel campo recettivo della cellula, come nelle prove a stimoli appaiati (tracciati superiori), rispetto alle prove a stimoli non appaiati (tracciati inferiori). Ogni linea rappresenta una prova e ogni punto indica la scarica di un potenziale d'azione da parte del neurone. I tratti verticali indicano la risposta comportamentale del neurone. Le prove in cui gli stimoli erano appaiati o non appaiati sono rappresentate separatamente ma, nel corso dell'esperimento, esse venivano alternate. (Da Motter, 1994.)

lo. E poiché nelle dimensioni efficaci del campo recettivo ora non v'è che un solo stimolo, tutte le sue caratteristiche risulteranno saldamente collegate insieme.

Un altro modo di affrontare il problema del collegamento è stato messo in luce da Charles Gray e Wolfang Singer e da Reinhold Eckhorn e collaboratori. Questi AA. hanno osservato che, quando un oggetto attiva una popolazione di neuroni della corteccia visiva, tutti i neuroni tendono ad entrare in oscillazione e a scaricare all'unisono. Viene ipotizzato che queste oscillazioni siano indicative di un sincronismo fra le cellule e che tale sincronia di scarica sia in grado di collegare insieme l'attività delle cellule che rispondono ai diversi attributi di un medesimo oggetto. Perché il collegamento possa estendersi ai diversi attributi visivi dello stesso oggetto (colore, forma, movimento) la sincronizzazione della scarica neuronale dovrebbe, secondo questa interpretazione, estendersi a neuroni localizzati in aree corticali diverse.

Lance Optican, Barry Richmond e collaboratori hanno invece proposto una soluzione del tutto diversa del problema del collegamento. Questi AA. hanno osservato che la quantità di informazioni che viene trasportata dai neuroni della via ventrale, che va dal corpo genicolato laterale alla corteccia inferotemporale, risulta molto maggiore se si prendono in esame le differenze di frequenza di scarica che si succedono nel tempo nei diversi neuroni. In altre parole, invece di prendere in considerazione il numero totale dei potenziali d'azione scaricati da un neurone in un certo intervallo di tempo, questi AA. misurarono la distribuzione dei potenziali, istante per istante, nell'intervallo di tempo considerato e osservarono che la presentazione dei diversi attributi di uno stimolo (p. es., forma, contrasto, colore) tendeva a riflettersi in un diverso tipo di frequenza di scarica da parte di ciascuna cellula. Viene ipotizzato, su questa base, che in ogni cellula ciascun tipo di scarica rappresenti l'informazione relativa a un singolo attributo visivo, in modo che il problema di un collegamento fra diverse cellule, ciascuna delle quali rappresenterebbe un particolare attributo, viene immediatamente meno. Tutte le cellule delle diverse aree conterrebbero quindi alcune informazioni relative a un certo numero di attributi, anche se ciascuna cellula potrebbe contenere comparativamente più o meno informazioni relative a ciascun attributo, a seconda della cellula presa in esame.

In conclusione, sebbene siano state proposte diverse soluzioni del problema del collegamento, esso resta, a tutt'oggi, il principale nodo insoluto sulla strada che porta alla comprensione della percezione su basi neurobiologiche.

Una visione d'insieme

Analogamente a quanto abbiamo visto a proposito del sistema somatosensitivo, anche il sistema visivo comprende diverse vie disposte in parallelo e non una sola via seriale. Le vie M e P vanno dalla retina, attraverso gli strati parvicellulari e magnocellulare del corpo genicolato laterale, allo strato IVC della corteccia visiva primaria (V1) e si suddividono quindi in due vie parallele che occupano una parte consistente della corteccia cerebrale. La via dorsale da V1 raggiunge la corteccia parietale posteriore passando attraverso le aree MT ed MST. La via ventrale, sempre da V1, arriva a V4 e raggiunge infine la corteccia inferotemporale. Nella via dorsale sembrano prevalenti le afferenze della via M, mentre la via ventrale dipende sia dalle afferenze M che da quelle P.

Come abbiamo già visto a proposito delle submodalità somatosensitive, numerose osservazioni sembrano portare alla conclusione che le diverse vie visive svolgono funzioni distinte. Fra queste osservazioni vanno citate le connessioni anatomiche fra le due vie, le differenze dell'attività neuronale, i deficit comportamentali che si osservano, sia nell'Uomo che nella Scimmia, dopo lesione delle stazioni d'arrivo delle due vie e, infine, il tipo di attività corticale che i metodi di visualizzazione cerebrale *in vivo* mettono in evidenza nell'Uomo nel corso dell'esecuzione di compiti in grado di attivare in maniera differenziale le due diverse vie. Una veduta corrente su queste differenze è che la via dorsale, o posteriore, svolga la funzione di determinare dove un oggetto sia, mentre la via ventrale, o inferotemporale, sia piuttosto deputata al riconoscimento di cosa sia un oggetto. Un altro modo di vedere queste differenze può riassumersi nell'affermazione che la funzione della via dorsale prelude all'azione, mentre quella della via ventrale genera una percezione. Tutti, in ogni caso concordano con il fatto che la funzione delle due vie è diversa.

Abbiamo soffermato la nostra attenzione sui meccanismi neuronali che mediano le informazioni relative al movimento e al senso della profondità nella via dorsale-parietale posteriore e sulla percezione delle forme che viene invece elaborata dalla via ventrale-inferotemporale. Entrambe queste vie comprendono livelli gerarchicamente successivi di analisi mediante i quali l'informazione visiva viene progressivamente affinata. Per esempio, i neuroni di MT rispondono al movimento globale di stimoli strutturati, mentre le cellule di V1 rispondono soltanto al movimento di singoli elementi che compongono la struttura; i neuroni della corteccia inferotemporale sono sensibili a determinate forme, quale che sia la loro localizzazione nel campo visivo, mentre le cellule semplici di V1 rispondono soltanto a linee presenti in una certa posizione del campo visivo. Inoltre, le risposte cellulari lungo le due vie tendono a diventare sempre più dipendenti dalle caratteristiche dello stimolo alle quali si rivolge l'attenzione. Nel corso di una ricerca visiva il semplice ricordo di un oggetto può risultare molto più efficace sulla risposta dei neuroni di V4 e della corteccia inferotemporale che non la sua reale presenza nel campo visivo.

Anche se le analisi del movimento, del senso di profondità e delle forme sono state considerate separatamente, in quanto legate a diverse vie disposte in parallelo, queste stesse vie potrebbero non essere mutuamente esclusive. Alcuni tipi di analisi richiedono infatti l'attività di entrambe le vie. Per esempio, è possibile avere una percezione delle forme anche quando l'unico stimolo visivo disponibile è rappresentato dal movimento coerente di un componente dello scenario visivo (che è considerato come una prerogativa esclusiva della via parietale). Analogamente, alcune cellule di MT rispondono al movimento di un margine definito da un puro contrasto di colore (proprietà che dovrebbe appartenere soltanto alla via inferotemporale). Pertanto, sia dal punto di vista percettivo che dal punto di vista fisiologico fra la via parietale posteriore e quella inferotemporale deve aver luogo uno scambio di informazioni, come suggerisce anche l'esistenza di connessioni anatomiche fra le due vie.

Le ricerche svolte a tutt'oggi sulle analisi iniziali che hanno luogo nelle vie M e P e sulle più fini elaborazioni che avvengono successivamente lungo la via dorsale-parietale posteriore e ventrale-inferotemporale ci hanno permesso di conoscere, per grandi linee, i passaggi mediante i quali il cervello riesce a ricostruire immagini visive complesse a partire dalle semplici macchie di luce o di ombra che cadono sulla retina. Ciò che sappiamo si limita, tuttavia, ai lineamenti generali. Molte sono le aree corticali che devono ancora venir esplorate e solo ora cominciamo a capire quali sono i procedimenti più importanti dell'elaborazione visiva.

Robert H. Wurtz
Eric R. Kandel

LETTURE SCELTE

Andersen RA, Snyder LH, Bradley DC, Xing J. 1997. Multiple representations of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movement. Ann Rev Neurosci 20:303–330.

Felleman DJ, Van Essen DC. 1991. Distributed hierarchical processing in primate cerebral cortex. Cereb Cortex 1:1–47.

Ferrera VP, Nealey TA, Maunsell JH. 1994. Responses in macaque visual area V4 following inactivation of the parvocellular and magnocellular LGN pathways. J Neurosci 14:2080–2088.

Hubel DH. 1988. *Eye, Brain, and Vision.* New York: Scientific American Library.

Julesz B. 1971. *Foundations of Cyclopean Perception.* Chicago: University of Chicago Press.

Livingstone MS, Hubel DH. 1987. Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form, color, movement, and depth. J Neurosci 7:3416–3468.

Maunsell JH, Newsome WT. 1987. Visual processing in monkey extrastriate cortex. Annu Rev Neurosci 10:363–401.

ISBN 88-408-1256-3

Merigan WH, Maunsell JH. 1993. How parallel are the primate visual pathways? Annu Rev Neurosci 16:369–402.
Miyashita Y. 1993. Inferior temporal cortex: where visual perception meets memory. Annu Rev Neurosci 16:245–263.
Poggio GF. 1995. Mechanisms of stereopsis in monkey visual cortex. Cereb Cortex 3:193–204.
Salzman CD, Britten KH, Newsome WT. 1990. Cortical microstimulation influences perceptual judgements of motion direction. Nature 346:174–177.
Singer W, Gray CM. 1995. Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. Annu Rev Neurosci 18:555–586.
Stoner GR, Albright TD. 1993. Image segmentation cues in motion processing: implications for modularity in vision. J Cogn Neurosci 5:129–149.
Tanaka K. 1996. Inferotemporal cortex and object vision. Annu Rev Neurosci 19:109–139.

BIBLIOGRAFIA

Albright TD, Desimone R, Gross CG. 1984. Columnar organization of directionally selective cells in visual area MT of the macaque. J Neurophysiol 51:16–31.
Baizer JS, Ungerleider LG, Desimone R. 1991. Organization of visual inputs to the inferior temporal and posterior parietal cortex in macaques. J Neurosci 11:168–190.
Baker CL, Hess RF, Zihl J. 1991. Residual motion perception in a "motion-blind" patient, assessed with limited-lifetime random dot stimuli. J Neurosci 11:454–461.
Barlow HB, Blakemore C, Pettigrew JD. 1967. The neural mechanism of binocular depth discrimination. J Physiol (Lond) 193:327–342.
Brewster D. 1856. *The Stereoscope, Its History, Theory and Construction*. London: John Murray.
Bishop PO, Pettigrew JD. 1986. Neural mechanisms of binocular vision. Vision Res 26:1587–1600.
Britten KH, Shadlen MN, Newsome WT, Movshon JA. 1992. The analysis of visual motion: a comparison of neuronal and psychophysical performance. J Neurosci 12:4745–4765.
Busettini C, Masson GS, Miles FA. 1996. A role for stereoscopic depth cues in the rapid visual stabilization of the eyes. Nature 380:342–345.
Desimone R, Wessinger M, Thomas L, Schneider W. 1990. Attentional control of visual perception: cortical and subcortical mechanisms. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 55:963–971.
DeYoe EA, Felleman DJ, Van Essen DC, McClendon E. 1994. Multiple processing streams in occipitotemporal visual cortex. Nature 371:151–154.
Duffy CJ, Wurtz RH. 1995. Response of monkey MST neurons to optic flow stimuli with shifted centers of motion. J Neurosci 15:5192–5208.
Duhamel J-R, Colby CL, Golberg ME. 1992. The updating of the represention of visual space in parietal cortex by intended eye movements. Science 255:90–92.
Dürsteler MR, Wurtz RH, Newsome WT. 1987. Directional pursuit deficit following lesions of the foveal representation within the superior temporal sulcus of the macaque monkey. J Neurophysiol 57:1262–1287.
Eckhorn R, Bauer R, Jordan W, Brosch M, Kruse W, Munk M, Reitboeck HJ. 1988. Coherent oscillations: a mechanism for feature linking in the visual cortex. Biol Cybern 60:121–130.
Escher MC. 1971. *The Graphic Work of M. C. Escher*. New rev. and exp. ed. New York: Ballantine Books.
Fox JC, Holmes G. 1926. Optic nystagmus and its value in the localization of cerebral lesions. Brain 49:333–371.
Gibson JJ. 1950. *The Perception of the Visual World*. Boston: Houghton Mifflin.
Graziano M, Andersen R, Snowden R. 1994. Tuning of MST neurons to spiral motions. J Neurosci 14:54–56.
Haenny PE, Maunsell JH, Schiller PH. 1988. State dependent activity in monkey visual cortex II. Retinal and extraretinal factors in V4. Exp Brain Res 69:245–259.
Hasselmo ME, Rolls ET, Baylis GC. 1989. The role of expression and identity in face-selective response of neurons in the temporal visual cortex of the monkey. Behav Brain Res 32:203–218.
Heywood CA, Cowey A, Newcombe F. 1994. On the role of parvocellular (P) and magnocellular (M) pathways in cerebral achromatopsia. Brain 117:245–254.
Heywood CA, Gadotti A, Cowey A. 1992. Cortical area V4 and its role in the perception of color. J Neurosci 12:4056–4065.
Hochberg JE. 1978. *Perception*, 2nd ed. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall.
Horton JC. 1984. Cytochrome oxidase patches: a new cytoarchitectonic feature of monkey visual cortex. Philos Trans R Soc Lond B 304:199–253.
Julesz B. 1986. Stereoscopic vision. Vision Res 26:1601–1612.
Kobatake E, Tanaka K. 1994. Neuronal selectivities to complex object features in the ventral visual pathway of the macaque cerebral cortex. J Neurophys 71:856–867.
Komatsu H, Ideura Y. 1993. Relationships between color, shape, and pattern selectivities of neurons in the inferior temporal cortex of the monkey. J Neurophysiol 70:677–694.
Lueschow A, Miller EK, Desimone R. 1994. Inferior temporal mechanisms for invariant object recognition. Cereb Cortex 4:523–531.
Malpeli JG, Schiller PH, Colby CL. 1981. Response properties of single cells in monkey striate cortex during reversible inactivation of individual lateral geniculate laminae. J Neurophysiol 46:1102–1119.
Maunsell JH, Nealey TA, DePriest DD. 1990. Magnocellular and parvocellular contributions to responses in the middle temporal visual area (MT) of the macaque monkey. J Neurosci 10:3323–3334.
Maunsell JH, Sclar G, Nealey TA, DePriest DD. 1991. Extraretinal representations in area V4 in the macaque monkey. Vis Neurosci 7:561–573.
McClurkin JW, Zarbock JA, Optican LM. 1994. Temporal codes for colors, patterns, and memories. In: A Peters, KS Rockland (eds). *Cerebral Cortex*. Vol. 10, *Primary Visual Cortex in Primates*, pp. 443–467. New York: Plenum.
Moran J, Desimone R. 1985. Selective attention gates visual processing in the extra striate cortex. Science 229:782–784.
Morrow MJ, Sharpe JA. 1993. Retinotopic and directional deficits of smooth pursuit initiation after posterior cerebral hemispheric lesions. Neurology 43:595–603.
Motter BC. 1993. Focal attention produces spatially selective processing in visual cortical areas V1, V2, and V4 in the presence of competing stimuli. J Neurophys 70:909–919.

Motter BC. 1994. Neural correlates of attentive selection for color or luminance in extrastriate area V4. J Neurosci 14:2178–2189.

Movshon JA. 1990. Visual processing of moving images. In: H Barlow, C Blakemore, M Weston-Smith (eds). *Images and Understanding: Thoughts About Images; Ideas About Understanding*, pp. 122–137. New York: Cambridge Univ. Press.

Movshon JA, Adelson EH, Gizzi MS, Newsome WT. 1985. The analysis of moving visual patterns. In: C Chagas, R Gattass, C Gross (eds). *Pattern Recognition Mechanisms*, pp. 117–151. New York: Springer-Verlag.

Nealey TA, Maunsell JH. 1994. Magnocellular and parvocellular contributions to the responses of neurons in macaque striate cortex. J Neurosci 14:2069–2079.

Newsome WT, Pare EB. 1988. A selective impairment of motion perception following lesions of the middle temporal visual area (MT). J Neurosci 8:2201–2211.

Ohzawa I, DeAngelis GC, Freeman RD. 1996. Encoding of binocular disparity by simple cells in the cat's visual cortex. J Neurophysiol 75:1779–1805.

Optican LM, Richmond BJ. 1987. Temporal encoding of two-dimensional patterns by single units in primate inferior temporal cortex. III. Information theoretic analysis. J Neurophysiol 57:162–178.

Perrett DI, Mistlin AJ, Chitty AJ. 1987. Visual neurones responsive to faces. Trends Neurosci 10:358–364.

Poggio GF. 1989. Neural responses serving stereopsis in the visual cortex of the alert macaque monkey: position-disparity and image-correlation. In: JS Lund (ed). *Sensory Processing in the Mammalian Brain: Neural Substrates and Experimental Strategies*, pp. 226–241. New York: Oxford Univ. Press.

Reynolds JH, Desimone R. 1999. The role of neural mechanisms of attention in solving the binding problem. Neuron: In press.

Roy J-P, Komatsu H, Wurtz RH. 1992. Disparity sensitivity of neurons in monkey extrastriate area MST. J Neurosci 12:2478–2492.

Salzman CD, Murasugi CM, Britten KH, Newsome WT. 1992. Microstimulation in visual area MT: effects on direction discrimination performance. J Neurosci 12:2331–2355.

Salzman CD, Newsome WT. 1994. Neural mechanisms for forming a perceptual decision. Science 264:231–237.

Tootell RB, Hamilton SL. 1989. Functional anatomy of the second visual area (V2) in the macaque. J Neurosci 9:2620–2644.

Treisman A. 1986. Features and objects in visual processing. Sci Am 255(5):114B–125.

Treue S, Maunsell JH. 1996. Attentional modulation of visual motion processing in cortical areas MT and MST. Nature 382:539–541.

Ullman S. 1986. Artificial intelligence and the brain: computational studies of the visual system. Annu Rev Neurosci 9:1–26.

Von der Heydt R, Peterhans E. 1989. Mechanisms of contour perception in monkey visual cortex. I. Lines of pattern discontinuity. J Neurosci 9:1731–1748.

Von der Heydt R, Peterhans E, Baumgartner G. 1984. Illusory contours and cortical neuron responses. Science 224:1260–1262.

Wong-Riley MTT, Carrol EW. 1984. Quantitative light and electron microscopic analysis of cytochrome oxidase-rich zones in VII prestriate cortex of the squirrel monkey. J Comp Neurol 222:18–37.

Wurtz RH, Goldberg ME, Robinson DL. 1982. Brain mechanisms of visual attention. Sci Am 246(6):124–135.

Yoshioka AT, Levitt JB, Lund JS. 1994. Independence and merger of thalamocortical channels within macaque monkey primary visual cortex: anatomy of interlaminar projections. Vis Neurosci 11:467–489.

Zeki SM. 1976. The functional organization of projections from striate to prestriate visual cortex in the rhesus monkey. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 40:591–600.

Zeki S, Shipp S. 1988. The functional logic of cortical connections. Nature 355:311–317.

Zeki S, Watson JD, Lueck CJ, Friston KJ, Kennard C, Frackowiak RS. 1991. A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex. J Neurosci 11:641–649.

Zihl J, von Cramon D, Mai N, Schmid C. 1991. Disturbance of movement vision after bilateral posterior brain damage. Further evidence and follow-up observations. Brain 114:2235–2252.

29 La visione dei colori

- **La visione dei colori mette in evidenza le proprietà delle superfici**
- **Per distinguere i colori sono necessari almeno due tipi di fotorecettori dotati di diversa sensibilità spettrale**
- **Nella retina umana sono presenti tre sistemi di coni sensibili a parti diverse dello spettro visibile**
- **Nelle vie visive, i segnali provenienti dai coni vengono trasformati fin dai primi stadi di analisi**
- **Nella corteccia visiva primaria ha luogo una nuova trasformazione dei segnali relativi ai colori**
  - Nella corteccia sono presenti più di tre canali cromatici diversi
  - Nella corteccia visiva primaria non vi sono neuroni sensibili ad un colore particolare
- **I segnali relativi ai colori sono convogliati alla corteccia temporale**
- **La cecità per i colori può essere congenita o acquisita**
  - Esistono diverse forme di anomalie congenite
  - I disturbi acquisiti insorgono in conseguenza di malattie o di lesioni
- **Una visione d'insieme**

La visione dei colori costituisce un arricchimento delle nostre esperienze visive e ci consente di distinguere oggetti e strutture che non potremmo vedere altrimenti. Per renderci conto di ciò basta confrontare una fotografia a colori con una fotografia in bianco e nero della stessa scena (Figura 29.1). In una scena in bianco e nero, i particolari sono rappresentati dalle differenze di luminosità. Non è difficile, in realtà, distinguere i particolari ma viene a mancare la ricchezza delle sfumature che caratterizza un'immagine a colori.

La visione dei colori aggiunge qualcosa di particolare e di importante alla semplice percezione della luminosità che abbiamo preso in esame nei Capitoli 26 e 27. Ciò nonostante, la visione dei colori, in sé, è un assai povero sostituto della visione della luminosità. Possiamo renderci conto di ciò guardando una figura nella quale siano state eliminate le variazioni di luminosità e siano rimaste soltanto le variazioni di colore (Figura 29.1C). In una tale figura, i diversi oggetti si distinguono a mala pena e la sua struttura generale diviene confusa. Perché le differenze di colore possano risaltare è necessario poter disporre di informazioni circa le variazioni di luminosità, e per apprezzare la visione dei colori è necessario avere preliminarmente una precisa percezione dei diversi oggetti.

I colori costituiscono un'esperienza soggettiva legata alla composizione spettrale della luce che colpisce l'occhio. La luce visibile all'occhio umano occupa una piccola parte dello spettro elettromagnetico e copre le lunghezze d'onda che vanno da 400 a 700 nm. (L'occhio è molto più sensibile alla parte centrale di questo ambito che non ai suoi valori estremi e, pertanto, le lunghezze d'onda molto corte o molto lunghe ci appaiono confuse). La luce di ogni singola lunghezza d'onda ha un colore caratteristico (Figura 29.2); le miscele di luce di lunghezza d'onda diversa danno origine a una vasta gamma di colori. Per esempio, il color porpora è il risultato di una miscela di lunghezze d'onda corte e lunghe; il bianco è una miscela di tutte le lunghezze d'onda visibili.

Tuttavia, il colore degli oggetti non dipende in maniera assoluta dalla composizione spettrale della luce che colpisce la retina. Anche il contesto della scena è importante, in modo che l'aspetto di un oggetto può cambiare semplicemente per via del cambiamento della composizione spettrale dello sfondo contro il quale esso viene visto. La Figura 29.3 è una dimostrazione di ciò. Nel contempo, un oggetto può conservare il proprio colore a dispetto di notevoli variazioni della composizione della luce che esso riflette. Per esempio, un limone ci sembra giallo sia quando vien visto alla luce del sole (che è bianca) che sotto una luce emessa da una lampada a filamento di tungsteno (che è rossastra) o da una luce fluorescente (che è bluastra).

In questo capitolo descriveremo dapprima come la luce viene riflessa dalle superfici e in che modo il sistema visivo analizza la composizione spettrale della luce usan-

Figura 29.1 La visione dei colori arricchisce la percezione visiva ma, da sola, è scarsamente utile per l'identificazione dei particolari spaziali. (Per concessione di K.R. Gegenfurtner.)
A. Una immagine a colori normale contiene informazioni relative sia alle variazioni di luminosità che alle variazioni dei colori.
B. Le immagini acromatiche registrano le variazioni di luminosità presenti nella scena e si formano ponderando l'energia della luce riflessa dalla sensibilità globale dell'occhio verso lo spettro visibile. In questi tipi di immagini i particolari spaziali si distinguono facilmente.
C. Le immagini puramente cromatiche non contengono informazioni sulle variazioni della luminosità della scena ma soltanto informazioni relative alle tinte ed alla saturazione. È difficile distinguere i particolari spaziali.

do tre sistemi diversi di coni. Esamineremo quindi come il sistema nervoso elabora queste informazioni nella retina e nella corteccia visiva.

La visione dei colori mette in evidenza le proprietà delle superfici

La maggior parte dei colori che vediamo proviene dalla luce riflessa dalla superficie degli oggetti. Le superfici riflettono la luce in modi diversi; per esempio, la buccia brillante di una mela contiene un pigmento che le conferisce le sue tipiche tinte rosse e verdi. La mela riflette anche altre caratteristiche luminose che dipendono dalla luce che la illumina. Queste caratteristiche, o *riflessi speculari*, dipendono anche dall'uniformità della superficie, e sebbene siano tipiche di certi oggetti, in generale, hanno caratteri meno peculiari di quanto lo sia la luce riflessa dai pigmenti della superficie. Prenderemo qui in esame soltanto quest'ultimo tipo di luce riflessa.

Le superfici differiscono anche per la *proporzione* della luce incidente che esse riflettono (le superfici scure riflettono meno luce di quelle chiare) e per la *composizione spettrale* della luce che riflettono. Queste proprietà vengono descritte come *funzione di riflettanza*, che specifica la percentuale della luce incidente che la superficie riflette per ogni lunghezza d'onda (Figura 29.4). La funzione di riflettanza è un attributo costante e caratteristico, essa non cambia con la composizione spettrale né con l'intensità della luce incidente e costituisce una caratteristica fisica di ogni oggetto. Per poter distinguere in modo sicuro le superfici, il sistema visivo deve poter distinguere la loro funzione di riflettanza.

Come vedremo, non è un compito facile quello di distinguere la funzione di riflettanza ed esso può divenire potenzialmente assai complicato per via delle condizioni generali nelle quali vediamo gli oggetti. Le informazioni disponibili circa la funzione di riflettanza sono contenute nella distribuzione spettrale della luce che viene riflessa dalle superfici, ma tale distribuzione dipende sia dalla funzione di riflettanza delle superfici che dalla distribuzione spettrale dell'energia contenuta nella luce che illumina le superfici stesse. La Figura 29.5 illustra quanto complicato possa diventare questo problema. In ogni modo, il sistema visivo è in grado di gestire così bene questo problema che spesso non ci rendiamo conto delle notevoli variazioni della composizione della luce che viene riflessa da un oggetto in condizioni diverse di illuminazione e il colore degli oggetti ci sembra sempre lo stesso.

Per distinguere i colori sono necessari almeno due tipi di fotorecettori dotati di diversa sensibilità spettrale

La visione dei colori dipende dai fotorecettori del sistema dei coni. Ogni cono contiene un pigmento fotosensibile che, analogamente alla rodopsina dei bastoncelli, è composto dalla proteina opsina e dall'11-*cis* retinale.

L'assorbimento della luce determina l'isomerizzazione della parte di retinale che assorbe la luce, dalla struttura 11-*cis* a quella tutto-*trans* (v. Capitolo 26). Questo processo si risolve, in ultima analisi, nell'iperpolarizzazione della membrana del fotorecettore. L'assorbimento di un fotone fornisce sempre la stessa risposta, indipendentemente dalla lunghezza d'onda del fotone, e pertanto i singoli coni non sono in grado di fornire alcuna informazione circa la lunghezza d'onda di uno stimolo luminoso. I coni,

 ISBN 88-408-1256-3

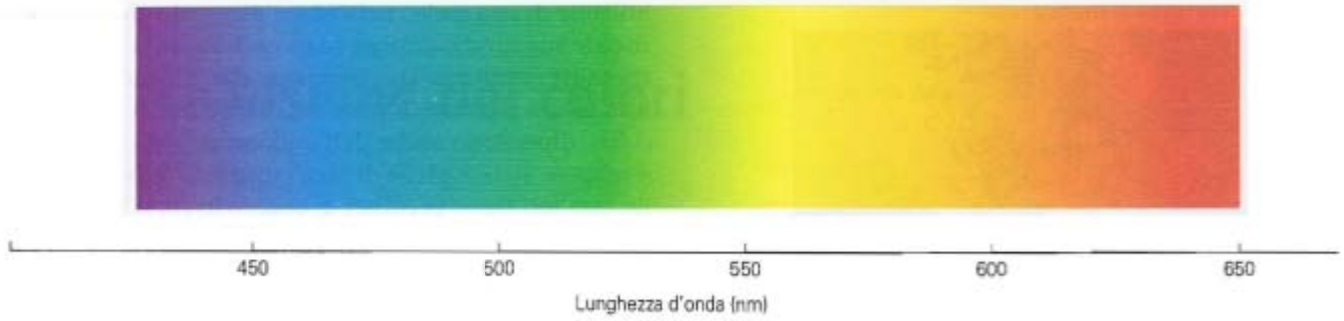


Figura 29.2 Lo spettro visibile. Costituisce una piccola parte dello spettro elettromagnetico e riguarda le lunghezze d'onda comprese fra i 400 e i 700 nm. Le luci di lunghezza d'onda diversa sono di colori caratteristici. La luce di bande ristrette di lunghezze d'onda vien detta *monocromatica*. Le luci monocromatiche si riscontrano raramente in natura.

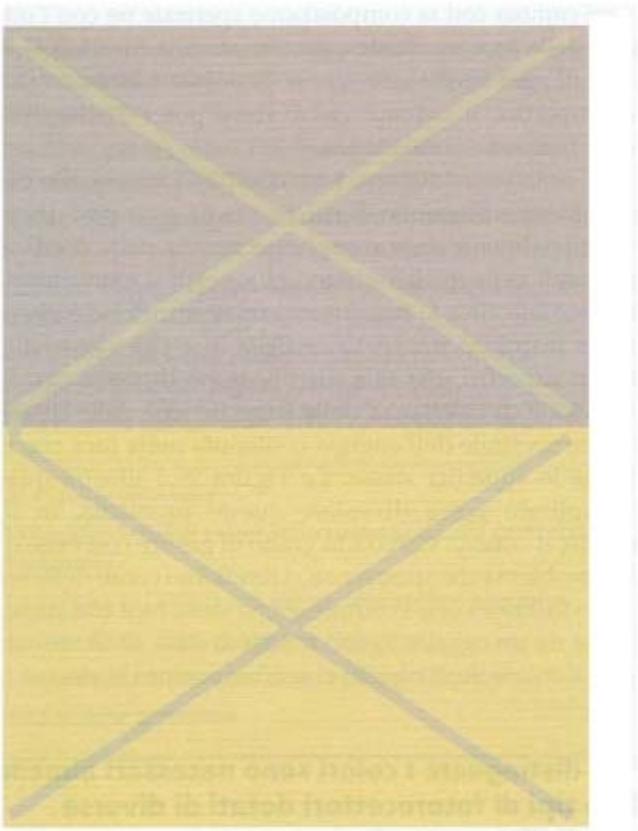


Figura 29.3 Il contesto dello scenario influenza l'aspetto del colore. Le croci che appaiono nelle diverse parti della figura sono state tracciate con lo stesso inchiostro (controllare questo particolare guardando a sinistra, nella figura, dove esse si uniscono) eppure sembrano diverse in quanto sono circondate da sfondi diversi. Il colore che viene percepito nelle croci tende verso il colore complementare a quello dello sfondo (Da Albers, 1975.)

tuttavia, rispondono in modo preferenziale a determinate lunghezze d'onda: in definitiva, ciò che cambia con la lunghezza d'onda non è il tipo di risposta elettrica ma la *probabilità* che venga assorbito un fotone di luce.

La risposta di un singolo cono non mette il sistema nervoso in condizione di determinare se il cono è stato illuminato da una luce debole della lunghezza d'onda alla quale il cono è particolarmente sensibile o da una luce più intensa di una lunghezza d'onda cui esso è meno sensibile o perfino da una combinazione di lunghezze d'onda diverse. Se possedessimo un solo tipo di coni (come accade raramente in alcuni soggetti) non saremmo in grado di percepire i colori. La visione dei colori richiede pertanto la presenza di almeno due tipi di fotorecettori dotati di sensibilità spettrale diversa.

Un sistema a due recettori, o *dicromatico*, darebbe origine a due segnali diversi per ciascuna lunghezza d'onda. Confrontando i due segnali il sistema nervoso potrebbe distinguere luci di lunghezza d'onda diversa. Per esempio, se un oggetto riflettesse soprattutto lunghezze d'onda lunghe, la risposta del sistema di coni sensibile alle lunghezze d'onda più lunghe sarebbe maggiore di quella fornita dall'altro sistema e i centri superiori di analisi percepirebbero l'oggetto come rosso o giallo. Se invece l'oggetto riflettesse in particolar modo lunghezze d'onda più corte, la risposta maggiore verrebbe fornita dal sistema di coni sensibile a tali lunghezze d'onda e l'oggetto verrebbe percepito come blu. Gli oggetti che riflettono tutte le lunghezze d'onda sarebbero percepiti come incolori (neri, grigi o bianchi a seconda della luminosità dello sfondo sul quale essi sono visti).

Un sistema a due tipi di coni non può confondere la luce di una lunghezza d'onda con quella di qualsiasi altra. Tuttavia, la luce che viene riflessa dalle superfici presenti nel mondo che ci circonda raramente contiene una sola lunghezza d'onda; essa, al contrario, è generalmente caratterizzata da una distribuzione continua di lunghezze d'onda (Figura 29.4). Un sistema visivo dicromatico è costretto a rappresentare queste miscele di luce con due soli segnali che dipendono da quanti fotoni saranno stati catturati da ciascuna delle due classi di coni. Molte miscele di lunghezze d'onda fisicamente diverse possono allora dare origine agli stessi due segnali e, allora, superfici che di per sé riflettono la luce in maniera del tutto diversa potrebbero apparirci dello stesso colore.

Un sistema che facesse uso di più di due tipi di coni darebbe origine a un numero più elevato di segnali per descrivere le superfici degli oggetti e incontrerebbe un numero minore di superfici fisicamente diverse ma tali da poter apparire dello stesso colore. Il sistema visivo dell'Uomo normale usa *tre* sistemi di coni per rappresentare le proprietà spettrali delle diverse superfici. Come vedremo in seguito, alcuni individui posseggono un nu-

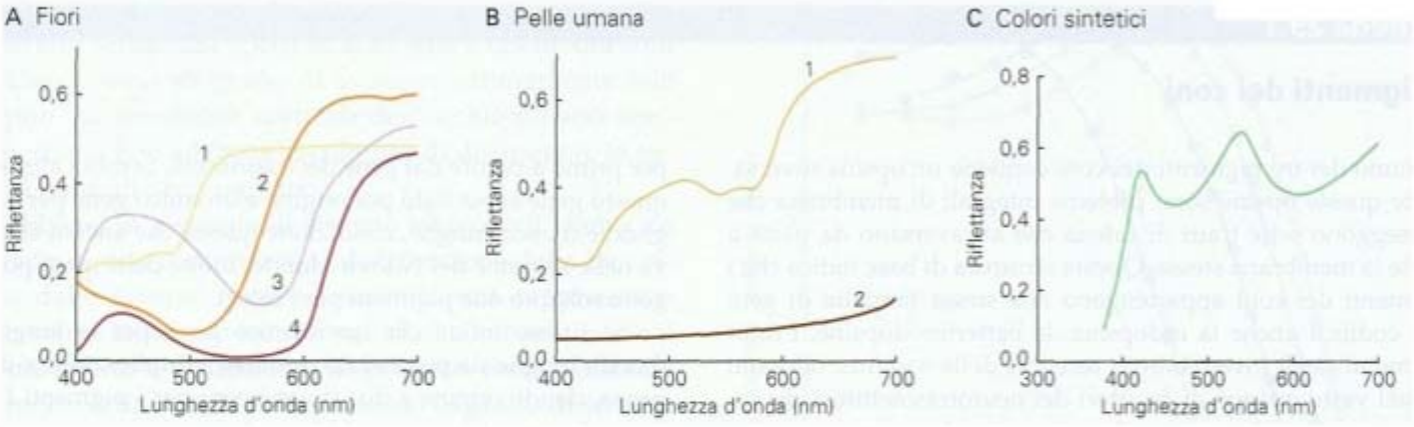


Figura 29.4 La funzione di riflettanza della superficie di un oggetto registra la parte della luce incidente che viene riflessa ad ogni lunghezza d'onda. Una riflettanza di 1 significa che tutta la luce incidente viene riflessa. In generale, i pigmenti delle superfici naturali hanno funzioni di riflettanza che variano in maniera graduale e continua lungo tutto lo spettro visibile, mentre, spesso, i pigmenti sintetici hanno una struttura più complessa. A. Funzioni di riflettanza delle superfici di fiori. (1) Un gladiolo giallo pallido riflette poca luce di lunghezza d'onda corta, mentre riflette in maniera uniforme tutte le lunghezze d'onda maggiori di 520 nm. (2) Un gladiolo di color aranciato chiaro riflette soprattutto le lunghezze d'onda maggiori di 580 nm. (3) Una rosa di Sharon, di color violetto pallido, riflette la luce sia di lunghezze d'onda corte che lunghe ma non quella delle lunghezze d'onda intermedie (la parte dello spettro fra il giallo e il verde). (4) Un gladiolo di color rosso vino riflette la luce di lunghezze d'onda lunghe e una certa quantità di luce di lunghezze d'onda corte. (Da Evans, 1948.) B. Funzioni di riflettanza della superficie della pelle dell'Uomo: (1) pelle bianca; (2) pelle nera. (Da Evans 1948, secondo Edwards e Duntley, 1939.) C. Funzione di riflettanza di una superficie dipinta con uno smalto di color verde pallido. Le funzioni di riflettanza delle superfici ricoperte da pigmenti sintetici spesso variano in modo più brusco delle superfici naturali al variare della lunghezza d'onda. (Da Wyszecki e Stiles, 1982.)

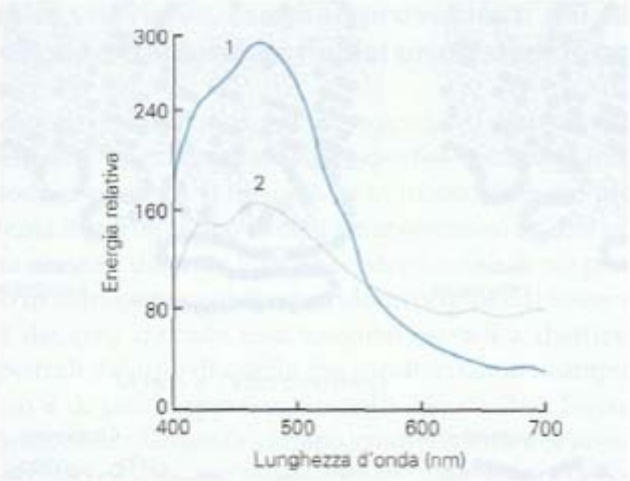


Figura 29.5 La luce riflessa dalle superfici dipende sia dalla funzione di riflettanza della superficie degli oggetti che dalla composizione spettrale della sorgente luminosa. Il grafico illustra la composizione spettrale della luce che viene riflessa dalla superficie di un vaso blu illuminato dalla viva luce solare (1) e da un cielo uniformemente nuvoloso (2). Le diverse condizioni della luce diurna comportano una notevole variazione della distribuzione della luce riflessa dalla superficie degli oggetti. (Da Evans, 1948.)

mero minore di tipi di coni, e spesso capita loro di confondere il colore di superfici che vengono distinte con facilità dai soggetti che posseggono tre tipi di coni.

Nella retina umana sono presenti tre sistemi di coni sensibili a parti diverse dello spettro visibile

L'idea che nell'Uomo la visione dei colori dipenda dalla presenza di tre diversi meccanismi dotati di larga sensibilità spettrale, ma ciascuno particolarmente sensibile a una parte diversa dello spettro visibile, fu formulata in maniera esplicita da Thomas Young, all'inizio del diciannovesimo secolo. Sappiamo ora che questi meccanismi sono costituiti da tre diverse classi di coni, ciascuna delle quali è dotata di un pigmento diverso (Scheda 29.1) che conferisce loro una particolare sensibilità spettrale. I coni di un primo tipo, i coni S, contengono un pigmento particolarmente sensibile alle lunghezze d'onda *corte* dello spettro visibile. I coni di un secondo tipo, i coni M, sono selettivi per le lunghezze d'onda *intermedie*. I coni del terzo tipo, i coni L, rispondono meglio a lunghezze d'onda un po' più *lunghe*. Misure recenti hanno dimostrato che il pigmento S ha il proprio massimo di assorbimento intorno ai 420 nm, il pigmento M vicino a 530 nm e il pigmento L intorno a 560 nm (Figura 29.7).

Abbiamo visto che, se si usano soltanto due valori per rappresentare una funzione continua di riflettanza spettrale, possono nascere parecchie ambiguità di interpretazione. L'impiego di tre valori quante di queste difficoltà è in grado di evitare? La risposta a questo interrogativo dipende dalle proprietà delle superfici e dalle proprietà del sistema di coni che viene impiegato.

La funzione di riflettanza della maggior parte delle superfici naturali si modifica in maniera lenta e continua al variare della lunghezza d'onda (Figura 29.4A, B). La curva che descrive la riflettanza delle superfici può venir ricostruita a partire da curve ancora più semplici che possiamo considerare come costituenti elementari, comuni a tutte le funzioni di riflettanza. La Figura 29.8 illustra un gruppo di tre di tali curve. Riunendo insieme queste tre curve elementari, in proporzioni opportune, possia-

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 29.1

I pigmenti dei coni

Ognuno dei tre pigmenti dei coni contiene un'opsina diversa. Tutte queste opsine sono proteine integrali di membrana che posseggono sette tratti di catena che attraversano da parte a parte la membrana stessa. Questa struttura di base indica che i pigmenti dei coni appartengono alla stessa famiglia di geni che codifica anche la rodopsina, le batteriorodopsine, i fotopigmenti degli invertebrati, i recettori delle sostanze odoranti e quel vasto gruppo di recettori dei neurotrasmettitori che interagiscono con le proteine G (v. Capitolo 13).

I geni dei tre tipi di coni sono molto simili fra loro e al gene della rodopsina; ciò fa pensare che tutti e quattro i geni si siano evoluti da un precursore comune per duplicazione e successiva divergenza. Il confronto fra le loro sequenze aminoacidiche (Figura 29.6) suggerisce anche che il gene del pigmento dei coni S (per le lunghezze d'onda corte) si sia formato per primo a partire dal gene dei bastoncelli. Sembra altresì che questo gene abbia dato poi origine a un unico gene per le lunghezze d'onda lunghe, condizione questa che ancora si osserva nelle scimmie del Nuovo Mondo, molte delle quali posseggono soltanto due pigmenti per i colori.

Si ritiene infine che quest'unico gene per le lunghezze d'onda lunghe sia poi andato incontro a duplicazione e divergenza, dando origine a due diversi geni per i pigmenti L (per le lunghezze più lunghe) ed M (per le lunghezze d'onda intermedie) solo in epoca più recente, circa 30 milioni di anni fa, quando le scimmie del Vecchio Mondo (che posseggono tre pigmenti) furono separate da quelle del Nuovo Mondo (che ne posseggono solo due). I pigmenti per il rosso ed il verde, in realtà, sono strettamente correlati e presentano il 90% di identità fra le loro sequenze aminoacidiche (Figura 29.13).

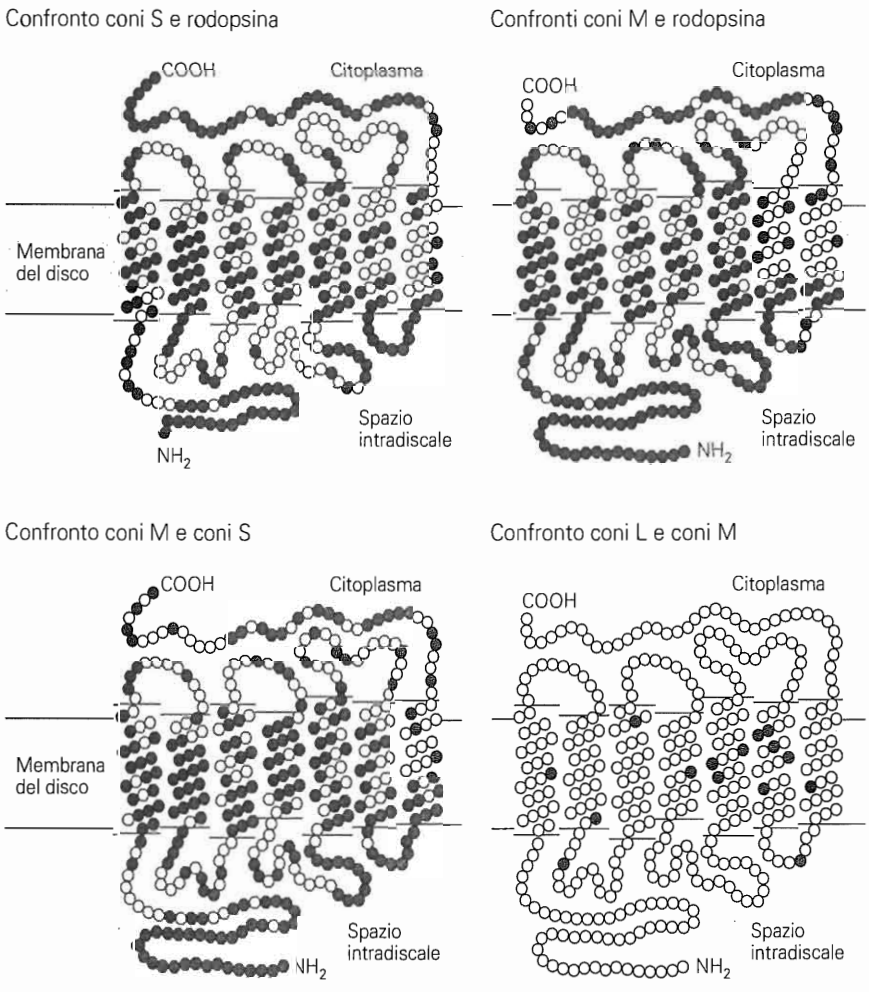


Figura 29.6 Confronto delle sequenze aminoacidiche di coppie selezionate dei fotopigmenti dei bastoncelli e dei coni L, M ed S. I cerchi blu indicano lo stesso aminoacido; i cerchi neri denotano aminoacidi diversi.

mo ricostruire abbastanza bene le curve di riflettanza delle superfici reali; aggiungendo altre curve elementari il risultato diviene ancora migliore, anche se l'aggiunta di ogni curva fornisce un contributo informativo progressivamente minore circa la struttura dell'intera curva di riflettanza.

In definitiva, un sistema visivo con pochi meccanismi sensibili (diciamo due o tre), dotati di sensibilità spettrali tali da consentire al sistema di rappresentare fedelmente le curve *sottese*, può svolgere ottimamente il compito di rappresentare l'intero l'ambito delle funzioni di riflettanza spettrale presenti nelle superfici che troviamo in natu-

ra. Lawrence Malooney ha dimostrato che tre meccanismi aventi sensibilità spettrali analoghe a quelle dei coni dell'Uomo sono in grado di svolgere ottimamente tale compito. La sensibilità spettrale dell'occhio umano sembra pertanto ben adattata al compito di distinguere le superfici naturali degli oggetti.

Sebbene, in generale, il sistema visivo dell'Uomo sia in grado di non confondere la distribuzione della luce riflessa dalle diverse superfici *naturali*, una rappresentazione visiva basata su tre soli valori di confronto lascia il sistema aperto a confusioni che possono venir realizzate con mezzi artificiali. Noi stessi siamo in grado di sfruttare questa situazione quando cerchiamo di riprodurre l'intera gamma dei colori a partire da un piccolo numero di elementi primari. Per esempio, nella televisione a colori, in ogni punto dell'immagine viene sintetizzata una vasta gamma di colori e di luminosità variando l'intensità con cui vengono eccitate tre varietà di fosforo presenti sulla superficie dello schermo: un tipo di fosforo che emette luce di lunghezze d'onda lunghe, uno che emette luce di lunghezze d'onda intermedie e uno che emette luce di lunghezze d'onda corte (Figura 29.9).

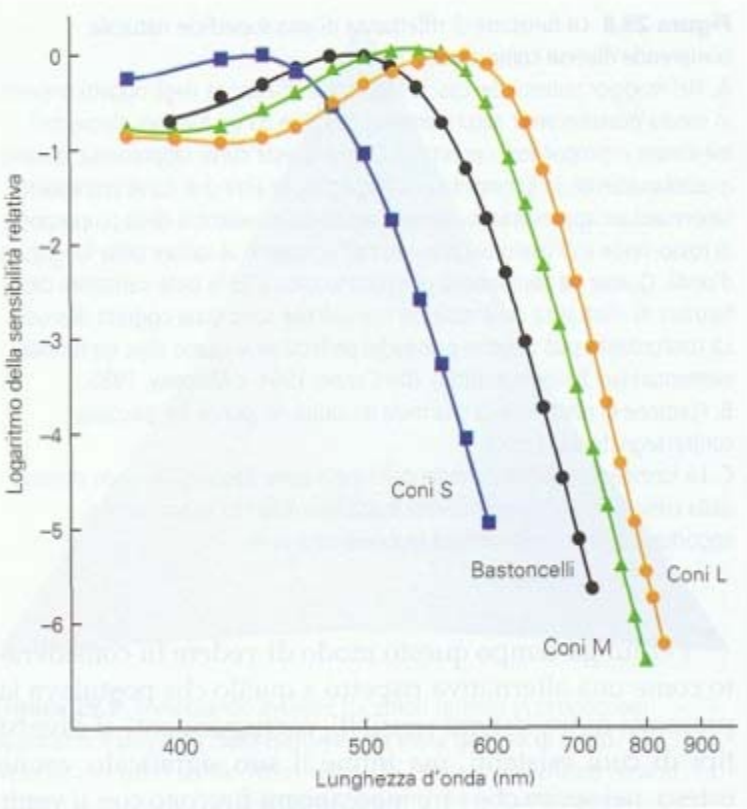


Figura 29.7 Sensibilità spettrali dei tre tipi di coni e dei bastoncelli. Le sensibilità variano su un ambito molto largo e vengono pertanto rappresentate su scala logaritmica. Le diverse classi di fotorecettori sono sensibili a bande di lunghezza d'onda larghe e in parte sovrapposte. In condizioni normali, i bastoncelli non danno alcun contributo alla visione diurna. (Da Schnapf e collaboratori, 1988.)

Nelle vie visive, i segnali provenienti dai coni vengono trasformati fin dai primi stadi di analisi

Sebbene i tre tipi di coni siano in grado di rappresentare fedelmente le riflettanze delle superfici naturali, l'informazione non verrebbe trasportata in modo efficiente in un sistema in cui ogni tipo di coni fosse connesso ad una propria via nervosa distinta. È facile rendersi conto di ciò prendendo in esame i segnali che prendono origine dai sistemi L ed M dei coni quando essi vengono esposti a distribuzioni spettrali del tipo di quelle che caratterizzano i campioni di fiori e di pelle rappresentati nella Figura 29.4. Siccome le funzioni di riflettanza variano gradualmente e le sensibilità dei coni L ed M sono assai simili in vaste regioni dello spettro, queste classi di coni daranno origine a segnali altamente correlati quando assorbono la luce che proviene da sorgenti naturali. La correlazione fra questi segnali e quelli che nascono dai coni S è minore ma pur sempre notevole.

Il sistema visivo potrebbe trasmettere le informazioni in modo molto più efficiente se dai segnali provenienti dai coni venissero anzitutto cancellate le parti comuni. Il modo più semplice di far ciò è quello di trasmettere soltanto le differenze fra i diversi segnali. La trasformazione più efficiente del segnale sarebbe quella che fornisse la minor correlazione fra i segnali trasmessi dalle tre vie per gli stimoli che l'occhio incontra normalmente. Data la composizione spettrale della luce incidente e le sensibilità spettrali dei coni, le trasformazioni migliori sono le seguenti:

La somma dei segnali delle tre classi di coni (L + M + S).

La differenza fra i segnali di L ed M (L – M).

Le differenze fra il segnale dei coni S e una certa combinazione del segnale dei coni L ed M (S – LM).

Meccanismi che trasformassero il segnale dei coni nei modi predetti dovrebbero avere sensibilità spettrali in buona parte simili a quelle illustrate nella Figura 29.10. Questi risultati sono assai importanti in quanto forniscono la prova di una trasformazione del segnale dei coni che era stata ipotizzata da lungo tempo in base ad osservazioni percettive e che è stata più recentemente studiata mediante esperimenti fisiologici.

Sul finire del diciannovesimo secolo Ewald Hering aveva per primo richiamato l'attenzione sul fatto che le tinte di rosso, giallo, verde e blu posseggono proprietà particolari. Questi colori sono fondamentali nel senso che tutti gli altri colori possono venir ricostruiti dalle loro miscele, ed essi sembrano anche essere correlati in coppie mutuamente esclusive (rosso contro verde e blu contro giallo) in modo tale che, per esempio, non è possibile immaginare il color rosso verdastro. Queste osservazioni avevano condotto Hering a postulare che la visione dipendesse da tre *meccanismi di opponenza*. Un primo meccanismo registra le variazioni di rosso e di verde presenti nelle immagini e verrebbe eccitato dalla luce rossa e inibito da quella verde (o viceversa); un secondo meccanismo registra le variazioni di giallo e di blu delle immagini e viene con ogni probabilità eccitato dalla luce blu e inibito da quella gialla. Un terzo meccanismo mette in evidenza le variazioni di luce-buio o variazioni *acromatiche* delle immagini e viene eccitato dalla luce e inibito dal buio.

 ISBN 88-408-1256-3

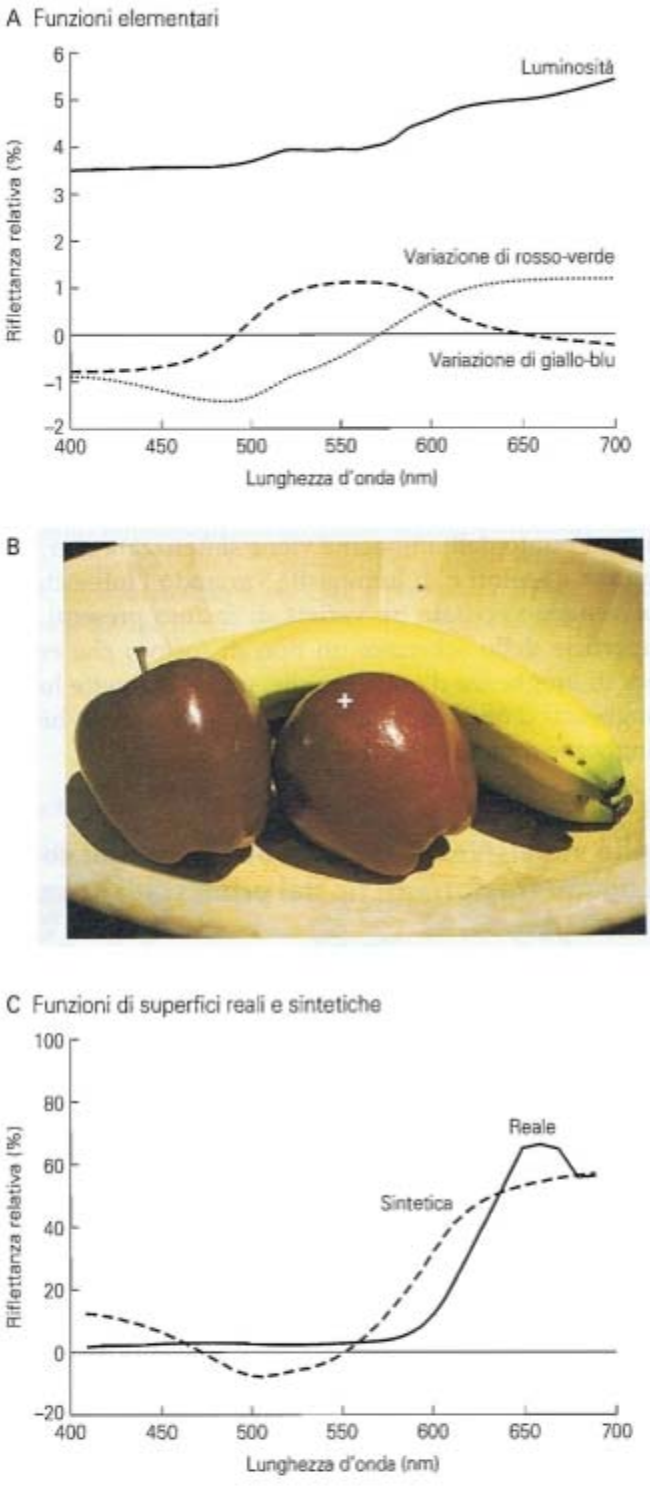


Figura 29.8 La funzione di riflettanza di una superficie naturale comprende diverse componenti.
A. Nel maggior numero dei casi le funzioni di riflettanza degli oggetti presenti in natura possono venir accuratamente descritte da tre funzioni elementari mescolate in proporzioni opportune. Una di queste curve rappresenta, almeno grossolanamente, la luminosità dell'immagine; le altre due curve potrebbero rappresentare approssimativamente l'entità delle variazioni della proporzione di rosso-verde e di giallo-blu presenti nell'immagine al variare della lunghezza d'onda. Queste tre componenti giustificano circa il 99% delle variazioni delle funzioni di riflettanza delle superfici naturali che sono state oggetto di studio. La concordanza può divenire pressoché perfetta se si usano altre tre funzioni elementari (sei funzioni in tutto). (Da Cohen, 1964, e Maloney, 1986.)
B. Funzione di riflettanza di una mela misurata nel punto del tracciato contrassegnato dalla croce.
C. La funzione di riflettanza reale della mela viene descritta in modo ottimale dalla curva (linea tratteggiata) ricostruita interpolando, in proporzioni opportune, le tre curve standard rappresentate in A.

Per lungo tempo questo modo di vedere fu considerato come una alternativa rispetto a quello che postulava la presenza di tre sistemi sensibili, corrispondenti ai diversi tipi di coni esistenti, ma infine il suo significato venne esteso, nel senso che i tre meccanismi finirono con il venir considerati come sistemi di rilevazione e di trasmissione dei segnali. Questo modo di vedere trovò largo consenso negli anni intorno al 1950, quando Leo Hurvich e Dorothea Jameson riuscirono a raccogliere prove sostanziali in favore della teoria di Hering mediante esperimenti di tipo psicofisico, mentre numerosi altri ricercatori produssero prove fisiologiche dirette dell'esistenza di meccanismi che combinavano in diverso modo i segnali dei coni.

Le prime prove elettrofisiologiche della presenza di meccanismi di opponenza vennero da registrazioni dell'attività delle cellule orizzontali della retina dei pesci. Queste cellule si iperpolarizzano in risposta alla luce di determinate lunghezza d'onda mentre si depolarizzano in risposta alla luce di lunghezze d'onda diverse. Le registrazioni fatte da Dennis Dacey e collaboratori hanno dimostrato che nella retina dei primati le cellule orizzontali hanno un comportamento diverso e danno risposte della stessa polarità a luci di ogni lunghezza d'onda. L'opponenza delle afferenze è risultata evidente dalle registrazioni extracellulari fatte da Peter Gouras nelle cellule gangliari dei primati e da Russel De Valois e collaboratori nonché da Wiesel e Hubel nelle cellule del corpo genicolato laterale. Le proprietà delle cellule del corpo genicolato laterale sembrano riflettere quelle delle cellule gangliari che, a loro volta, riflettono, con ogni probabilità, trasformazioni del segnale dei coni che hanno luogo nella retina a uno stadio ancora più precoce. Considerazioni di natura anatomica fanno pensare che queste trasformazioni avvengano nelle cellule bipolari anche se ciò non è stato ancora verificato da esperimenti fisiologici.

In che modo le variazioni dei contrasti bianco-nero, rosso-verde e giallo-blu presenti nelle immagini vengono convogliate nelle cellule gangliari? Esistono categorie distinte di cellule gangliari che differiscono per caratteristiche anatomiche e fisiologiche. Come abbiamo visto nel Capitolo 26, vi sono due principali tipi di cellule gangliari, detti cellule M e P a causa delle loro diverse proiezioni agli strati *magnocellulari* (a cellule grandi) e *parvicellulari* (a cellule piccole) del corpo genicolato laterale. Questi tipi comprendono circa il 90% di tutte le cellule gangliari. La Tabella 29.1 riassume alcune delle loro proprietà e la Figura 29.11 mostra schematicamente l'organizzazione dei loro campi recettivi.

Le recenti registrazioni dell'attività fisiologica delle cellule gangliari e delle cellule alle quali esse proiettano nel corpo genicolato laterale hanno potuto accertare definitivamente le proprietà cromatiche delle cellule M e P. I campi recettivi delle cellule M posseggono una semplice

organizzazione antagonista centro-periferia. Alcune cellule hanno campi recettivi centro-on ed altre campi recettivi centro-off, ma in entrambi i casi sia il centro che la periferia hanno sensibilità spettrali simili e di largo raggio. Le informazioni relative ai colori sono trasportate quasi esclusivamente dal sistema delle cellule P.

Le cellule P si distinguono in due diversi sottotipi: neuroni che ricevono segnali opposti dai coni L ed M e neuroni che ricevono segnali dai coni S che si oppongono a un segnale misto proveniente dai coni L ed M. Questi due sottotipi hanno le proprietà richieste per costituire i canali rosso-verde e giallo-blu ipotizzati da Hering, mentre le cellule M sembrano adatte a trasmettere segnali acromatici di luminosità. Questo schema, tuttavia, appare assai meno soddisfacente se prendiamo in esame il modo con cui questi diversi neuroni trattano la struttura spaziale delle immagini.

La maggior parte delle informazioni che riguardano i particolari delle immagini presenti in uno scenario visivo dipende dalle variazioni di luminosità delle immagini piuttosto che dalle loro differenze di colore (v. Figura 29.1). Potremmo pertanto aspettarci che la maggior parte delle potenzialità del sistema visivo siano riservate all'analisi delle differenze di luminosità piuttosto che alle variazioni di colore. Gli esperimenti percettivi confermano questa aspettativa: la nostra capacità di distinguere piccole differenze spaziali di luminosità è molto superiore alla capacità di distinguere piccole variazioni spaziali di tinta. Poiché conosciamo la distribuzione delle cellule M e P nella retina, possiamo calcolare quali tipi di dettagli delle immagini sia capace di distinguere ciascuna di queste classi di cellule.

Le cellule M hanno una disposizione troppo diffusa perché possano giustificare la nostra capacità di distinguere i particolari delle immagini. Queste cellule rivestono grande importanza nell'analisi delle immagini in movimento (v. Capitolo 28) ma non sono in grado di trasmettere informazioni relative a piccole variazioni spaziali di luminosità. Le cellule P, al contrario, sono distribuite molto fittamente nella fovea ed intorno a questa (vi sono infatti due cellule P per ogni cono presente) e potrebbero perciò essere adatte a raffigurare i particolari che noi distinguiamo nelle immagini. A prima vista, tuttavia, sorge il problema che le cellule P sembrano assai più adatte a convogliare informazioni relative ai colori piuttosto che informazioni che riguardano le piccole differenze di luminosità da cui dipende il riconoscimento delle strutture. In realtà, l'organizzazione spaziale antagonista dei campi recettivi delle cellule P consente loro di trasmettere un segnale complesso che contiene informazioni che riguardano sia la luminosità che il colore.

Quando la luce va a cadere sul campo recettivo di una cellula P e ne ricopre sia il centro che la periferia, la cellula risponde bene alle variazioni del colore in quanto è eccitata da certe tinte mentre viene inibita da certe altre. Tuttavia, quando la luce è molto piccola e copre soltanto il centro del campo recettivo o, pur essendo distribuita su tutto il campo recettivo, non altera li livello medio della luce che va a cadere sulla periferia (per esempio una struttura a grana fine), solo la parte centrale del campo recettivo genera un segnale. Poiché questo segnale nasce da un solo tipo di coni, la cellula risponderà alla luce su un largo ambito di lunghezze d'onda e non manifesterà opponenza cromatica. È in tal modo che le cellule P rispondono bene alle variazioni di luminosità quando l'immagine presenta dettagli fini di struttura, mentre rispondono bene alle variazioni di colore quando la struttura delle immagini è grossolana.

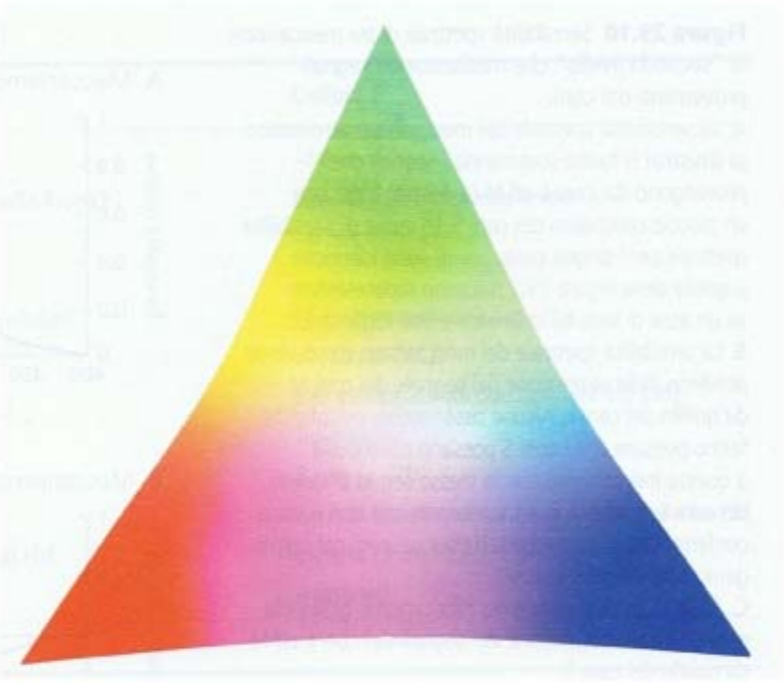


Figura 29.9 Mescolando insieme tre colori primari in proporzioni opportune è possibile rappresentare una vasta gamma di colori. Nella figura i colori primari rosso, verde e blu della parte centrale variano soltanto in intensità. Ciascuno di essi presenta un gradiente continuo da luminoso a scuro.

Non tutte le cellule P contribuiscono a questa codificazione delle differenze spaziali di luminosità. La cornea e il cristallino, quando ricevono l'immagine riflessa da una superficie, non sono in grado di focalizzare la luce di ogni lunghezza d'onda nel medesimo piano della retina. Tale *aberrazione cromatica* fa sì che non tutte le lunghezze d'onda siano a fuoco nello stesso tempo. Il sistema visivo è in grado di produrre immagini nitide quando riceve lunghezze d'onda intermedie e lunghe a scapito di immagini un po' offuscate quando riceve lunghezze d'onda corte. Infatti, i coni S rappresentano meno del 10% del totale (essi sono poi del tutto assenti nel centro della fovea). Le cellule gangliari che ricevono le loro afferenze probabilmente rappresentano una percentuale di cellule P dello stesso ordine di grandezza e sono distribuite in maniera diffusa sulla retina.

Le cellule P in grado di trasmettere sia segnali di opponenza cromatica che segnali di luminosità sono quelle che ricevono afferenze solo dai coni M ed L. Questi segnali vengono codificati dai potenziali d'azione delle cellule e, per quanto ne sappiamo, sono frammisti nella fre-

 ISBN 88-408-1256-3

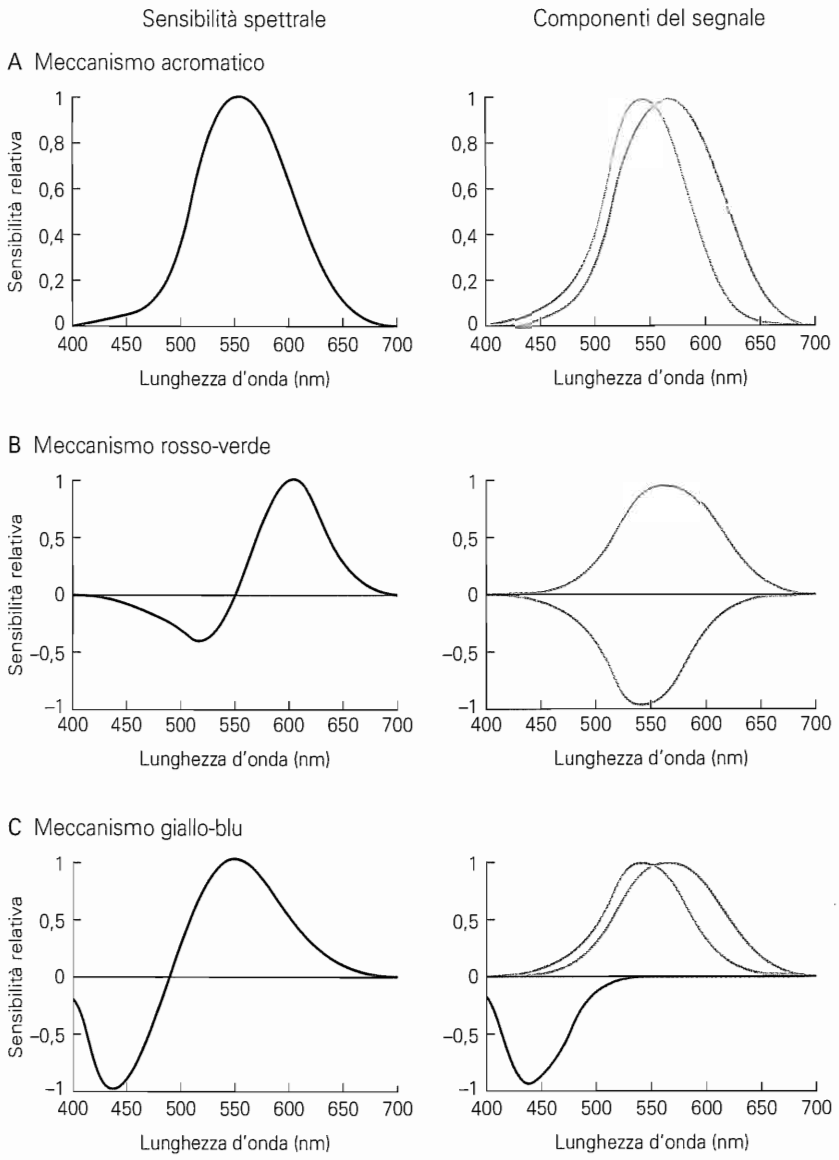


Figura 29.10 Sensibilità spettrali di tre meccanismi di "secondo livello" che trasformano i segnali provenienti dai coni.
A. La sensibilità spettrale del meccanismo acromatico (a sinistra) si forma sommando i segnali che provengono dai coni L ed M (a destra) forse con un piccolo contributo dei coni S. Le curve di sensibilità spettrale per i singoli componenti sono identiche a quelle della Figura 29.7 ma sono rappresentate su un asse di sensibilità lineare e non logaritmico.
B. La sensibilità spettrale del meccanismo rosso-verde proviene dalla sottrazione del segnale dei coni M da quello dei coni L. Alcune osservazioni psicofisiche fanno pensare che i coni S possano contribuire a questo meccanismo con lo stesso segno di quello dei coni L, anche se questa osservazione non è stata confermata dalle ricerche fatte sui neuroni del corpo genicolato laterale.
C. La sensibilità spettrale del meccanismo giallo-blu proviene dalla sottrazione dei segnali dei coni L ed M da quello dei coni S.

quenza di scarica delle cellule stesse. Pertanto, come i singoli coni trasmettono insieme differenze di lunghezze d'onda e di luminosità, altrettanto accade anche nelle cellule P. Le ambiguità contenute nella scarica delle cellule P devono poi venir chiarite da meccanismi corticali.

Nella corteccia visiva primaria ha luogo una nuova trasformazione dei segnali relativi ai colori

Le osservazioni psicofisiche fanno ritenere che a livello della corteccia le informazioni relative ai colori siano codificate in forma più complessa di quanto abbiamo visto a proposito della retina e del corpo genicolato laterale.

Nella corteccia cerebrale sono presenti più di tre canali cromatici diversi

Anche se l'idea che vi siano tre diversi meccanismi "di secondo livello" dedicati alla visione dei colori è oggi largamente accettata, prove sperimentali di diverso tipo fanno ritenere che questo modo di vedere sia alquanto semplicistico e che, almeno ai livelli più alti delle vie visive, vi siano parecchi meccanismi ciascuno con una propria sensibilità individuale verso combinazioni limitate di colori e di luminosità. Le prove più convincenti dell'esistenza di un'organizzazione di questo tipo provengono da esperimenti psicofisici che indicano come la sensibilità verso certe tinte si riduca dopo esposizione prolungata a queste stesse tinte e ad altre simili; e che la perdita di sensibilità è limitata a regioni spettrali così ristrette da implicare che debbano esistere più di tre meccanismi selettivi per i colori. Questi esperimenti non danno indicazioni precise su quanti possano essere questi meccanismi di livello superiore ma i loro risultati indicano in modo chiaro che devono essere più di tre.

Il colore non è un attributo isolato che possa venir staccato dalle altre proprietà di un oggetto, quali la sua sagoma e il suo movimento. Esso è legato in modo indissolubile alle altre caratteristiche degli oggetti. Molti test percettivi dimostrano infatti che il contesto spaziale di uno scenario visivo esercita una notevole influenza

Tabella 29.1 Le vie M e P del sistema visivo

Attributo	Cellule M	Cellule P
Percentuale di tutte le cellule gangliari	~10	~80
Distribuzione nella retina	Densità massima nella fovea?	Densita massima nella fovea
Velocità di conduzione	~15 m/s	~6 m/s
Proiezioni centrali		
Cellule gangliari	CGL, strati magnocellulari	CGL, strati parvicellulari
Cellule del CGL[1]	V1, strato IVCα	V1, strato IVCβ
Opponenza cromatica	Quasi assente	Ben sviluppata (di due tipi: L-M e S-LM)
Afferenze dai bastoncelli	Sì	Talvolta
Sensibilità al contrasto	Elevata (> 60)	Bassa (< 20)
Risoluzione spaziale	Bassa	Elevata (da singoli coni, nel centro della fovea)
Risoluzione temporale	Molto elevata (> 60 Hz)	Elevata (> 30 Hz)
Effetti periferici	Alcuni	Nessuno?

1. CGL = Corpo genicolato laterale.

sulla probabilità che nello scenario stesso compaiano zone di colore (v. Figura 29.3). Nel contesto della complessità spaziale di molti scenari naturali il problema del colore di determinate superfici non può venir considerato come un problema legato a tre sole variabili. Sappiamo assai poco del modo con cui le caratteristiche spaziali di un oggetto influenzino la percezione del suo colore, ma, tenendo conto che le proprietà delle cellule P sono del tutto elementari, sembra probabile che i meccanismi relativi a tali influenze debbano risiedere nella corteccia cerebrale.

Nella corteccia visiva primaria non vi sono neuroni sensibili ad un colore particolare

Le cellule P proiettano dal corpo genicolato laterale allo strato IVCβ e IVA della corteccia visiva primaria. La maggior parte di queste cellule rispondono bene agli stimoli acromatici e piuttosto male ai colori. Tuttavia, alcune cellule dello strato IVCβ hanno campi recettivi che assomigliano a quelli delle cellule P: i campi recettivi hanno organizzazione concentrica e proprietà di opponenza cromatica, anche se i meccanismi di opponenza sembrano spesso spazialmente coestensivi. Di conseguenza, queste cellule dello strato IVCβ forniscono la miglior risposta a variazioni di colore che interessano una banda limitata dello spettro visivo e coprono l'intero campo recettivo. Queste cellule sono anche relativamente insensibili alle variazioni di luminosità sia che gli stimoli siano finemente o grossolanamente strutturati. Anche lo strato IVA contiene una piccola percentuale di cellule i cui campi recettivi posseggono proprietà di opponenza cromatica simili. Pertanto, anche negli strati d'ingresso della corteccia si verifica una apprezzabile trasformazione del segnale che arriva dal corpo genicolato laterale, ed è probabile che esistano anche cellule le cui proprietà cromatiche (a differenza di quelle del corpo genicolato laterale) non dipendono dalla configurazione spaziale dello stimolo visivo.

I campi recettivi dei neuroni degli strati più superficiali della corteccia striata che ricevono considerevoli afferenze dallo strato IV e che sono il punto di partenza verso le aree visive superiori hanno, in generale, una struttura più complessa. La maggior parte delle cellule semplici e complesse (v. Capitoli 27 e 28) danno le migliori risposte a stimoli acromatici. Poche sono le cellule che rispondono bene alle variazioni di colore, e tali variazioni sono configurate in modo da corrispondere alle caratteristiche spaziali dei loro campi recettivi. Ciò non deve apparire sorprendente data la scarsità delle informazioni visive fornite dalle variazioni di colore. Alcune di queste cellule rispondono bene ai colori e possono essere sia cellule semplici che complesse. Altre cellule ancora, per altro piuttosto rare, posseggono campi recettivi caratteristici organizzati in regioni concentriche. Nella zona centrale del campo recettivo certi colori eccitano la cellula mentre altri la inibiscono. Attorno alla zona centrale esiste una regione assai più estesa in cui la luce di larghe bande dello spettro riduce la risposta cellulare della parte centrale del campo recettivo (indipendentemente dal fatto che tale risposta sia eccitatoria o inibitoria). I neuroni con campi recettivi così strutturati vengono detti cellule ad *opponenza doppia*.

A differenza delle cellule P del corpo genicolato laterale che costituiscono gruppi ben definiti di cellule rosso-verde e giallo-blu, le cellule della corteccia visiva primaria che rispondono bene alle variazioni di colore non possono venir facilmente raggruppate in classi distinte, ma appaiono piuttosto ampiamente disperse, come se ciascuna cellula fosse sensibile a una combinazione particolare di contrasti di luminosità e di colore.

Il codice che il sistema nervoso impiega per trasmettere informazioni circa il colore appare profondamente modificato nella corteccia visiva primaria. Il quadro ge-

ISBN 88-408-1256-3

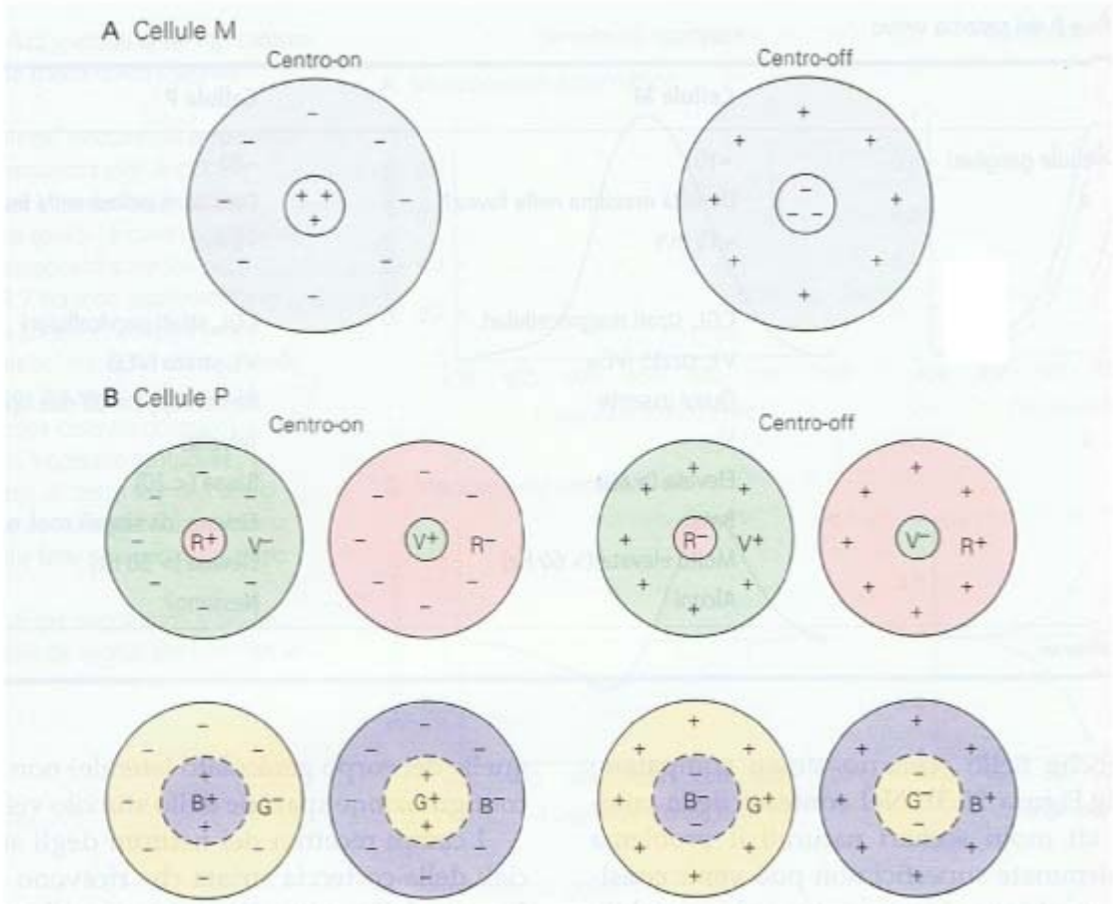


Figura 29.11 I campi recettivi delle cellule gangliari retiniche dei primati sono organizzati in due regioni concentriche: un centro che possiede proprietà antagoniste rispetto alla periferia. Questo tipo di organizzazione generale si esprime attraverso due strutture fondamentali. Nelle cellule con struttura centro-on, la luce che va a cadere nel centro del campo recettivo è eccitatoria mentre quella che cade alla periferia esercita un'influenza inibitoria. Nelle cellule centro-off la luce che cade al centro del campo recettivo risulta inibitoria mentre quella che cade alla periferia è eccitatoria. Si distinguono diversi tipi di cellule gangliari a seconda delle dimensioni del campo recettivo e per il modo con cui il centro e la periferia dei loro campi recettivi integrano i segnali che provengono dai diversi tipi di coni.
A. Le cellule M costituiscono circa l'8% di tutte le cellule gangliari. Anche il centro del campo recettivo, che è piuttosto piccolo, riceve afferenze da numerosi coni. Le sensibilità spettrali del centro e della periferia differiscono di poco o nulla.
B. Le cellule P costituiscono circa l'80% di tutte le cellule gangliari. Se ne distinguono due sottotipi a seconda dell'organizzazione delle afferenze dei coni. Il tipo con opponenza cromatica "rosso-verde" riceve afferenze soltanto da coni L ed M, mentre quello con opponenza "giallo-blu" riceve afferenze da tutte e tre le classi di coni. All'interno della classe delle cellule con opponenza rosso-verde, le diverse connessioni che le cellule intrattengono con i coni determinano la presenza di diversi sottotipi di cellule: cellule centro-on e centro-off e cellule con afferenze da coni L o M al centro. Le afferenze dei coni alla periferia dei campi recettivi non sono state ancora interamente chiarite, anche se si pensa che derivino dalle classi di coni che non danno afferenze al centro dei campi recettivi stessi. Nelle cellule che risiedono nella fovea ed intorno a questa, il centro del campo recettivo riceve afferenze da un solo cono; nelle regioni più periferiche della retina parecchi coni danno afferenze al centro dei campi recettivi. Si sa assai meno sulla struttura dei campi recettivi delle cellule P che presentano una opponenza cromatica blu-giallo. I meccanismi antagonisti sembrano avere un maggior grado di sovrapposizione, probabilmente perché l'aberrazione cromatica rende sfocata la luce delle lunghezze d'onda corte, ed è più difficile distinguere il centro e la periferia dei campi recettivi. Le cellule nelle quali il contributo dei coni S è di tipo "off" sono assai rare.

nerale che emerge dalle ricerche sulla corteccia striata è che il colore non sia che uno dei numerosi aspetti delle variazioni dell'immagine al quale i neuroni sono sensibili; le informazioni circa il colore sono dunque codificate insieme alle informazioni relative agli altri attributi delle immagini. Questo quadro, tuttavia, è complicato dal fatto che esiste la possibilità che le cellule ad opponenza cromatica siano raggruppate in zone particolari della corteccia striata. Alcuni ricercatori hanno osservato che le formazioni dei blob, che sono regolarmente distribuite nella corteccia striata, contengono una percentuale relativamente elevata di cellule ad opponenza cromatica doppia. Poiché i blob inviano proiezioni specifiche alle aree visive superiori (Capitolo 27), la presenza di un consistente raggruppamento di cellule ad opponenza cromatica nei blob implica l'esistenza di vie corticali particolari adibite all'analisi dei colori.

I segnali relativi ai colori sono convogliati alla corteccia temporale

L'area visiva secondaria, V2, è la principale stazione d'arrivo della corteccia visiva primaria. Se, nella Scimmia, si colora V2 mediante una tecnica per la citocromo-ossidasi, la corteccia appare segmentata in strisce ed alcune di queste (le strisce sottili) ricevono afferenze soprattutto dai blob (v. Capitolo 28). Le strisce sottili, a loro volta,

proiettano all'area V4, regione che, come per primo ha osservato Semir Zeki, contiene molte cellule selettive per il colore degli stimoli visivi. In seguito a queste osservazioni di Zeki, V4 viene oggi considerata come un'area la cui principale funzione sarebbe quella di analizzare le informazioni relative ai colori delle immagini visive.

Come si è detto nel Capitolo 28, le osservazioni di Zeki relative sia a V4 che ad MT (area mediotemporale) inducono a ritenere che le diverse aree visive corticali siano specializzate per l'analisi di diverse caratteristiche delle immagini: il colore, il movimento, il senso della profondità, ecc. Nella misura con cui si può ammettere che i neuroni ad opponenza cromatica di V1 provengono dai blob, questa è una prova dell'esistenza di una via corticale specializzata per l'analisi del colore.

Di conseguenza, le informazioni che riguardano gli attributi cromatici degli oggetti sono sostanzialmente limitate a una via che parte dalla corteccia striata ed arriva al lobo temporale attraversando V2 e V4. Gli studi sperimentali sugli animali dopo lesione di queste vie e le ricerche cliniche su pazienti che erano andati incontro a lesioni cerebrali localizzate, generalmente in seguito ad un ictus cerebrale, hanno talvolta messo in evidenza alterazioni della percezione dei colori che spesso si accompagnano ad altri difetti della percezione degli oggetti.

Le registrazioni fatte da singoli neuroni localizzati in diverse stazioni della via che mette in rapporto la corteccia visiva primaria con il lobo temporale hanno dimostrato che le loro caratteristiche cromatiche non differiscono sostanzialmente da quelle dei neuroni della corteccia visiva primaria. Alcune ricerche sui neuroni di V4 hanno messo in evidenza che la risposta dei neuroni a uno stimolo colorato che cade all'interno del loro campo recettivo è influenzata dal colore della luce che va a cadere su una larga zona circostante il campo recettivo stesso. Queste ricerche fanno pensare che V4 sia anche implicata nell'analisi di contrasti di colore del tipo di quelli illustrati nella Figura 29.3.

La cecità per i colori può essere congenita o acquisita

Gli individui completamente ciechi verso i colori, nel senso che non riescono a distinguere le variazioni di colore o di luce dalle variazioni delle rispettive intensità, sono assai pochi, molte sono invece le persone che hanno una visione dei colori alterata. La maggior parte delle alterazioni della visione dei colori sono congenite e sono state pienamente caratterizzate; altre anomalie dipendono da lesioni o da disturbi che interessano le vie visive.

Esistono diverse forme di anomalie congenite

Le ricerche sulle anomalie congenite hanno dato un contributo fondamentale alla nostra comprensione dei meccanismi della visione dei colori. La prima fondamentale acquisizione, già nota fin dal diciannovesimo secolo, è stata la scoperta che alcuni individui posseggono soltanto due dei tre classici tipi di fotorecettori che caratterizzano la normale visione tricromatica. A queste persone, dette *dicromatiche*, riesce difficile o anche impossibile distinguere alcune superfici che i normali soggetti tricromatici riescono facilmente a vedere in quanto caratterizzate da un colore particolare. Il problema cui vanno incontro questi soggetti dicromatici è che le funzioni di riflettanza delle superfici sono descritte da due soli valori invece che da tre, e questo difetto di informazione fa sì che le persone dicromatiche confondano fra loro molte più superfici che non i soggetti tricromatici. Questo dato di fatto viene sfruttato nei più semplici test di cecità per i colori. La Figura 29.12 illustra un esempio del test di Ishihara, in cui i numeri definiti da certi puntini colorati sono visibili ai soggetti tricromatici normali ma non alla maggior parte delle persone dicromatiche.

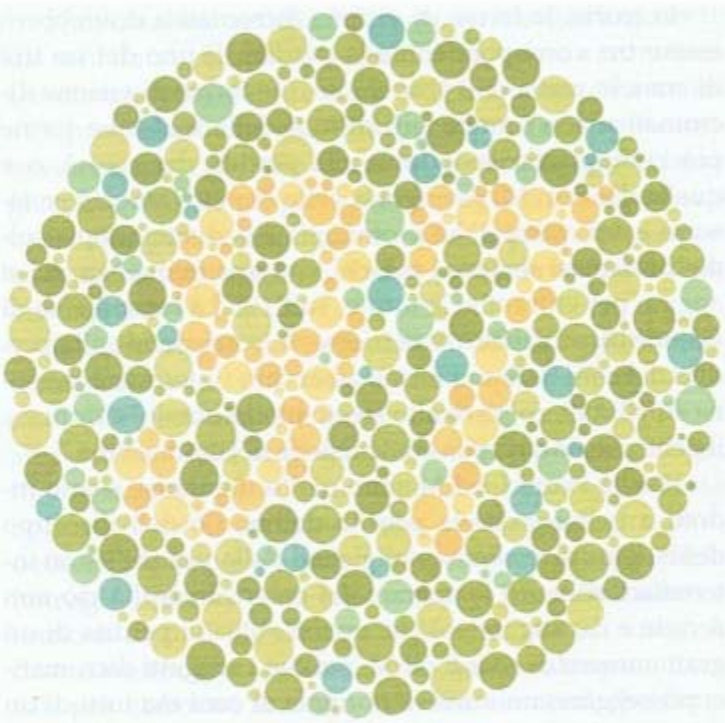


Figura 29.12 I numeri presenti in questa struttura colorata sono facilmente visibili ai soggetti normali forniti di visione tricromatica mentre, in generale, non sono visibili ai soggetti dicromatici che distinguono male i contrasti fra rosso e verde. (Da Ishihara, 1993.)

Se una persona dotata di una visione normale dei colori non riesce a distinguere funzioni di riflettanza fisicamente diverse di due superfici, a maggior ragione non vi riuscirà una persona dicromatica. Questo mancato riconoscimento è la conseguenza del fatto che ciascuna classe di coni, quando assorbe la luce che proviene da una qualunque delle due predette superfici, dà sempre origine allo stesso segnale; pertanto, il fatto che un soggetto dicromatico confonda le stesse superfici che anche un soggetto tricromatico confonde costituisce la dimostrazione che i coni dei soggetti dicromatici contengono pigmenti normali.

 ISBN 88-408-1256-3

In teoria, le forme di visione dicromatica dovrebbero essere tre, corrispondenti alla perdita di uno dei tre tipi di coni. In realtà così è, anche se due forme di visione dicromatica sono molto più diffuse della terza. Le forme più comuni corrispondono alla perdita dei coni L o a quella dei coni M, e vengono dette rispettivamente *protanopia* e *deuteranopia*. La protanopia e la deuteranopia colpiscono quasi sempre i maschi, con una frequenza che si aggira, per entrambe le forme, sull'1%. La terza forma di visione dicromatica, detta *tritanopia*, corrisponde alla perdita dei coni S. È una forma assai rara (interessa 1 persona su 10.000), colpisce allo stesso modo uomini e donne e il gene che ne è responsabile risiede nel cromosoma 7.

Poiché i coni L ed M sono molto numerosi, siamo indotti a pensare che la perdita dell'uno o dell'altro tipo debba produrre alterazioni globali della visione e non interessare soltanto la visione dei colori. In realtà ciò non accade e ciò suggerisce che non si abbia la perdita di un gran numero di coni L od M, ma che i soggetti dicromatici posseggano un numero normale di coni ma tutti di un solo tipo: L od M.

Oltre alle forme più gravi di cecità per i colori, come quelle che caratterizzano la visione dicromatica, vi sono anche forme più lievi che interessano molti soggetti di sesso maschile e che determinano una lieve incapacità di distinguere funzioni di riflettanza che vengono distinte con facilità dai soggetti normali. Le persone affette da questi disturbi, in realtà, hanno una visione tricromatica, i loro coni forniscono tre valori per descrivere la luce riflessa dalle superfici, ma, a quanto sembra, la loro sensibilità spettrale è diversa da quella dei coni normali. Tali *anomalie tricromatiche* assumono forme diverse a seconda di quale sia il tipo di pigmento normale che viene sostituito da altro pigmento dotato di sensibilità spettrale diversa. Nelle due forme più comuni il pigmento normale dei coni L ed M viene sostituito da un pigmento di sensibilità spettrale intermedia. Queste forme, dette rispettivamente *protoanomalia* e *deuteroanomalia*, colpiscono all'incirca il 7-8% dei maschi.

L'esistenza di alterazioni ereditarie dei coni L ed M legate al sesso indica il cromosoma X come la sede dei geni che codificano il pigmento visivo di questi coni. Le ricerche di Jeremy Nathans e collaboratori hanno permesso di identificare sia i geni che le sequenze aminoacidiche dei pigmenti da quei geni codificati. Le osservazioni di questi AA. hanno messo in luce alcuni complessi problemi legati all'organizzazione genetica che sta alla base della visione dei colori. La clonazione molecolare dei geni dei pigmenti L ed M ha dimostrato che questi geni sono molto simili e che sono disposti a testa contro coda sul cromosoma X (Figura 29.13). (Anche i rispettivi pigmenti hanno strutture molto simili e differiscono soltanto per il 4% degli aminoacidi). I soggetti normali posseggono un'unica copia del gene del pigmento L e da una a tre (in qualche caso fino a cinque) copie quasi identiche del gene del pigmento M.

Si ritiene che la vicinanza e la somiglianza di questi geni sia un fattore che li predispone a diversi tipi di ricombinazione che possono metter capo o alla perdita del gene stesso o alla formazione di geni ibridi che sono alla base delle forme più comuni di cecità per il sistema rosso-verde (v. Capitolo 3). L'esame dei geni dei soggetti maschi affetti da forme di cecità per i colori dimostra che la sostituzione del gene del pigmento L con un gene ibrido determina la comparsa di protanopia o di protanomalia; la sostituzione del gene del pigmento M con un gene ibrido mette invece capo a deuteranopia o deuteranomalia (se sono presenti geni addizionali del pigmento M il difetto visivo è sempre una deuteranomalia).

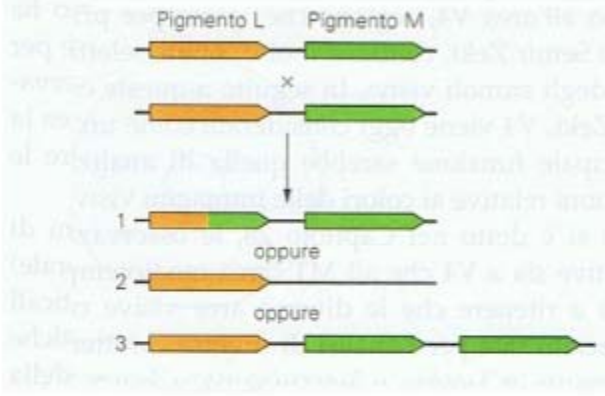


Figura 29.13 La disposizione dei geni dei pigmenti L ed M sul cromosoma X potrebbe spiegare le variazioni di questi geni che si osservano sia nei soggetti normali che nei pazienti ciechi per i colori. Poiché questi geni sono localizzati in siti vicini del cromosoma X normale, la loro ricombinazione può dare origine a un gene ibrido (1) o alla perdita di uno dei geni (2), che sono le forme che si osservano più comunemente nei soggetti maschi ciechi per i colori. Tale vicinanza può anche dare origine alla duplicazione di uno dei geni (3), situazione che è possibile osservare in soggetti con una visione normale dei colori. (Modificata, da Styler, 1988.)

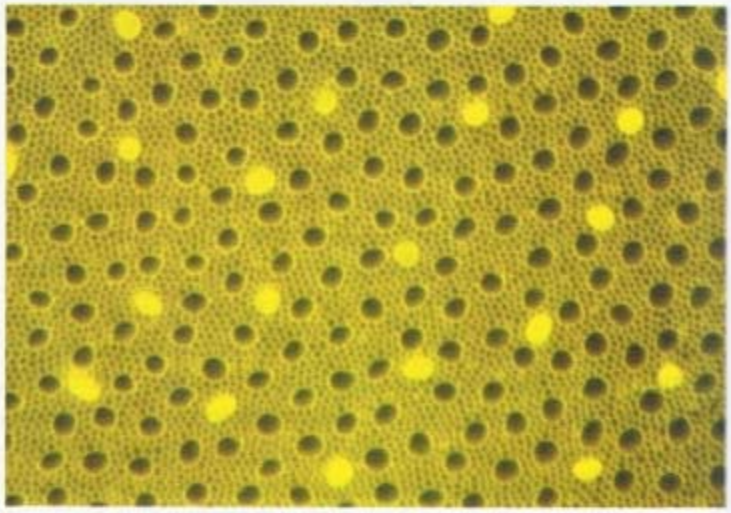


Figura 29.14 Struttura a mosaico dei coni della retina di un macaco colorata con *procion yellow* per identificare i coni S. I coni si possono osservare come una disposizione quasi regolare di macchie giallo brillante. I puntini scuri, assai più numerosi, sono i segmenti interni dei coni L ed M, anch'essi disposti in un disegno regolare. Non esiste, fin ora alcun metodo che permetta di distinguere i coni L da quelli M. Le piccole macchie pallide che riempiono gli spazi interposti fra un cono e l'altro sono i bastoncelli. (Per concessione di S. Schein e F.M. deMonasterio).

I disturbi acquisiti insorgono in conseguenza di malattie o di lesioni

Le malattie della retina possono interessare la visione dei colori, anche se in questi casi è molto raro che l'unico difetto percettivo che si manifesti sia un'alterazione della visione dei colori. I disturbi della visione dei colori sono frequenti in molte malattie oculari, ivi comprese la retinite pigmentosa e il glaucoma; ciò fa pensare che i coni siano molto più vulnerabili che non i bastoncelli. Un aspetto interessante di queste forme è rappresentato dal fatto che esse interessano, all'inizio e spesso in maniera elettiva, la percezione del giallo e del blu. Tale tipo di selettività sembra chiamare in causa una vulnerabilità particolare dei coni S, che vengono danneggiati prima dei coni L ed M. Questa suscettibilità è sfruttata dai metodi istologici che colorano elettivamente i coni S, che mettono in evidenza la loro disposizione regolare e ben definita nella retina (Figura 29.14).

Uno dei disturbi più interessanti e curiosi della visione dei colori si manifesta in conseguenza di lesioni della corteccia visiva, spesso in seguito ad un ictus. In realtà, i casi nei quali l'indebolimento della visione dei colori non è che uno dei tanti disturbi della vista che si manifestano ci dicono ben poco circa l'organizzazione dei sistemi neurali che stanno alla base dei diversi meccanismi visivi. In alcuni casi, tuttavia, l'indebolimento o la perdita della visione dei colori, o *acromatopsia*, è l'unica conseguenza, o la più vistosa, della lesione cerebrale (Scheda 29.2). Il fatto che la visione dei colori possa venir danneggiata in modo selettivo suggerisce che vi sia qualche regione della corteccia cerebrale specializzata per l'analisi delle informazioni relative ai colori. Tuttavia, l'idea che vi sia una specializzazione cerebrale apposita per l'elaborazione dei colori è tuttora oggetto di discussione. Sebbene molti pazienti affetti da acromatopsia presentino vistosi difetti della visione dei colori, in generale, se vengono studiati a fondo presentano sempre anche qualche altro difetto percettivo.

Una visione d'insieme

La facoltà di vedere i colori ci è estremamente utile per identificare e distinguere i diversi oggetti. Alla base di questa facoltà percettiva stanno tre classi di fotorecettori costituiti da coni dotati di sensibilità spettrale diversa ma ampiamente sovrapposta. Di conseguenza, nel sistema visivo tutte le distribuzioni spettrali sono rappresentate da tre valori. Sebbene questi tre valori siano sufficienti per rappresentare senza ambiguità funzioni di riflettanza di strutture semplici come quelle delle superfici degli oggetti naturali, esiste ancora una vasto ambito di distribuzioni dello spettro luminoso, fisicamente diverse fra loro, che il sistema visivo non è in grado di distinguere. Tale carenza viene sfruttata, per esempio, dalla televisione che crea una larga gamma di colori semplicemente mescolando in proporzioni diverse tre luci di composizione spettrale nota.

I meccanismi retinici trasformano i segnali generati dai coni dando origine a segnali di opponenza cromatica. Questa trasformazione è assai utile in quanto crea un codice particolarmente efficiente per rappresentare le caratteristiche spettrali delle diverse superfici. I segnali che riguardano i colori vengono poi convogliati in corteccia da una classe particolare di neuroni (cellule P), che trasportano anche informazioni circa la struttura spaziale delle immagini.

Un importante problema, che è tutt'ora oggetto di discussione, è se la corteccia analizzi i segnali che riguardano i colori isolatamente o unitamente a quelli relativi ad altri attributi delle immagini. Se il colore viene analizzato in una via particolare, ci dovremmo aspettare che esistano aree corticali superiori nelle quali la maggior parte delle cellule risponde bene alle variazioni di colore delle immagini, mentre sono relativamente insensibili alla variazione di tutti gli altri attributi degli stimoli visivi. In caso contrario, se i neuroni sono funzionalmente attrezzati per elaborare insieme i diversi elementi che fanno variare l'aspetto delle immagini, come il colore, la profondità di campo, l'orientamento, ecc., l'analisi del colore degli oggetti risulterà indissolubilmente legata a quella delle informazioni che riguardano tutti gli altri attributi delle immagini. A tutt'oggi le osservazioni fisiologiche condotte sulle cortecce extrastriate non hanno potuto risolvere questo problema. Abbiamo visto che dopo un ictus alcuni soggetti presentano un indebolimento della visione dei colori che non si accompagna alla perdita di altre facoltà percettive. Anche i risultati di recenti ricerche tese a caratterizzare la funzione delle diverse regioni della corteccia visiva mediante la tecnica della tomografia ad emissione di positroni (TEP) hanno dimostrato un significativo aumento di attività dei neuroni di particolari regioni della corteccia cerebrale quando ai soggetti vengono presentati oggetti colorati, mentre tale aumento non si manifesta se le strutture presentate sono acromatiche. Tutto ciò induce a pensare che nella corteccia cerebrale dell'Uomo esistano zone particolarmente specializzate per l'analisi dei colori. Inoltre, anche le ricerche condotte sulla Scimmia hanno dimostrato che la presenza di neuroni ad opponenza cromatica è particolarmente cospicua nell'area V4.

Non ostante esistano tutte queste indicazioni relative all'esistenza di una via o di un'area corticale particolarmente adibita all'analisi dei colori, vi sono altre prove sperimentali che indicano che tale specializzazione debba essere piuttosto modesta. Le prove più convincenti in questo senso vengono da esperimenti percettivi che dimostrano come l'esposizione prolungata alla vista di strutture di colore, forma e orientamento particolari rende l'osservatore assai meno sensibile alle predette strutture ma non ad altre di colore, orientamento e forma diversi (gli esperimenti fisiologici ci dicono che questi effetti postumi insorgono in corteccia e non a livelli più precoci). Questi risultati implicano che esistano meccanismi che vanno incontro ad affaticamento e che ciascuno di tali meccanismi sia

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 29.2

Una vita senza colori: Il caso del pittore che non vede i colori

Il signor I. ci aveva visto bene tutta la vita; era nato con un corredo normale di coni o recettori per i colori... ma era divenuto cieco per i colori, appunto, dopo averli percepiti normalmente per sessantacinque anni. E non è che adesso confondesse un colore per l'altro, o che li vedesse come sfumature diverse di grigio, come accade in generale a coloro che sono congenitamente ciechi per i colori. Egli era diventato totalmente cieco per i colori; era come se "vedesse ogni cosa sullo schermo di una televisione in bianco e nero". Tutto cominciò con un incidente di macchina, e il modo improvviso con cui ebbero inizio i disturbi non era compatibile con una forma che determini un lento deterioramento dei coni retinici, ma suggeriva piuttosto una lesione a livello più alto, con localizzazione in quelle parti della corteccia cerebrale che sono specializzate per la visione dei colori

[Qualche tempo dopo l'incidente di macchina] il signor I. decise di tornare al lavoro. Gli sembrava di guidare in mezzo alla nebbia anche se sapeva benissimo che quella mattina era bella e soleggiata. Ogni cosa gli appariva nebulosa, biancastra, grigiastra, confusa. Il suo stupore si mutò presto in un sentimento di orrore...

Quando arrivò al suo studio provò un sentimento di sollievo perché sperava che quell'orribile nebbia se ne sarebbe andata e che ogni cosa avrebbe riacquistato un aspetto distinto. Ma come entrò vide con orrore che il suo studio, che era tappezzato di quadri dagli splendidi colori... gli appariva irrimediabilmente grigio e privo di colore. Le sue tele, i colori dei quadri astrattisti per i quali era famoso sembravano tutti grigiastri o dipinti in bianco e nero, erano divenuti incomprensibili. Poi, all'orrore si aggiunse la disperazione: anche le sue capacità artistiche erano diventate ora prive di significato, non poteva immaginare come avrebbe potuto tirare avanti...

Il signor I. non poteva neppure più sopportare il nuovo aspetto con cui gli si mostrava la gente ("come se fossero grigie statue animate") e neppure il proprio, che gli appariva quando si guardava allo specchio; evitava ora i rapporti sociali e trovava impossibile anche ogni rapporto di tipo sessuale. Trovava che la pelle della gente, la pelle di sua moglie, la sua stessa pelle, era di un grigio repellente; il "roseo della pelle" gli sembrava ora come "il colore grigiastro di un ratto"; e tutto ciò accadeva anche quando chiudeva gli occhi, perché la sua vivida e spiccata immaginazione visiva (la capacità "eidetica" di visualizzare le cose) gli era ancora rimasta ma era diventata senza colori e gli imponeva di visualizzare immagini, lo obbligava a "vedere" mentalmente secondo la visione distorta della sua acromatopsia. Trovava disgustoso il cibo grigiastro e smorto che gli toccava mangiare, e doveva mangiare ad occhi chiusi. Ma anche così le cose non andavano molto meglio perché anche la sua immagine mentale di un pomodoro era nerastra come lo era il suo aspetto...

Così ora vedeva i rossi (o piuttosto non li vedeva) come neri. I gialli e i blu gli sembravano invece quasi bianchi. Inoltre il contrasto dei toni era accentuato mentre non apprezzava più le sfumature di tonalità... Gli oggetti risaltavano, quando risaltavano, con particolare contrasto e chiarezza ma come semplici sagome. Se tuttavia il loro contrasto sullo sfondo era normale o tenue, essi sparivano del tutto alla vista...

In uno sforzo disperato di trasmettere agli altri l'aspetto del mondo quale gli appariva, e vista l'inadeguatezza delle solite analogie della visione in bianco e nero, cercò qualche settimana più tardi di creare nel suo studio una stanza "interamente grigia", un universo grigio nel quale i tavoli, le sedie e perfino una sofisticata tavola da pranzo apparecchiata erano tutti dipinti di diverse tonalità di grigio. L'aspetto della camera, vista a tre dimensioni e con una scala di tonalità diversa dalla normale visione in "bianco e nero" alla quale siamo abituati, era francamente macabro e del tutto diverso da quello di una fotografia presa in bianco e nero. Come sottolineò il signor I., "noi troviamo accettabili i disegni, i film, la televisione, una quantità di piccole immagini in bianco e nero che possiamo guardare o che possiamo ignorare se vogliamo. Sono solo immagini, sappiamo bene che non è la realtà. Ma immaginiamo un po' tutto bianco e nero intorno a noi, a 360 gradi, tutto solido, vero e in tre dimensioni e questo per sempre, tutto un mondo in bianco e nero... Non potete immaginarlo: l'unico modo che ho per esprimere quello che vedo è quello di creare una camera completamente grigia, con tutto grigio quello che c'è dentro, e voi stessi dovreste venir dipinti di grigio in modo da far parte di quel mondo, e non da esserne solo degli osservatori". Una volta disse: "è come vivere in un mondo fuso nel piombo"...

Stranamente, anche il piacere della musica era alterato in quanto, prima dell'incidente, egli aveva (come il famoso compositore russo Scriabin) una sensibilità così intensa che le diverse note gli si tramutavano subito in colori e tutta la musica che sentiva gli evocava una tumultuosa visione interna di colori. Con la perdita del senso dei colori andò perduta anche la capacità di associarli alle note, il suo "organo interno dei colori" aveva perso ogni capacità ed ora egli sentiva la musica senza accompagnamento visivo; e questa musica priva della sua essenziale controparte cromatica era per lui una musica radicalmente impoverita.

Quando chiedemmo al signor I. di esaminare e dipingere una copia colorata dello spettro visivo... egli vi poté vedere soltanto del bianco, del nero e diverse gradazioni di grigio, e lo dipinse così. Curiosamente, la sua percezione dello spettro visibile non aveva alcuna somiglianza con quella che ne hanno i soggetti che sono ciechi per i colori per alterazione dei pigmenti retinici (essi vedono un unico picco di luminosità, nel verde, a circa 500 nanometri), ma assomigliava a quella delle persone con visione normale (fotopica), la cui percezione della luminosità ha un massimo nel giallo-verde (intorno a 560 nanometri). Ciò dimostrava che i meccanismi dei coni e la discriminazione delle lunghezze d'onda erano normali e che era difettosa soltanto la "percezione" (o la "costruzione") dei colori...

I controlli fatti fino a questo punto (numerosi altri test visivi e un esame neurologico completo diedero esito del tutto negativo) dimostravano che il paziente presentava una forma isolata ma completa di acromatopsia o cecità per i colori...

Erano già stati fatti esami... per chiarire la natura del danno cerebrale del signor I. (con l'uso di scansioni TC e RMI) e

per misurare le reazioni fisiologiche della corteccia visiva (con i potenziali evocati), ma tutti gli esami erano risultati negativi. Con metodi più avanzati di visualizzazione del cervello *in vivo* avremmo probabilmente potuto identificare la piccola area cerebrale lesa; ma il signor I. si era stancato di "tutti questi esami" e ci parve meglio in quel momento tornare ad eseguire test di tipo percettivo anche se in forma più elaborata.

L'analisi percettiva di "sfumature complesse" di colori ha attratto l'attenzione di Edwin Land negli Stati Uniti e di Semir Zeki in Inghilterra, che hanno messo a punto, a questo proposito, una serie di test clinici e sperimentali. Questi test si basano sulla giustapposizione particolare di blocchi di colore diverso che hanno una vaga rassomiglianza con certi quadri di Mondrian (e che sono perciò talvolta chiamati "i Mondrian"). Queste sagome colorate vengono proiettate su uno schermo attraverso filtri che possono venir cambiati rapidamente. Nel gennaio del 1987 il paziente ed io avemmo un incontro con il professor Zeki, e furono eseguiti dei test ancora più sofisticati. Come oggetto test fu usato un "Mondrian" molto complesso sul quale veniva proiettata luce bianca o filtrata attraverso filtri di gel a banda molto stretta che lasciavano passare soltanto luce rossa o verde o blu...

Era chiaro che il signor I. era in grado di distinguere la maggior parte delle forme geometriche, anche se soltanto sotto forma di gradazioni diverse di grigio, e che le poteva rapidamente classificare su una scala da uno a quattro, anche se non riusciva a distinguere certi margini di colore (per esempio, quelli fra rosso e verde che, visti con luce bianca gli apparivano entrambi come "neri"). Se i filtri venivano rapidamente cambiati a caso, la scala dei grigi cambiava radicalmente per tutte le sagome, e alcune sfumature che il paziente non era stato prima in grado di distinguere apparivano ora molto diverse; tutte le tinte (eccetto ciò che era veramente nero) cambiavano leggermente o vistosamente cambiando la lunghezza d'onda del fascio di luce che veniva proiettato. (Per esempio una superficie verde gli appariva "bianca" a luce verde [di lunghezza d'onda intermedia] ma "nera" a luce bianca o rossa [di lunghezza d'onda lunga]).

Le risposte del signor I. erano concordanti ed immediate... Tali risposte erano del tutto diverse da quelle che avrebbero potuto essere fornite da qualcuno affetto da cecità retinica per i colori, vale a dire per l'assenza nell'occhio di recettori sensibili a certe lunghezze d'onda. Era assolutamente chiaro che il signor I. era in grado di distinguere le diverse lunghezze d'onda ma che non poteva proseguire su questa strada fino a "tradurre" la lunghezza d'onda discriminata in colore, non poteva perciò far nascere quella costruzione cerebrale o mentale che noi chiamiamo colore...

Tutto ciò ci rendeva chiaramente edotti che la sua capacità di distinguere i colori era preservata mentre la sua percezione dei colori era compromessa, come se vi fosse una dissociazione completa fra le due cose. Tale dissociazione non avrebbe potuto aver luogo a meno che non esistessero vie nervose diverse per la discriminazione e la costruzione mentale dei colori. Pertanto la situazione del signor I. diventa chiara soltanto se accettiamo una teoria di analisi a molti stadi come quella di Land o di Zeki, e teorie di questo tipo possono venir basate in modo definitivo ed elegante solo in presenza di pazienti di questo tipo.

Postscriptum (Ottobre 1987)

Sono passati già due anni da quando il signor I. ha perso la visione dei colori. Il dolore intenso che lo caratterizzava sulle prime, quando egli sedeva per ore davanti al suo (per lui) nero giardino, cercando disperatamente di percepirlo o di poterselo immaginare verde, è scomparso, come sono scomparse le sue ripulse (egli non vede più ora sua moglie o se stesso con la pelle "biancastra come quella di un ratto").

Noi pensiamo che ci sia stato in lui una specie di "perdita della memoria" dei colori, una perdita di memoria ad un tempo psicologica e fisiologica, strategica e strutturale. Probabilmente ciò accade a chi non è più in grado di immaginare o di ricordare o di ricostruire con qualche mezzo fisiologico una modalità percettiva ormai perduta...

Nei mesi scorsi il signor I. ha cominciato a cambiare abitudini e comportamento "diventando un nottambulo" per dirla con le sue parole... Egli si dirige in macchina a caso verso Boston, verso Baltimora o verso piccole città e villaggi, arrivandovi all'imbrunire e vagando quindi per le strade fino a notte inoltrata, talvolta attaccando discorso con qualcuno e talvolta entrando in piccoli ristoranti: "Tutto è diverso di notte nei ristoranti, per lo meno se ci sono finestre. L'oscurità entra dentro e non c'è luce che la possa cambiare. Si trasformano in luoghi notturni. Mi piace la notte", dice il signor I. ...

Richard Gregory, parlando di quelli che non hanno mai visto i colori (per assenza dei coni o per alterata loro funzione) dice: "Vivono in un mondo scotopico, in un mondo dove v'è sempre la luna piena" e questo sembra oggi essere il solo mondo che il signor I. può sopportare. Il nostro mondo "fotopico" luminoso, abbagliante e colorato deve sembrare disarmonico e spiacevole per un soggetto acromatopico (sia che sia nato cieco per i colori, come i pazienti di Gregory, o che lo sia diventato, come il signor I.); dato ciò, e aggiungendovi un'esaltata sensibilità compensatoria per il mondo notturno e scotopico, non è sorprendente e forse è addirittura inevitabile che i soggetti acromatopici siano attratti dal solo mondo nel quale essi possano sentirsi a loro agio come a casa, e che essi, come certi piccoli lemuridi dai grandi occhi, che escono a caccia solo di notte, tendano a diventare del tutto, o quanto più possono, creature notturne in un mondo notturno.

Abbreviato, per concessione di O. Sacks, R. Wasserman: *The case of the colorblind Painter, New York Review of Books*, 19 Novembre 1987, pp. 25-34.

 ISBN 88-408-1256-3

sensibile a parecchi attributi delle immagini e non ad un solo. Vi sono anche altri tipi di prove che V4 possiede una funzione visiva molto complessa e che non riguarda soltanto l'analisi del colore. In primo luogo, le cellule selettive per i colori rappresentano soltanto una piccola percentuale dei neuroni che proiettano da V2 a V4. In secondo luogo, gli studi sulle capacità visive di scimmie portatrici di lesioni di V4 dimostrano che gli animali eseguono in modo soddisfacente compiti che comportano discriminazioni visive semplici, mentre dimostrano gravi carenze nell'esecuzione di discriminazioni più complesse. Probabilmente però l'argomento più forte contro l'ipotesi che V4 sia un'area esclusivamente specializzata per l'analisi del colore risiede nella constatazione che essa rappresenta la principale via d'accesso al lobo temporale e quindi la principale via attraverso la quale vengono convogliate alle cortecce superiori informazioni visive che sappiamo rivestire importanza per molti altri aspetti della percezione visiva oltre a quella del colore (v. Capitolo 28).

Nel complesso, le prove fisiologiche sono in favore dell'idea che le informazioni circa il colore non vengano analizzate in una via o in un modulo specializzati, ma che la loro elaborazione sia, ad ogni livello, legata in modo indissolubile con quella di altri attributi visivi degli oggetti, almeno lungo la via principale che mette in comunicazione V1 con il lobo temporale. Secondo questo modo di vedere, il colore non è che uno dei numerosi aspetti di un'immagine per il quale sono selettivi i neuroni corticali.

Peter Lennie

LETTURE SCELTE

Kaiser PK, Boynton RM. 1996. *Human Color Vision*, 2nd ed. Washington, DC: Optical Society of America.

Gouras P (ed). 1991. *The Perception of Colour.* Boca Raton, FL: CRC Press.

Lennie P, D'Zmura M. 1988. Mechanisms of color vision. CRC Crit Rev Neurobiol 3:333–400.

Plant GT. 1991. Disorders of colour vision in diseases of the nervous system. In: DH Foster (ed). *Inherited and Acquired Colour Vision Deficiencies: Fundamental Aspects and Clinical Studies*, pp. 173–198. Boca Raton, FL: CRC Press.

Nathans J, Merbs SL, Sung CH, Weitz CJ, Wang Y. 1992. Molecular genetics of human visual pigments. Annu Rev Genet 26:403–424.

Neitz J, Neitz M. 1994. Color vision defects. In: AF Wright, B Jay (eds). *Molecular Genetics of Inherited Eye Disorders*, pp. 218–257. Chur, Switzerland: Harwood Academic.

Zeki S. 1993. *A Vision of the Brain.* Oxford: Blackwell Scientific.

BIBLIOGRAFIA

Albers J. 1975. *Interaction of Color.* New Haven, Yale Univ. Press.

Baylor DA, Nunn BJ, Schnapf JL. 1984. The photocurrent, noise, and spectral sensitivity of rods of the monkey *Macaca fascicularis.* J Physiol (Lond) 357:575–607.

Buchsbaum G, Gottschalk A. 1983. Trichromacy, opponent colours coding and optimum colour information transmission in the retina. Proc R Soc Lond B Biol Sci 220:89–113.

Cohen J. 1964. Dependency of the spectral reflectance curves of the Munsell color chips. Psychonom Sci 1:369–370.

Dacey DM, Lee BB, Stafford DK, Pokorny J, Smith VC. 1996. Horizontal cells of the primate retina: cone specificity without spectral opponency. Science 271:656–659.

Dartnall HJ, Bowmaker JK, Mollon JD. 1983. Human visual pigments: microspectrophotometric results from the eyes of seven persons. Proc R Soc Lond B Biol Sci 220:115–130.

DeValois RL, Abramov I, Jacobs GH. 1966. Analysis of response patterns of LGN cells. J Opt Soc Am 56:966–977.

Edwards EA, Duntley SQ. 1939. The pigments and color of living human skin. Am J Anat 65:1–33.

Evans RM. 1948. *An Introduction to Color.* New York: Wiley.

Gouras P. 1968. Identification of cone mechanisms in monkey ganglion cells. J Physiol (Lond) 199:533–547.

Hering E. 1964. *Outlines of a Theory of the Light Sense.* LM Herrick, D Jameson (transl). Cambridge, MA: Harvard Univ. Press.

Hubel DH, Wiesel TN. 1968. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. J Physiol (Lond) 195:215–243.

Hurvich LM, Jameson D. 1957. An opponent-process theory of color vision. Psychol Rev 64:384–404.

Ishihara S. 1993. *Tests for Colour-Blindness.* Tokyo: Kanehara.

Krauskopf J, Williams DR, Heeley DW. 1982. Cardinal directions of color space. Vision Res 22:1123–1131.

Lennie P, Krauskopf J, Sclar G. 1990. Chromatic mechanisms in striate cortex of macaque. J Neurosci 10:649–669.

Levitt JB, Kiper DC, Movshon JA. 1994. Receptive fields and functional architecture of macaque V2. J Neurophysiol 71:2517–2542.

Maloney LT. 1986. Evaluation of linear models of surface spectral reflectance with small numbers of parameters. J Opt Soc Am [A] 3:1673–1683.

Nathans J. 1989. The genes for color vision. Sci Am 260:42–49.

Schnapf JL, Kraft TW, Nunn BJ, Baylor DA. 1988. Spectral sensitivity of primate photoreceptors. Vis Neurosci 1:255–261.

Smith VC, Pokorny J. 1975. Spectral sensitivity of the foveal cone photopigments between 400 and 500 nm. Vision Res 15:161–171.

Stryer L. 1988. *Biochemistry*, 3rd ed. New York: Freeman.

Vos JJ, Walraven PL. 1971. On the derivation of the foveal receptor primaries. Vision Res 11:799–818.

Webster MA, Mollon JD. 1991. Changes in colour appearance following post-receptoral adaptation. Nature 349:235–238.

Wiesel TN, Hubel DH. 1966. Spatial and chromatic interactions in the lateral geniculate body of the rhesus monkey. J Neurophysiol 29:1115–1156.

Wyszecki G, Stiles WS. 1982. *Color Science—Concepts and Methods, Quantitative Data and Formulae*, 2nd ed. New York: John Wiley & Sons.

Young T. 1802. The Bakerian lecture. On the theory of light and colours. Philos Trans R Soc Lond 92:12–48.

Zeki SM. 1973. Colour coding in rhesus monkey prestriate cortex. Brain Res 53:422–427.

30 La funzione uditiva

- **L'orecchio comprende tre parti funzionalmente distinte**
  - Orecchio esterno
  - Orecchio medio
  - Orecchio interno
- **La funzione uditiva ha inizio con la concentrazione dell'energia sonora da parte dell'orecchio**
- **Anatomia funzionale della coclea**
  - La membrana basilare funge da analizzatore meccanico delle frequenze acustiche
  - L'organo del Corti è il sito della coclea dove avviene la trasduzione meccanoelettrica
  - L'energia sonora viene amplificata meccanicamente nella coclea
- **Elaborazione nervosa delle informazioni uditive**
  - Le cellule ciliate della coclea sono innervate da cellule gangliari
  - Le fibre del nervo cocleare codificano sia la frequenza che l'intensità dei suoni
  - L'analisi del suono prende inizio nei nuclei cocleari
  - I nuclei di ritrasmissione del tronco dell'encefalo localizzano la provenienza dei suoni
- **Le informazioni uditive vengono analizzate in numerose aree della corteccia cerebrale**
- **La perdita sensoriale dell'udito è un disturbo assai diffuso cui è spesso possibile porre rimedio**
- **Una visione d'insieme**

La capacità di distinguere una vasta gamma di suoni, dalla complessità di una sinfonia o dai toni caldi di una conversazione fino all'urlio confuso di uno stadio, costituisce un grande arricchimento delle nostre esperienze. Tale capacità dipende dall'opera quasi miracolosa svolta delle cellule ciliate che sono i recettori dell'orecchio interno. Cellule ciliate simili sono anche responsabili del nostro senso dell'equilibrio. La funzione uditiva dell'Uomo prende inizio con la trasduzione dell'energia del suono in energia elettrica da parte della coclea, che è un organo a foggia di chiocciola dell'orecchio interno. La coclea provvede quindi ad inviare il prodotto di tale trasduzione al sistema nervoso centrale. La coclea, tuttavia, non funge soltanto da rivelatore passivo. La nostra capacità di distinguere anche piccole differenze fra un suono e l'altro nasce dalla proprietà del sistema uditivo di saper distinguere le diverse frequenze che li compongono e di fornire informazioni che riguardano sia i toni presenti che le loro intensità relative. Nella coclea sono anche presenti amplificatori cellulari che esaltano la nostra sensibilità uditiva e sono responsabili del primo stadio di analisi delle frequenze acustiche.

Le due coclee contengono poco più di 30.000 cellule recettrici. Sono queste cellule ciliate che svolgono la trasduzione dei suoni. Tali cellule ricevono una serie di afferenze meccaniche corrispondenti ai diversi suoni e trasducono i relativi segnali meccanici in risposte elettriche che vengono quindi inviate per l'interpretazione al sistema nervoso centrale. Le cellule ciliate hanno una sensibilità che permette loro di apprezzare spostamenti meccanici di dimensioni atomiche e sono in grado di trasdurre stimoli che possono variare da afferenze pressoché stazionarie a frequenze dell'ordine di grandezza di qualche decina di kilohertz. Una lesione o un'alterazione delle cellule ciliate costituisce la causa più frequente della sordità che, negli Stati Uniti, affligge quasi 30 milioni di persone.

Il flusso delle informazioni uditive va dalla coclea ai nuclei cocleari, da questi i segnali salgono poi lungo il tronco dell'encefalo attraversando una serie di nuclei di ritrasmissione ampiamente interconnessi. Le stazioni del tronco dell'encefalo sono essenziali per la localizzazione della provenienza dei suoni e per l'eliminazione degli effetti eco. Numerose regioni della corteccia cerebrale perfezionano infine l'analisi delle informazioni uditive arrivando anche a decomporre suoni di struttura complessa come il linguaggio umano. In questo capitolo prenderemo in esame la coclea ed i particolari meccanismi mediante i quali essa riesce a compiere le sue straordinarie

 ISBN 88-408-1256-3

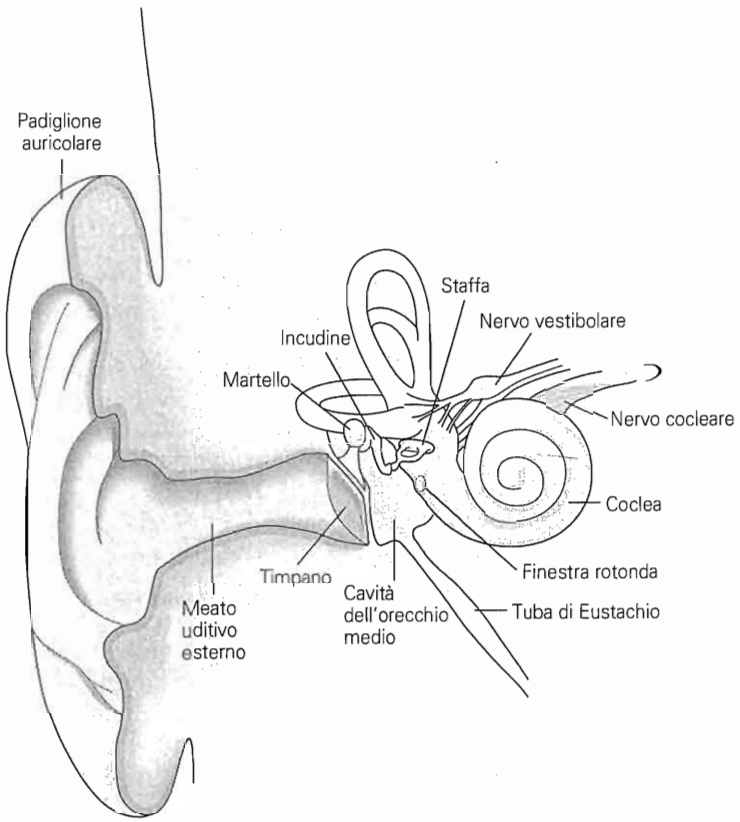


Figura 30.1 Struttura dell'orecchio umano. L'orecchio esterno, e specialmente il padiglione auricolare, convoglia il suono nel meato uditivo esterno. L'alternarsi di aumenti e diminuzioni della pressione dell'aria fanno vibrare il timpano. Tali vibrazioni vengono trasmesse attraverso l'orecchio medio, che è ripieno di aria, da tre ossicini collegati fra loro: il martello, l'incudine e la staffa. Le vibrazioni della staffa stimolano la coclea, che è l'organo sensoriale dell'orecchio interno. (Modificata, da Noback, 1967.)

prestazioni; esamineremo quindi le vie centrali del sistema uditivo e descriveremo come vengono analizzati i suoni nella specie umana. Da ultimo, delineeremo le diverse opportunità terapeutiche che sono oggi disponibili per il trattamento della sordità.

L'orecchio comprende tre parti funzionalmente distinte

I suoni consistono di compressioni e di rarefazioni che si propagano attraverso un mezzo elastico: l'aria. Come è facile rendersi conto quando proviamo a gridare, per produrre le variazioni di pressione necessarie alla genesi dei suoni è necessario compiere lavoro sull'aria mediante il nostro apparato vocale o con un'altra sorgente di suoni. Il suono trasmette l'energia acustica attraverso l'aria alla velocità di circa 340 m/s. Per poter sentire, noi dobbiamo, anzitutto, concentrare quest'energia meccanica, trasmetterla quindi all'organo recettivo dell'orecchio che la trasforma infine in un segnale elettrico analizzabile da parte del sistema nervoso. Questi tre compiti corrispondono alle funzioni rispettive dell'orecchio esterno, dell'orecchio medio e dell'orecchio interno (Figura 30.1).

Orecchio esterno

La parte più evidente dell'orecchio esterno dell'Uomo è il padiglione auricolare che è costituito da uno spesso tratto di cartilagine incurvato e ricoperto dalla cute. Come un'antenna parabolica raccoglie le radiazioni elettromagnetiche, così il padiglione auricolare riflette e concentra le onde sonore incanalandole nel meato uditivo esterno o canale auricolare. In realtà, l'orecchio esterno non ha la stessa efficacia nel concentrare le onde sonore, quale che sia la loro direzione di provenienza; infatti la sua superficie irregolare lo mette in grado di raccogliere in maniera ottimale soltanto suoni di diversa frequenza che provengono da particolari posizioni rispetto alla testa. La nostra capacità di localizzare i suoni provenienti dal mondo esterno, particolarmente lungo l'asse verticale, dipende perciò in maniera critica dalle proprietà dell'orecchio esterno di fungere da collettore dei suoni. Il meato uditivo esterno termina a livello della membrana timpanica, che è un diaframma sottile del diametro di circa 9 mm.

Orecchio medio

L'orecchio medio è una cavità ripiena d'aria che rappresenta un'estensione del faringe con il quale è connesso tramite la tuba di Eustachio. L'energia meccanica che deriva dai suoni provenienti dall'aria esterna attraversa l'orecchio medio tramite i movimenti di tre piccoli ossicini: il martello, l'incudine e la staffa. La base del martello è attaccata alla membrana del timpano; l'altra estremità è connessa mediante un legamento all'incudine che è, a sua volta, connessa in maniera analoga alla staffa. L'estremità appiattita della staffa, o piede, è inserita in

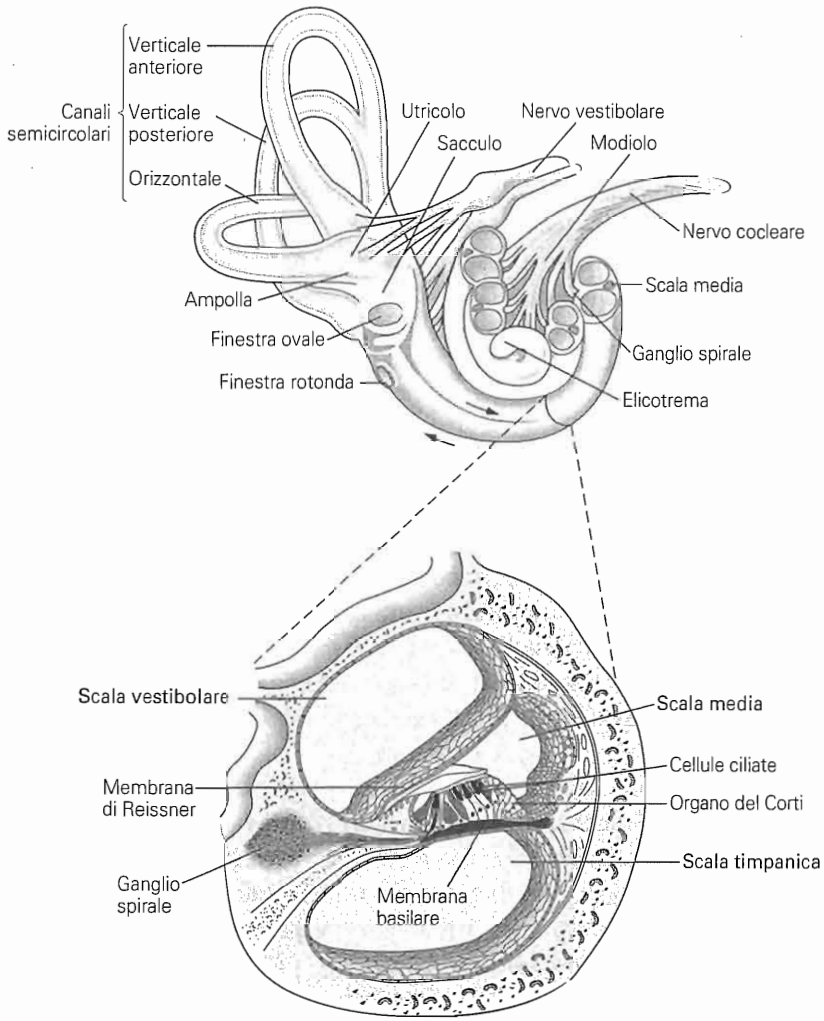


Figura 30.2 La coclea è composta da tre concamerazioni riempite di liquido che hanno una lunghezza complessiva di circa 33 mm. Nella sezione trasversa rappresentata in figura si può osservare la disposizione delle tre concamerazioni. La finestra ovale riceve le spinte della staffa in risposta ai suoni ed è in comunicazione con la scala vestibolare. La scala timpanica è chiusa alla base dalla finestra rotonda, costituita da una sottile membrana elastica. Fra queste due concamerazioni è interposta la scala media, che è una struttura tubulare riempita di endolinfa ed il cui rivestimento epiteliale comprende le 16.000 cellule ciliate localizzate sulla membrana basilare. (Modificata, da Noback, 1967.)

un'apertura, la finestra ovale, scavata nella superficie ossea che ricopre la coclea. I primi due ossicini sono vestigia evolutive e derivano da componenti ancestrali della mandibola dei rettili.

Orecchio interno

Il nome coclea deriva dal termine *cochlos*, che è il nome greco della lumaca. La coclea dell'Uomo è costituita da tre avvolgimenti incompleti, di diametro progressivamente minore, riuniti in una struttura conica che assomiglia al guscio di una lumaca. Tutta la coclea ha all'incirca la sezione di un pisello con un diametro trasverso di circa 9 mm. La coclea è ricoperta da uno strato osseo sottile ed è nascosta nella profondità della densa struttura dell'osso temporale. La superficie interna ed esterna dell'osso della coclea sono ricoperte da strati di tessuto connettivo che costituiscono l'endostio e il periostio.

L'interno della coclea, a differenza del guscio di una lumaca, non è costituito da una sola cavità. Esso contiene tre strutture tubulari riempite di liquido e avvolte a forma elicoidale attorno ad un nucleo osseo conico, o modiolo (Figura 30.2). Se la coclea viene osservata in sezione trasversa lungo tutto il suo percorso a spirale, il compartimento superiore ripieno di liquido è la cosiddetta *scala vestibolare*. Alla base di questa concamerazione sta la finestra ovale, chiusa ermeticamente dal piede della staffa. La concamerazione inferiore è invece la *scala timpanica*; anch'essa possiede un'apertura basale, la finestra rotonda, chiusa da una membrana elastica. La *scala media*, o dotto cocleare, separa le altre due concamerazioni lungo la maggior parte della loro lunghezza; la scala vestibolare e la scala timpanica comunicano fra loro tramite l'elicotrema, a livello dell'apice della coclea, dove il dotto cocleare presenta un'interruzione. Una sottile membrana (la membrana di Reissner) separa la scala media da quella vestibolare. La membrana basilare, che separa la scala media dalla sottostante scala timpanica, rappresenta la complessa struttura dove hanno sede i processi della trasduzione uditiva.

La funzione uditiva ha inizio con la concentrazione dell'energia sonora da parte dell'orecchio

Gli esperimenti psicofisici hanno stabilito che la percezione soggettiva dell'intensità del suono raddoppia ogni volta che l'intensità dello stimolo sonoro aumenta di 10 volte. Questo tipo di relazione è caratteristico di molti dei nostri sensi ed è la base della legge di Weber-Fechner

 ISBN 88-408-1256-3

(v. Capitolo 21). Per rappresentare l'intensità del suono in modo corrispondente alla nostra percezione della sua forza è pertanto utile usare una scala logaritmica. Il livello, L, di un qualsiasi suono può venir espresso (in unità di decibel di livello di pressione del suono, o dB LPS) come

$$L = 20 \log_{10} \left(\frac{P}{P_{rif}} \right)$$

dove P indica l'entità dello stimolo, espressa come radice quadrata media della pressione del suono (in unità di pascal, o Pa). Per uno stimolo sinusoidale, l'ampiezza di picco è maggiore del valor medio della radice quadrata di un fattore pari alla radice quadrata di 2. Come livello di riferimento della scala, 0 dB LPS viene definito come la pressione del suono la cui radice quadrata media è 20 μPa. Tale intensità corrisponde approssimativamente alla soglia di udibilità dell'Uomo a 4 kHz, che è la frequenza alla quale il nostro orecchio è maggiormente sensibile.

Per rendersi conto che il suono consiste di compressioni ed espansioni alternate dell'aria, basta pensare a come trema una finestra colpita da un rumore intenso. Il rumore più forte tollerabile dall'Uomo ha un'intensità di circa 120 dB LPS, ed è in grado di alterare transitoriamente la pressione atmosferica locale (circa 10^3 Pa) di molto meno dello 0,1%. Non ostante ciò, tale variazione esercita sulle due facce di una finestra larga un metro una pressione oscillatoria di ± 28 Pa. L'esperienza ci dice che per far tremare allo stesso modo quella finestra con una spinta dovremmo esercitarvi sopra una forza di circa ± 27 kg. Un suono debole ma chiaramente udibile dell'intensità di 10 dB LPS produce una variazione oscillante di pressione di soli ± 90 μPa nel canale uditivo; in questo caso la variazione percentuale della pressione locale è inferiore a ± 10^{-9}.

Per quanto le forze in gioco siano assai deboli, gli aumenti e le diminuzioni della pressione atmosferica prodotte dai suoni sono in grado di esercitare efficaci pressioni e trazioni sulla membrana timpanica facendola spostare in fuori e in dentro. I movimenti del timpano fanno spostare, a loro volta, il martello che è fissato sulla sua superficie interna. Il successivo movimento della catena degli ossicini è assai complesso e dipende sia dalla frequenza che dall'intensità del suono. Semplificando un po' il problema, si può dire che l'azione degli ossicini può venire assimilata a quella di due bracci di leva collegati insieme, il martello e l'incudine, e di un pistone costituito dalla staffa. Le spinte alternate dell'incudine sulla staffa la fanno ciclicamente affondare più profondamente e ritrarre dalla sua sede nella finestra ovale. Il piede della staffa funziona perciò come un pistone che aumenta e riduce ciclicamente la pressione del fluido contenuto nella scala vestibolare.

Siccome le energie connesse ai segnali acustici sono molto modeste, una compromissione della normale struttura dell'orecchio medio può causare una sordità di *conduzione*. Esistono due forme molto comuni di questo tipo di sordità. Il primo tipo insorge in seguito a processi infiammatori dell'orecchio medio (otite media) che esitano nella formazione di un tessuto cicatriziale in grado di immobilizzare il timpano o la catena degli ossicini. Il secondo tipo è consecutivo a una proliferazione ossea a carico dell'apparato legamentoso degli ossicini (otosclerosi) e determina una sensibile diminuzione della loro mobilità; questa forma cronica, di origine ancora ignota, può determinare sordità di grado elevato.

Un semplice test diagnostico della sordità di conduzione è il test di Rinné. Si chiede al paziente di confrontare l'intensità di un suono prodotto dalla vibrazione di un diapason posto in vicinanza dell'orecchio affetto con quello prodotto dallo stesso diapason con la base appoggiata sul capo del paziente, generalmente subito dietro il padiglione auricolare. Se lo stimolo prodotto dal diapason in quest'ultima posizione viene percepito come molto più forte, è probabile che in quel paziente le vie di conduzione del suono siano alterate mentre l'orecchio interno potrebbe essere indenne. Se, al contrario, la conduzione ossea non risulta più efficiente di quella aerea, è più probabile che il paziente abbia una lesione dell'orecchio interno e quindi una sordità sensoriale. La diagnosi di sordità di conduzione è molto importante in quanto l'intervento chirurgico è generalmente risolutivo: la rimozione del tessuto cicatriziale o la ricostituzione delle vie di conduzione, mediante l'impianto di una protesi inerte, può restituire in molti casi al paziente una funzionalità uditiva eccellente.

L'azione della staffa a livello della finestra ovale produce variazioni di pressione che si propagano alla velocità del suono lungo il fluido che riempie la scala vestibolare. Poiché la perilinfa è un liquido acquoso praticamente incompressibile, l'effetto principale del movimento della staffa è quello di spostare il liquido della scala vestibolare in una direzione dove non esiste un ostacolo fisso e quindi verso la parte elastica della coclea. Se a questo punto il fluido deflette la coclea verso il basso, tale movimento tenderà a far aumentare la pressione nella scala timpanica. L'aumento di pressione sposterà infine la massa fluida aumentando la sporgenza della finestra rotonda verso l'esterno. Ogni ciclo innescato da uno stimolo acustico evocherà quindi, a sua volta, un ciclo completo di movimento in su e in giù di un minuscolo volume di fluido in ciascuna delle tre concamerazioni dell'orecchio. Tale movimento, in ultima analisi, si riflette in una deflessione della membrana basilare.

Anatomia funzionale della coclea

La membrana basilare funge da analizzatore meccanico delle frequenze acustiche

Le proprietà meccaniche della membrana basilare costituiscono l'elemento chiave della funzione cocleare. Per renderci conto di ciò, supponiamo che la membrana basilare abbia dimensioni e proprietà meccaniche uniformi

su tutta la sua lunghezza, che è di circa 33 mm. In queste condizioni, una differenza fluttuante di pressione determinata dalle onde sonore che si stabilisca fra la scala vestibolare e la scala timpanica farebbe muovere su e giù l'intera membrana basilare con escursioni simili in ogni suo punto (Figura 30.3C). Ciò accadrebbe indipendentemente dalla frequenza dell'onda di stimolazione; infatti, qualsiasi differenza di pressione fra la scala vestibolare e la scala timpanica si propagherebbe lungo le diverse concamerazioni della coclea nell'ambito di pochi microsecondi e la membrana basilare sarebbe pertanto sottoposta a forze uguali in ogni punto della sua lunghezza. Una forma simile di movimento della membrana basilare si osserva negli organi dell'udito dei rettili e degli uccelli.

Il fattore determinante della membrana basilare dei mammiferi è proprio la sua mancanza di uniformità. Le proprietà meccaniche della membrana basilare, infatti, variano in maniera continua lungo tutto il decorso della coclea. Alla sua estremità apicale la membrana basilare è almeno cinque volte più larga rispetto alla base. Mano a mano che la cavità della coclea si va allargando dall'apice dell'organo alla base, la larghezza della membrana basilare invece *diminuisce*. Inoltre, la membrana basilare è relativamente sottile e molle all'apice mentre diviene più spessa e rigida verso la base. Poiché le proprietà della membrana basilare variano in tutta la sua lunghezza, essa non è assimilabile semplicemente ad una corda di strumento musicale, ma piuttosto ad un fascio di corde che variano dalla corda più grossolana di un contrabbasso alla corda più sottile di un violino.

Queste variazioni sistematiche delle proprietà meccaniche della membrana basilare fanno sì che alla stimolazione con un tono puro essa risponda con un movimento elegante e complesso di tutta la sua struttura. Ad ogni istante la membrana si muove su e giù in tutta la sua lunghezza con escursioni che raggiungono ampiezza massima in un punto particolare. In un ciclo completo dell'onda sonora, ogni segmento della membrana va incontro ad unico ciclo di vibrazione (Figura 30.3D). Tuttavia, le diverse parti della membrana non oscillano in fase le une con le altre. Come dimostrò per primo Georg von Békési impiegando una luce stroboscopica, il movimento globale della membrana è assimilabile ad un'onda viaggiante. Ogni onda raggiunge la massima ampiezza in una particolare posizione che dipende dalla frequenza dello stimolo e poi le sue escursioni diminuiscono rapidamente mentre viaggia verso l'apice della coclea. L'onda che sale lungo la membrana basilare ha perciò l'aspetto di un'onda marina che viaggia verso terra: mano a mano che l'onda si avvicina alla spiaggia la sua cresta raggiunge un'altezza massima, poi si frange e svanisce rapidamente.

Anche se l'analogia fra l'aspetto del movimento della membrana basilare e quello di un'onda marina è suggestiva, tale connessione è una pura metafora in quanto le basi fisiche dei due fenomeni sono del tutto diverse. L'energia di un'onda marina dipende dal momento di una massa d'acqua mossa dal vento. La maggior parte dell'energia che determina il movimento di ogni punto della membrana basilare proviene invece dal movimento delle masse di fluido che stanno sopra e sotto la membrana stessa. Queste masse fluide, a loro volta, sono spinte su e giù continuamente dall'energia che viene prodotta dal movimento a pistone della staffa a livello della finestra ovale.

La variazione delle proprietà meccaniche rende anche ragione del fatto che la membrana basilare dei mammiferi è sintonizzata a registrare, lungo tutto il suo decorso, una sequenza continua di frequenze acustiche. All'apice della coclea umana la membrana basilare dà la migliore risposta alle frequenze più basse udibili, fino a circa 20 Hz. All'estremità opposta, alla base della coclea, la membrana basilare risponde invece a frequenze elevate, fino a 20 kHz. Le frequenze intermedie sono rappresentate ordinatamente, in sequenza continua, lungo tutto il suo decorso (Figura 30.3E). Hermann Helmoltz fu il primo a capire che il modo di operare della membrana basilare è, in sostanza, l'inverso di quello di un pianoforte. Il piano *sintetizza* un suono complesso a partire dai toni puri prodotti dalle vibrazioni di numerose corde; la coclea, al contrario, *decompone* i suoni ripartendo le vibrazioni prodotte dai singoli toni puri presenti nello stimolo acustico fra i singoli tratti della membrana basilare.

La disposizione delle diverse frequenze di vibrazione lungo la membrana basilare costituisce un esempio di *mappa tonotopica*. Il rapporto fra ogni frequenza caratteristica e la sua rispettiva posizione sulla membrana basilare varia in modo continuo e progressivo ma non in scala lineare. Al contrario, è il *logaritmo* della frequenza ottimale che è grosso modo proporzionale alla sua distanza dall'apice della coclea. Le frequenze che vanno da 20 Hz a 200 Hz sono distribuite su circa un terzo della lunghezza totale della membrana basilare e analoga distribuzione hanno quelle che vanno rispettivamente da 200 Hz a 2 kHz e da 2 kHz a 20 kHz.

L'analisi della risposta della membrana basilare a un suono complesso può illustrare molto bene il suo meccanismo d'azione. Per esempio, il suono delle vocali del linguaggio umano, in generale, comprende ad ogni istante tre frequenze dominanti. La misurazione delle pressioni di un suono, fatta fuori dall'orecchio esposto a quel suono, fornisce un segnale molto complesso e quasi caotico. Analogamente, anche il movimento della membrana timpanica e della catena degli ossicini in risposta al suono di una vocale appare molto complicato. Il movimento della membrana basilare, al contrario, è assai più semplice. Ogni frequenza che compone lo stimolo dà origine ad un'onda viaggiante che in prima approssimazione possiamo ritenere indipendente dalle onde provocate dalle altre componenti dello stesso suono (Figura 30.3F). L'ampiezza di ogni onda viaggiante è approssimativamente proporzionale, anche se in maniera complessa, all'intensità di ciascuna delle frequenze che la compongono. Inoltre ciascuna delle principali frequenze che compongono l'onda viaggiante determina un'escursione di picco in corrispondenza dei punti della mem-

ISBN 88-408-1256-3

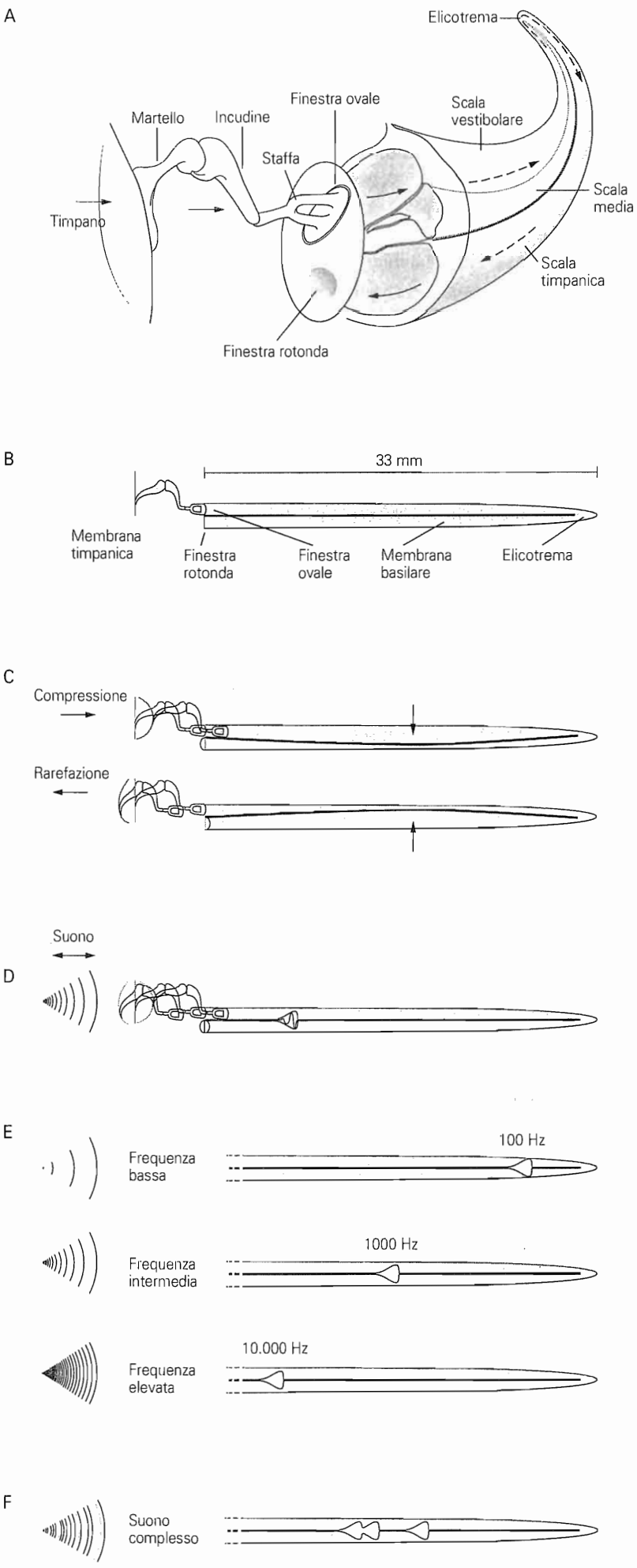


Figura 30.3 Movimenti della membrana basilare. A. Disegno idealizzato di una coclea, priva delle sue volute, che mette in evidenza le modalità di trasmissione dell'energia degli stimoli acustici. Il suono fa vibrare la membrana timpanica che, a sua volta, mette in movimento la catena degli ossicini dell'orecchio medio. La staffa è un osso appoggiato alla finestra ovale che agisce a mo' di pistone, producendo differenze oscillatorie di pressione che si propagano rapidamente lungo la scala vestibolare e la scala timpanica. Le differenze di pressione di bassa frequenza vengono smorzate a livello dell'elicotrema. B. Con un'ulteriore semplificazione della coclea, l'organo spiraliforme viene trasformato in una struttura lineare ed i tre compartimenti vengono ridotti a due, separati dalla struttura elastica della membrana basilare. C. Se la membrana basilare avesse le stesse proprietà meccaniche per tutta la sua lunghezza, una compressione spingerebbe il timpano e gli ossicini verso l'interno, aumentando la pressione nella scala vestibolare, e spingerebbe la scala timpanica verso il basso (in alto). Si noti che l'aumento della pressione nella scala timpanica sarebbe annullato dalla sporgenza della finestra rotonda verso l'esterno. In simili condizioni, nel corso di una depressione (in basso) si osserverebbero movimenti opposti. In questa parte della figura e in D, i movimenti della catena degli ossicini sono stati notevolmente esagerati. D. Poiché, in realtà, le proprietà meccaniche della membrana basilare variano in maniera continua per tutta la sua lunghezza, le stimolazioni oscillatorie del suono producono un'onda viaggiante sulla membrana basilare stessa. Tale onda è rappresentata in figura insieme all'inviluppo del suo spostamento massimo lungo un intero ciclo. L'entità del movimento in senso verticale è stato notevolmente esagerato; i suoni più forti tollerabili fanno muovere la membrana di soli ± 150 nm, che è una distanza che, in scala, sarebbe minore di un centesimo della larghezza delle linee con cui è rappresentata la membrana basilare in queste figure. E. Ogni frequenza stimolante determina uno spostamento massimo a livello di una posizione particolare della membrana basilare. I suoni di bassa frequenza, come uno stimolo di 100 Hz, evocano un movimento della membrana vicino al suo apice, dove la membrana è relativamente larga e flaccida (in alto). Le frequenze medie eccitano la membrana verso il centro (in mezzo). Le frequenze udibili più elevate eccitano la membrana basilare alla base (in basso). La mappatura delle diverse frequenze acustiche lungo la membrana basilare è di tipo approssimativamente logaritmico. F. La membrana basilare è in grado di eseguire l'analisi spettrale di suoni complessi. Nell'esempio della figura, un suono caratterizzato da tre frequenze fondamentali (come i suoni del linguaggio dell'Uomo) evoca un movimento della membrana basilare in tre diverse regioni, ciascuna delle quali rappresenta una particolare frequenza. Le cellule ciliate localizzate nelle posizioni corrispondenti trasducono le oscillazioni della membrana basilare in potenziali di recettore che, a loro volta, eccitano le fibre nervose che innervano quelle stesse zone della membrana.

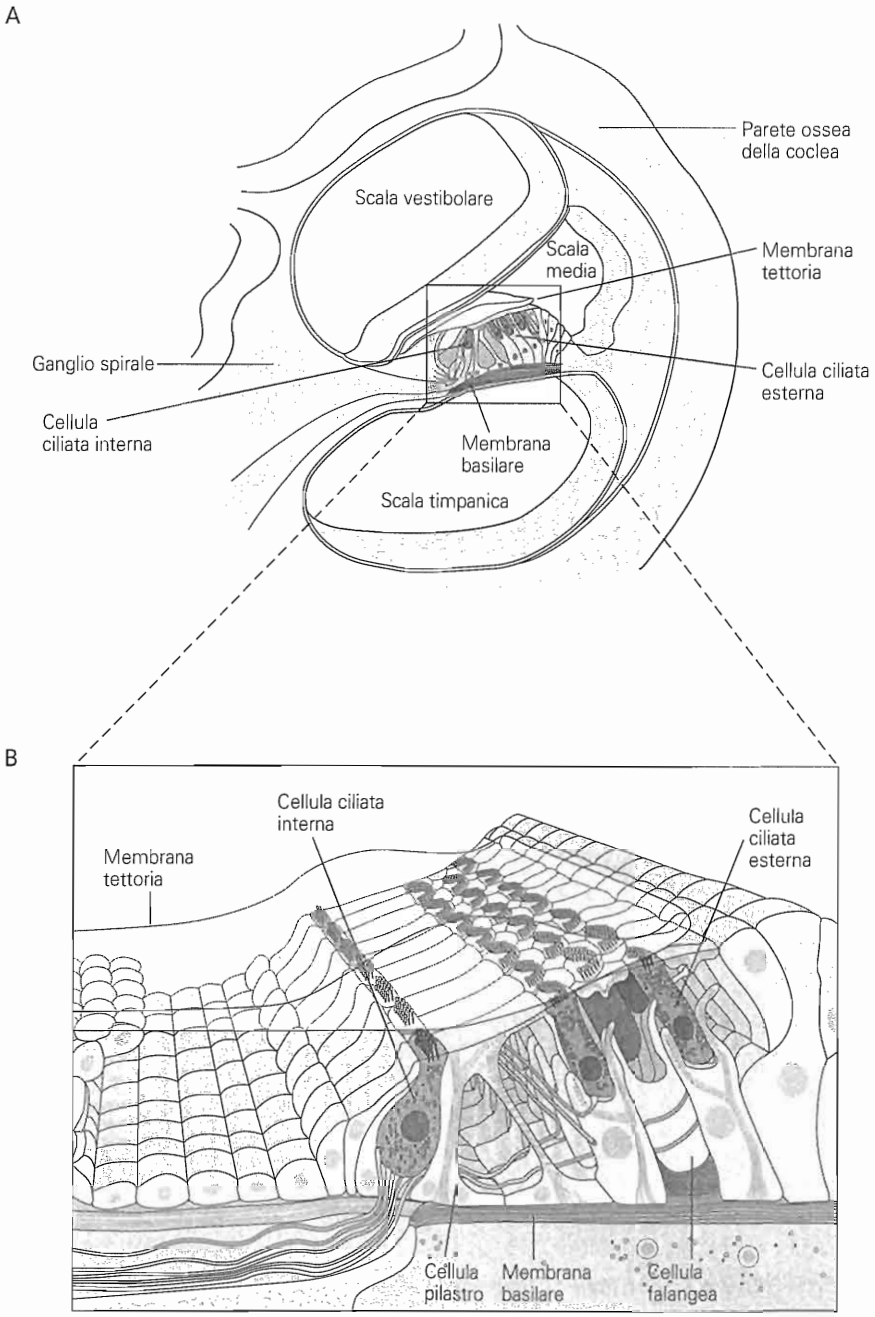


Figura 30.4 Architettura cellulare dell'organo del Corti della coclea dell'Uomo. Sebbene vi siano differenze da specie a specie, la struttura generale della coclea è assai simile in tutti i mammiferi.
A. L'organo recettivo dell'orecchio interno è l'organo del Corti, costituito da una striscia di tessuto epiteliale che ricopre la struttura elastica della membrana basilare lungo tutti i 33 mm del suo decorso a spirale. L'organo contiene circa 16.000 cellule ciliate disposte in quattro file: una sola fila di cellule ciliate interne e tre file di cellule ciliate esterne. I fascetti di ciglia delle cellule recettrici sono sensibili alle sollecitazioni meccaniche e protrudono nell'endolinfa, che è il fluido contenuto nella scala media. I fascetti di ciglia delle cellule ciliate esterne sono attaccate per la punta alla superficie inferiore della membrana tettoria, che è una massa gelatinosa che si estende per tutta la lunghezza della membrana basilare.
B. Struttura particolareggiata dell'organo del Corti. Nei fascetti di ciglia di ciascuna cellula ciliata interna le stereociglia hanno una disposizione lineare, mentre nei fascetti di ciglia delle cellule ciliate esterne le stereociglia sono disposte in modo più complesso, come una palizzata a foggia di V. Le diverse cellule ciliate sono separate l'una dall'altra e sono sostenute da cellule falangee e da cellule pilastro (v. Figura 30.5A). Nella figura è stata tolta una cellula ciliata dalla fila centrale delle cellule ciliate esterne in modo da mettere in evidenza l'aspetto tridimensionale dei rapporti fra le cellule di sostegno e le cellule ciliate. Il diametro di una cellula ciliata esterna è di circa 7 µm. Gli spazi vuoti alla base delle cellule ciliate esterne sono occupati da terminazioni di fibre efferenti che sono state omesse nella figura.

brana basilare nei quali le sue proprietà sono particolarmente sintonizzate con le frequenze stesse. La membrana basilare agisce pertanto come un analizzatore meccanico delle frequenze acustiche, distribuendo l'energia contenuta negli stimoli alle diverse cellule ciliate disposte lungo il suo decorso, a seconda dei toni puri che compongono lo stimolo stesso. In tal modo, il tipo di movimento cui va incontro la membrana basilare dà inizio al processo di codificazione delle frequenze e delle intensità dei suoni.

 ISBN 88-408-1256-3

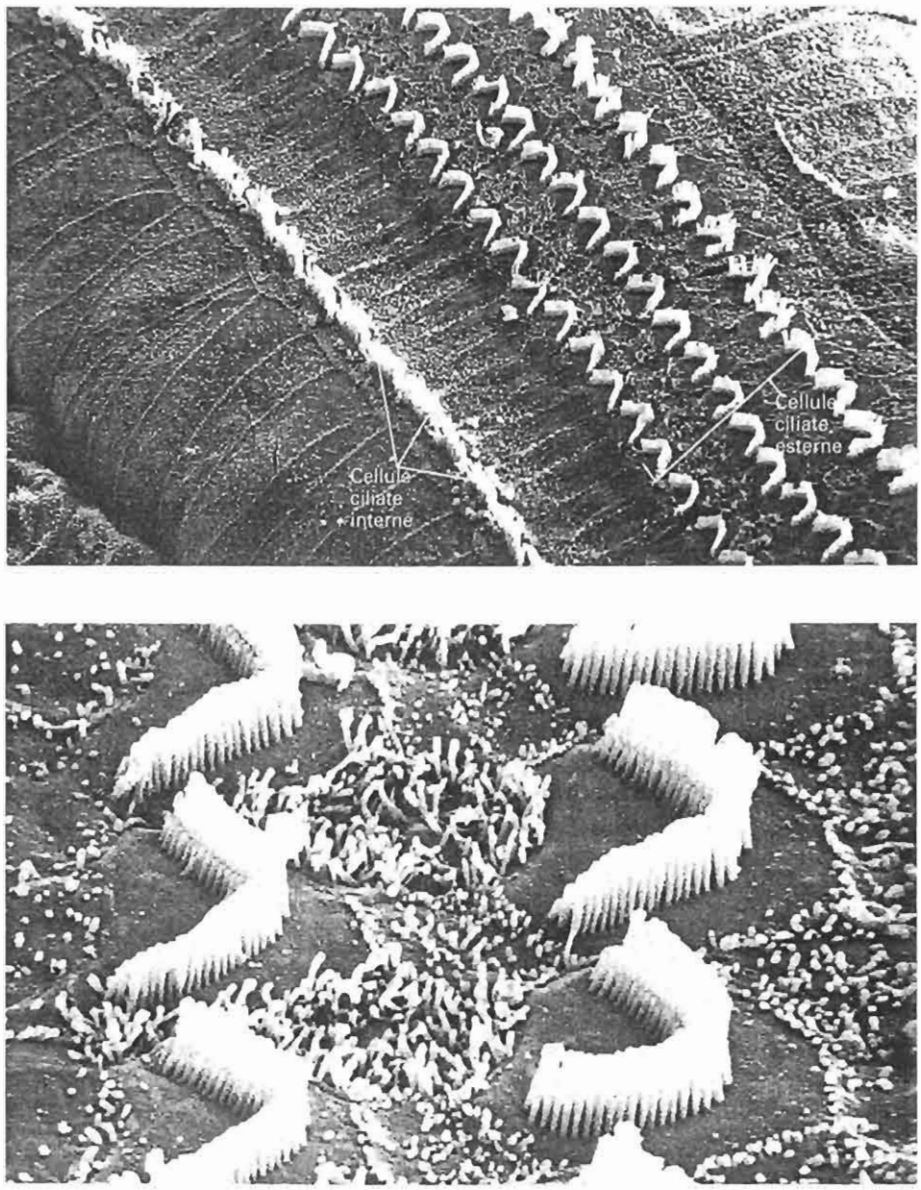


Figura 30.5 Immagine al microscopio elettronico a scansione dopo ablazione della membrana tettoria.
A. L'unica linea delle cellule ciliate interne è fornita di stereociglia disposte su una sola linea. Al contrario, le stereociglia delle tre linee delle cellule ciliate esterne sono disposte con una configurazione a V. Nella figura è anche possibile riconoscere la superficie di numerose cellule di tipo diverso dell'organo del Corti. Fra queste, le cellule del solco spirale interno, le teste delle cellule pilastro interne, i processi falangei delle cellule di Deiters e la superficie delle cellule di Hensen.
B. In questa microfotografia ad alto ingrandimento, si può osservare la configurazione a V delle stereociglia delle cellule ciliate esterne. La superficie apicale delle cellule ciliate, che circonda le stereociglia, appare omogenea, mentre la superficie delle cellule di sostegno è ricoperta da microvilli.

L'organo del Corti è il sito della coclea dove avviene la trasduzione meccanoelettrica

L'organo del Corti è l'organo recettivo dell'orecchio interno e contiene sia le cellule ciliate che diversi altri tipi di cellule di sostegno. Esso ha l'aspetto di una cresta di cellule epiteliali che si estende per tutta la lunghezza della membrana basilare (Figura 30.4). In ogni coclea vi sono approssimativamente 16.000 cellule ciliate, che sono innervate da circa 30.000 fibre nervose afferenti che convogliano le informazioni verso il sistema nervoso centrale accollandosi alle fibre dell'ottavo paio di nervi cranici. Analogamente alla membrana basilare, anche le cellule ciliate e le fibre del nervo acustico sono organizzate tonotopicamente. Ad ogni posizione lungo la membrana basilare, le fibre del nervo acustico sono sintonizzate in maniera ottimale verso una particolare frequenza e tali frequenze sono mappate in scala logaritmica e in ordine ascendente, andando dall'apice alla base della membrana stessa.

L'organo del Corti comprende una notevole varietà di tipi cellulari, della maggior parte dei quali non conosciamo la funzione. Di questi tipi cellulari, due rivestono particolare importanza. Anzitutto vi sono due tipi di cellule ciliate. Le *cellule ciliate interne* sono disposte in una sola fila di 3.500 cellule all'incirca (Figura 30.5). Più distanti dall'asse elicoidale della spirale cocleare stanno approssimativamente 12.000 *cellule ciliate esterne* disposte in tre (talvolta quattro) file. Le cellule ciliate esterne sono sostenute alla base dalle cellule falangee (di Deiters); lo spazio che intercorre fra le cellule interne e quelle esterne è delimitato e sostenuto meccanicamente dalle cellule pilastro (Figure 30.4 e 30.5).

Una seconda cresta di cellule epiteliali adiacenti all'organo del Corti, ma localizzata immediatamente al suo interno, dà origine alla membrana tettoria, che è costituita da una specie di ripiano gelatinoso che si proietta a mo' di ponte sopra l'organo del Corti (Figura 30.4). La membrana tettoria è ancorata alla base dalle cellule interdentali, che ne costituiscono, almeno in parte, anche la struttura. L'estremità distale assottigliata della membrana tettoria stabilisce una delicata connessione con l'organo del Corti. Va anche sottolineato che le stereociglia più

lunghe delle cellule ciliate esterne sono fortemente adese alla superficie inferiore della membrana tettoria. Infatti il legame di questi fascetti di ciglia con la membrana tettoria è così tenace che le estremità delle stereociglia si staccano dalle cellule ciliate se si cerca di sollevare la membrana tettoria dall'organo del Corti.

Le tecniche sperimentali oggi disponibili non ci consentono ancora di esaminare direttamente il modo con cui si muove l'organo del Corti durante l'esposizione ai suoni. È possibile, tuttavia, arguire in che modo gli stimoli acustici raggiungano le cellule ciliate dalla disposizione geometrica dell'organo sulla membrana basilare e dalla misura dei movimenti della membrana basilare stessa. Quando la membrana basilare vibra in risposta ad un suono, l'organo del Corti e la sovrastante membrana tettoria entrano anch'essi in vibrazione. Tuttavia, poiché i perni d'inserzione della membrana basilare e della membrana tettoria sono diversi, le loro oscillazioni vibratorie sono accompagnate da una serie di spostamenti ritmici fra la superficie superiore dell'organo del Corti e quella inferiore della membrana tettoria. Poiché le ciglia sono tese a mo' di ponte in questo intervallo di spazio, tali spostamenti tendono a farle deflettere (Figura 30.6).

La deflessione dei fascetti di ciglia costituisce lo stimolo diretto che determina l'eccitamento delle cellule ciliate della coclea, così come lo è anche per le cellule ciliate dell'apparato vestibolare. Tale deflessione si traduce poi nell'insorgenza di un potenziale di recettore (v. Capitolo 31). Il potenziale di recettore di una cellula ciliata interna può arrivare anche ad un'ampiezza di 25 mV. Come è lecito attendersi dalla sensibilità direzionale delle cellule, dal loro orientamento all'interno dell'organo del Corti e dal moto ipotizzato dell'organo stesso, un movimento della membrana basilare verso l'alto determina una depolarizzazione delle cellule, mentre una deflessione verso il basso ne determina la iperpolarizzazione (Figura 30.6).

Per via della disposizione tonotopica della membrana basilare, ogni cellula ciliata è particolarmente sensibile ad una particolare frequenza. In media la frequenza caratteristica di due cellule ciliate adiacenti differisce di circa lo 0,2%; al confronto, due corde adiacenti di un pianoforte sono sintonizzate a frequenze che differiscono approssimativamente del 6%. Ogni cellula ciliata è anche sensibile a un certo ambito di frequenze maggiori o minori della sua frequenza caratteristica. Ciò dipende dal fatto che anche un'onda viaggiante evocata da uno stimolo sinusoidale puro ha un'apprezzabile diffusione lungo la membrana basilare. Prendendo come punto di riferimento una certa cellula ciliata, se la frequenza dello stimolo acustico presentato è minore di quella ottimale per quella cellula, l'onda viaggiante procede al di là della cellula e fornisce la massima deflessione in un punto localizzato più distalmente lungo le spire della coclea. Se invece il tono puro presentato ha una tonalità pura più alta di quella ottimale per la cellula, l'onda viaggiante presenterà la massima deflessione in un punto localizzato un po' al di sotto della cellula stessa. Nonostante ciò, in entrambi i casi, la membrana basilare andrà incontro ad un certo spostamento a livello di quella cellula e pertanto la cellula stessa risponderà in ogni caso a quello stimolo.

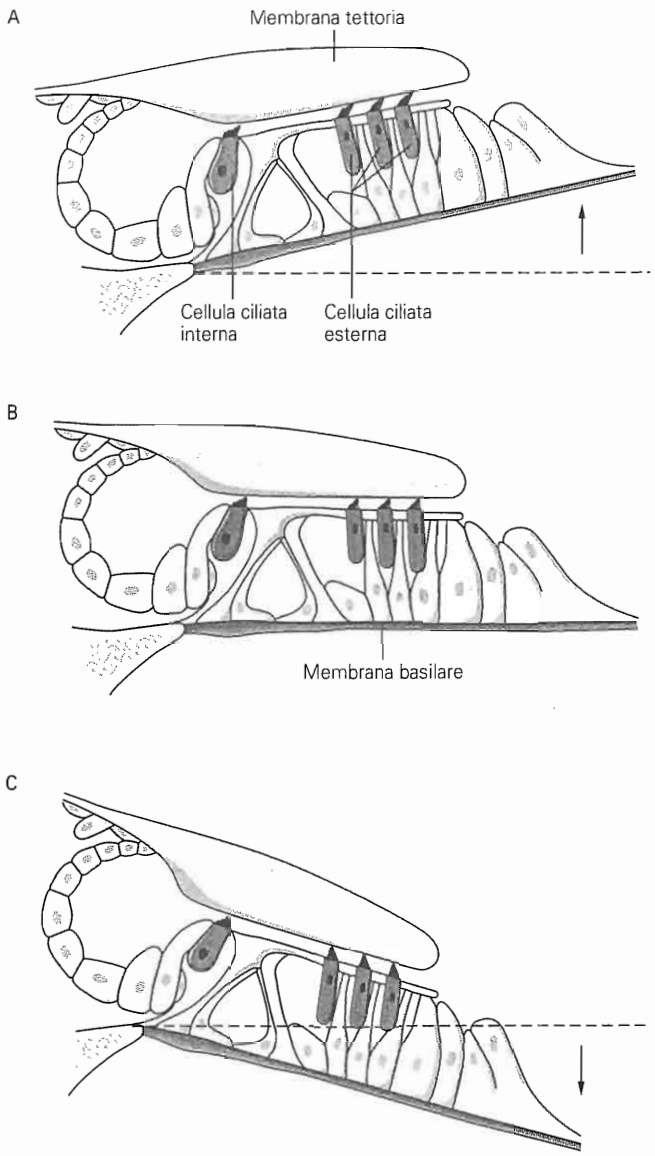


Figura 30.6 Le cellule ciliate della coclea vengono stimolate quando la membrana basilare viene mossa in su e giù da differenze di pressione del fluido che si stabiliscono fra la scala vestibolare e la scala timpanica. Poiché questi movimenti si accompagnano a movimenti di scollamento fra la membrana tettoria e l'organo del Corti, i fascetti di fibre che collegano queste due strutture vengono deflessi. Tale deflessione dà inizio ai processi di trasduzione meccanoelettrica dello stimolo. (Modificata, da Miller e Towe, 1979.)
A. Quando la membrana basilare viene stirata in alto, lo scollamento fra le cellule ciliate e la membrana tettoria deflette i fascetti di ciglia in senso eccitatorio, verso la loro estremità più alta.
B. Al punto di mezzo del ciclo oscillatorio, il fascetto di ciglia riassume la sua posizione di riposo.
C. Quando la membrana basilare si muove verso il basso, i fascetti di fibre vengono deflessi in direzione inibitoria.

È possibile rappresentare la sensibilità delle singole cellule ciliate alle diverse frequenze con una curva tonale. Per costruire una curva tonale è necessario stimolare ripetutamente ogni cellula con stimoli tonali puri in un largo

 ISBN 88-408-1256-3

ambito di frequenze minori e maggiori di quella caratteristica della cellula in esame. Ad ogni frequenza, l'intensità dello stimolo viene modificata finché la risposta della cellula soddisfa un particolare criterio scelto dall'operatore. Un operatore potrebbe, per esempio, domandarsi quale sia l'intensità dello stimolo necessario, ad ogni frequenza, per produrre un potenziale di recettore dell'ampiezza di 1 mV picco a picco. La curva tonale rappresenterà allora, in scala logaritmica, l'andamento dell'intensità del suono, espressa in decibel di livello di pressione del suono, al variare della frequenza dello stimolo.

La curva tonale di una cellula ciliata interna ha una caratteristica forma a V (Figura 30.7). L'apice della curva, che rappresenta la frequenza per la quale si ottiene la risposta attesa con lo stimolo di minore intensità, corrisponde alla frequenza caratteristica di una certa cellula. I suoni di frequenza maggiore o minore richiedono un'intensità maggiore per far sì che la cellula soddisfi il criterio di risposta richiesto. Come conseguenza della forma dell'onda viaggiante, la pendenza della curva tonale è molto maggiore sul lato delle frequenze più elevate della frequenza caratteristica che non sul lato di quelle più basse.

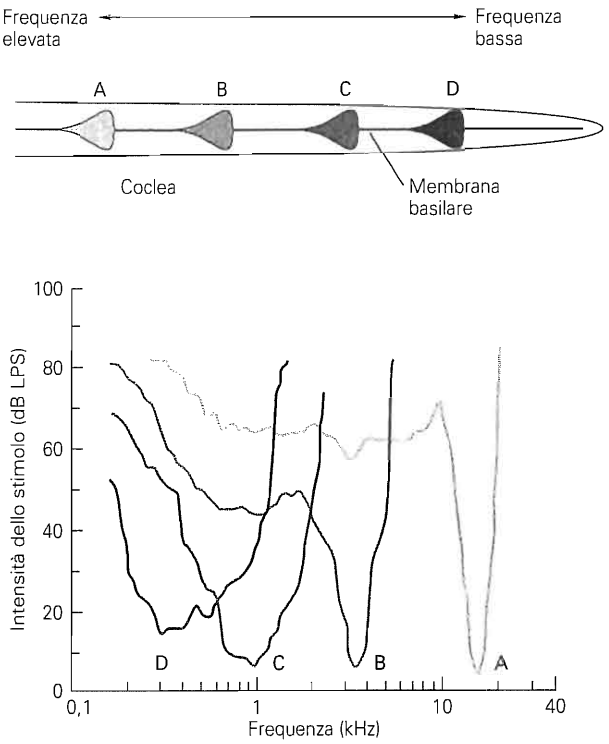


Figura 30.7 Curve tonali delle cellule ciliate della coclea. Per costruire una curva, lo sperimentatore presenta una serie di suoni di frequenze diverse e di intensità crescente, finché la cellula non soddisfa il criterio prescelto che, nella figura, è un potenziale di 1 mV. La curva riflette in tal modo la soglia della cellula in esame alla stimolazione con una gamma di frequenze. Ogni cellula è particolarmente sensibile per una particolare frequenza che vien detta frequenza caratteristica o miglior frequenza. La soglia sale bruscamente (ovvero la sensibilità si abbassa di colpo) se la frequenza dello stimolo diviene maggiore o minore della frequenza caratteristica. (Da Pickles, 1988.)

L'energia sonora viene amplificata meccanicamente nella coclea

Sebbene il problema sia alquanto complicato, è possibile rappresentare le proprietà meccaniche ed idrodinamiche della coclea con un modello matematico del movimento della membrana basilare. Gli studi eseguiti su modelli hanno dimostrato che l'orecchio interno per funzionare in maniera ottimale deve superare notevoli ostacoli. Infatti, buona parte dell'energia degli stimoli acustici deve essere impiegata non tanto per eccitare le cellule ciliate quanto per superare gli effetti di smorzamento esercitati dai fluidi delle cavità della coclea sul movimento della membrana basilare. Nonostante ciò, la coclea riesce a funzionare straordinariamente bene. Infatti, la maggior parte dei ricercatori concordano sul fatto che la sensibilità della coclea è troppo elevata e la sua capacità di discriminazione delle frequenze acustiche troppo selettiva per derivare soltanto dalle sue proprietà meccaniche passive. La coclea deve perciò possedere qualche meccanismo attivo per amplificare l'energia del suono.

Un segno che a livello della coclea ha luogo un processo di amplificazione viene fornito da misure del movimento della membrana basilare eseguite con interferometri laser particolarmente sensibili. Se si stimola una preparazione cocleare con suoni di bassa intensità, si osserva che il movimento della membrana basilare è particolarmente selettivo per le alte frequenze. Se tuttavia si aumenta l'intensità del suono, la sensibilità della membrana diminuisce drasticamente e le sue proprietà di sintonizzazione divengono molto meno nette: la sensibilità al movimento della membrana basilare ad una stimolazione di 80 dB è minore dell'1% di quella che si osserva per una stimolazione di 10 dB. È interessante sottolineare che la sensibilità prevista in base a ricerche basate su modelli corrisponde a quella osservata con stimoli di intensità elevata. Questi risultati suggeriscono che il movimento della membrana basilare aumenta di 100 volte nel corso di stimolazioni a bassa intensità e che tale effetto diminuisce progressivamente quando l'intensità dello stimolo aumenta.

Oltre a queste prove indirette che le prestazioni dell'orecchio interno richiedono un'amplificazione, vi sono due chiare osservazioni in favore dell'idea che nella coclea sia presente un amplificatore meccanico. In primo luogo, se si stimola l'orecchio umano normale con un *click*, lo sperimentatore è in grado di osservare la successiva emissione di uno o più impulsi sonori da parte dell'orecchio stesso. Ogni impulso comprende suoni di bande assai ristrette di frequenza. I suoni di frequenza più alta vengono emessi con una latenza minima, all'incirca 5 ms, mentre le emissioni di frequenza più bassa hanno luogo dopo una latenza che può arrivare a 20 ms (Figura 30.8). Queste cosiddette *emissioni otoacustiche evocate* non sono semplicemente echi acustici; esse rappresentano l'emissione da parte della coclea di energia meccanica, innescata dalla stimolazione acustica.

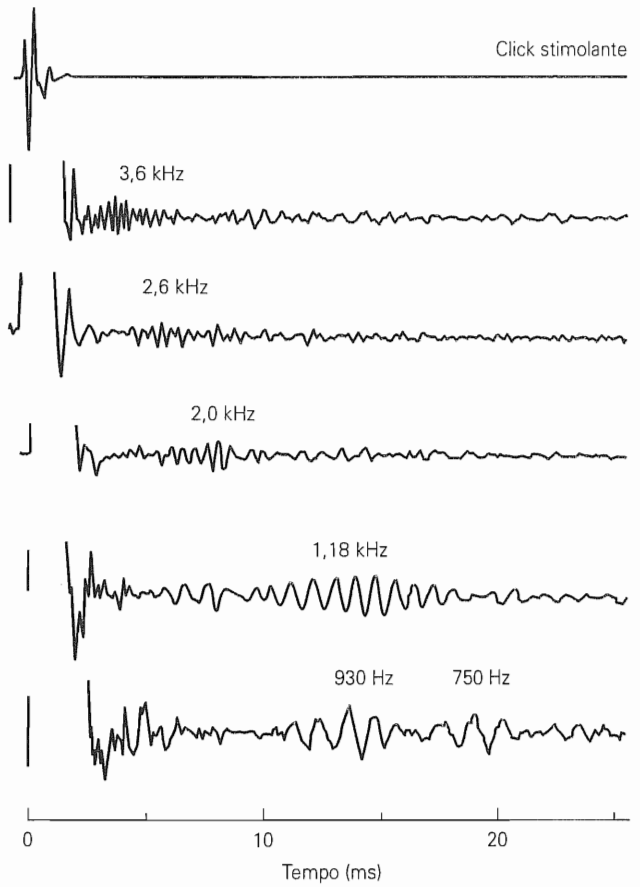


Figura 30.8 La possibilità di evocare emissioni otoacustiche prova l'esistenza di un amplificatore cocleare. Nella coclea esiste un processo attivo di amplificazione meccanica delle vibrazioni che aumenta la sensibilità acustica (v. Figura 30.9). I tracciati della figura illustrano le emissioni otoacustiche ottenute in cinque soggetti. In tutti i casi era stato prodotto un breve *click* nell'orecchio dei pazienti mediante un altoparlante in miniatura. Dopo pochi millisecondi un piccolo microfono piazzato nel meato uditivo esterno registrava l'emissione di uno o più gruppi di suoni da parte dell'orecchio stesso. (Da Wilson, 1980.)

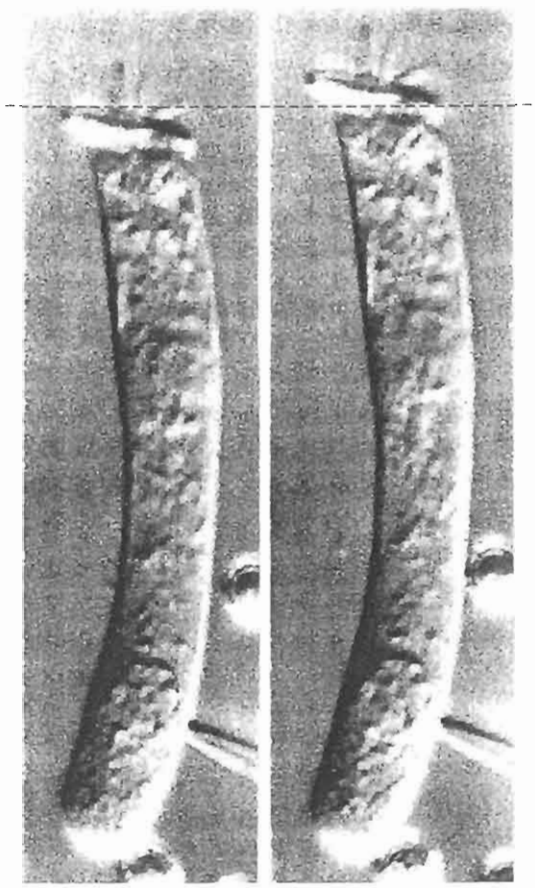


Figura 30.9 L'amplificazione dei suoni nella coclea è mediata dal movimento delle cellule ciliate. Quando la cellula ciliata esterna rappresentata in figura viene depolarizzata dall'elettrodo impiantato alla sua base, la cellula si accorcia (a sinistra). Se invece la cellula viene iperpolarizzata, si allunga (a destra). Il movimento oscillatorio delle cellule ciliate esterne potrebbe fornire l'energia meccanica necessaria per amplificare i movimenti della membrana basilare ed aumentare la sensibilità dell'orecchio umano. (Da Holley e Ashmore, 1988.)

Una seconda e ancor più significativa manifestazione della presenza di un processo attivo di amplificazione del suono da parte della coclea è costituita dalle emissioni otoacustiche spontanee. Se si impiegano microfoni particolarmente sensibili per misurare, in ambiente silente, la pressione del suono nei canali dell'orecchio di un soggetto, si osserva che l'orecchio umano continua ad emettere uno o più toni puri. Sebbene questi suoni siano generalmente troppo deboli per poter essere uditi da altre persone, il fenomeno è stato chiaramente osservato da molti medici ed è stata notata l'emissione di suoni perfino dagli orecchi di neonati! Non v'è alcuna ragione per pensare che queste emissioni otoacustiche spontanee siano parte integrante del processo di trasduzione. È probabile invece che, anche in condizioni normali, nella coclea sia necessario l'intervento di un processo di amplificazione per contrastare l'effetto di smorzamento esercitato dai fluidi cocleari sulla membrana basilare. Analogamente a quanto accade in un impianto pubblico audio che va in saturazione e sibila quando il guadagno è eccessivo, anche la coclea emette suoni quando l'attività dell'amplificatore cocleare diviene eccessiva.

Quale può essere la sorgente delle emissioni otoacustiche spontanee e quindi, presumibilmente, anche la sorgente dell'amplificazione che ha luogo nella coclea? Numerose prove sperimentali indicano le cellule ciliate esterne come elementi che sono in grado di aumentare la sensibilità della coclea e quindi come sorgenti dell'energia necessaria per il processo di amplificazione. Le cellule ciliate esterne danno origine a modestissime proiezioni verso il sistema nervoso centrale tramite fibre afferenti. Esse ricevono tuttavia una innervazione efferente assai estesa, la cui attivazione riduce la sensibilità e la capacità di discriminazione delle diverse frequenze da parte della coclea. L'ablazione farmacologica delle cellule ciliate esterne mediante la somministrazione di farmaci ototossici specifici altera ancora più profondamente la responsività dell'orecchio.

Le cellule ciliate esterne stimolate elettricamente presentano una certa motilità; il corpo cellulare si accorcia se viene depolarizzato e si allunga in seguito ad iperpolarizzazione (Figura 30.9). L'energia necessaria per tali movimenti deriva dal campo elettrico imposto dalla stimola-

 ISBN 88-408-1256-3

zione sperimentale e non dall'idrolisi di substrati ricchi di energia come l'ATP. Sembra pertanto possibile che l'amplificazione cocleare abbia luogo quando le cellule ciliate esterne trasducono la stimolazione meccanica delle loro ciglia in potenziali di recettore. I movimenti del corpo cellulare in risposta a variazioni del potenziale di membrana della cellula possono aumentare il movimento della membrana basilare.

Sebbene sia ormai certo che le cellule ciliate esterne sono in grado di modificare le proprie dimensioni in seguito a stimolazione elettrica, resta ancora dubbio se tali movimenti costituiscano la sola origine della fine sintonizzazione della coclea e delle emissioni otoacustiche. Poiché una fine sintonizzazione, un'elevata sensibilità e la presenza di emissioni otoacustiche sono state anche osservate in specie animali che non posseggono le cellule ciliate esterne, sembra necessario che il movimento delle cellule ciliate esterne sia completato da un altro meccanismo attivo di amplificazione. È possibile che i fascetti di ciglia, a parte la capacità di ricevere stimoli, posseggano anche un'attività meccanica. È stato osservato che alcuni fascetti di ciglia sono animati da movimenti di andirivieni e sono in grado di sviluppare forze pulsatili nei confronti di sonde di stimolazione; questi fascetti contengono una forma di miosina che potrebbe servire come molecola motrice nel corso di movimenti attivi. Non sappiamo ancora, tuttavia, se questi fascetti di ciglia siano in grado di produrre forze apprezzabili alle elevatissime frequenze alle quali si osservano le emissioni otoacustiche e la selettività della coclea dei mammiferi è particolarmente spiccata.

Elaborazione nervosa delle informazioni uditive

Le cellule ciliate della coclea sono innervate da cellule gangliari

Le informazioni acustiche vengono trasmesse dalle cellule ciliate a neuroni che hanno il corpo cellulare nel ganglio cocleare. Poiché questo ganglio ha una disposizione spiraliforme all'interno della compagine dell'osso (*modiolo*) che forma la spirale della coclea, ad esso si dà anche il nome di *ganglio spirale*. Sono circa 30.000 le cellule gangliari che innervano le cellule ciliate di ciascun orecchio interno. Le specializzazioni morfologiche dei contatti sinaptici afferenti delle cellule ciliate indicano la presenza di una sinapsi chimica (v. Capitolo 31). Nelle specie fin ora studiate sperimentalmente, il neurotrasmettitore viene liberato in forma quantale ed è il glutammato.

La particolare disposizione dell'innervazione afferente della coclea umana dimostra la diversità della funzione delle cellule ciliate interne ed esterne. Almeno il 90% delle cellule del ganglio cocleare va a terminare sulle cellule ciliate interne (Figura 30.10). Ogni assone innerva una sola cellula ciliata interna mentre ciascuna di esse distribuisce le proprie efferenze a parecchie fibre, in media a circa 10 fibre. Tale disposizione comporta tre conseguenze importanti. In primo luogo, l'informazione nervosa da cui deriva la funzione uditiva prende origine quasi esclusivamente dalle cellule ciliate interne, le cui afferenze alle cellule del ganglio cocleare sono del tutto prevalenti. In secondo luogo, l'uscita di ciascuna cellula ciliata interna viene trasmessa a numerose fibre in grado di codificare la frequenza e l'intensità dei suoni in maniera indipendente. Ogni cellula, pertanto, invia al sistema nervoso centrale, lungo vie separate, informazioni che differiscono alquanto fra loro. Infine in ogni punto della spirale cocleare, e in ogni punto del ganglio spirale, ciascun neurone risponde in maniera ottimale a stimoli che hanno la stessa frequenza caratteristica delle cellule ciliate vicine. Pertanto l'organizzazione tonotopica delle vie nervose uditive inizia nel sito più precoce possibile, vale a dire a livello dei contatti postsinaptici delle cellule ciliate interne.

Ben poche sono le cellule gangliari che innervano le cellule ciliate esterne e ciascuna di queste cellule gangliari invia terminazioni a numerose cellule ciliate esterne. Sebbene sia certo che le cellule gangliari che innervano le cellule ciliate esterne inviino assoni al sistema nervoso centrale, questi neuroni sono così pochi che non è affatto certo che le loro afferenze possano contribuire in maniera apprezzabile all'analisi dei suoni.

La disposizione dell'innervazione efferente delle cellule ciliate della coclea sembra complementare a quella afferente. Le cellule ciliate interne ricevono un'innervazione efferente modesta; anche se, alla base delle cellule ciliate interne si possono osservare numerosi contatti sinaptici fra le terminazioni assoniche efferenti e le terminazioni delle fibre afferenti. Al contrario, le cellule ciliate esterne stabiliscono, sulla loro superficie basolaterale, estese connessioni con le fibre efferenti. Ogni cellula ciliata esterna riceve numerose terminazioni efferenti che colmano gran parte dello spazio interposto fra la base delle cellule ciliate e le cellule falangee.

Le fibre del nervo cocleare codificano sia la frequenza che l'intensità dei suoni

La sensibilità acustica degli assoni del nervo cocleare rispecchia il carattere dell'innervazione delle cellule del ganglio spirale. Ogni assone risponde particolarmente bene alla stimolazione da parte di una particolare frequenza acustica, che costituisce la frequenza caratteristica della fibra. Le singole cellule rispondono anche a stimoli di frequenza un po' maggiore o minore di quella caratteristica, ma solo ad intensità molto maggiori. Le proprietà della risposta di un assone sono caratterizzate da una curva tonale che, analogamente alle curve relative al movimento della membrana basilare o a quelle della sensibilità delle cellule ciliate, assume una forma a V. Le curve tonali di fibre nervose di frequenza caratteristica diversa hanno un aspetto simile fra loro, ma appaiono spostate lungo l'ascissa in modo che le loro frequenze caratteristiche ricoprono tutta la gamma delle frequenze udibili.

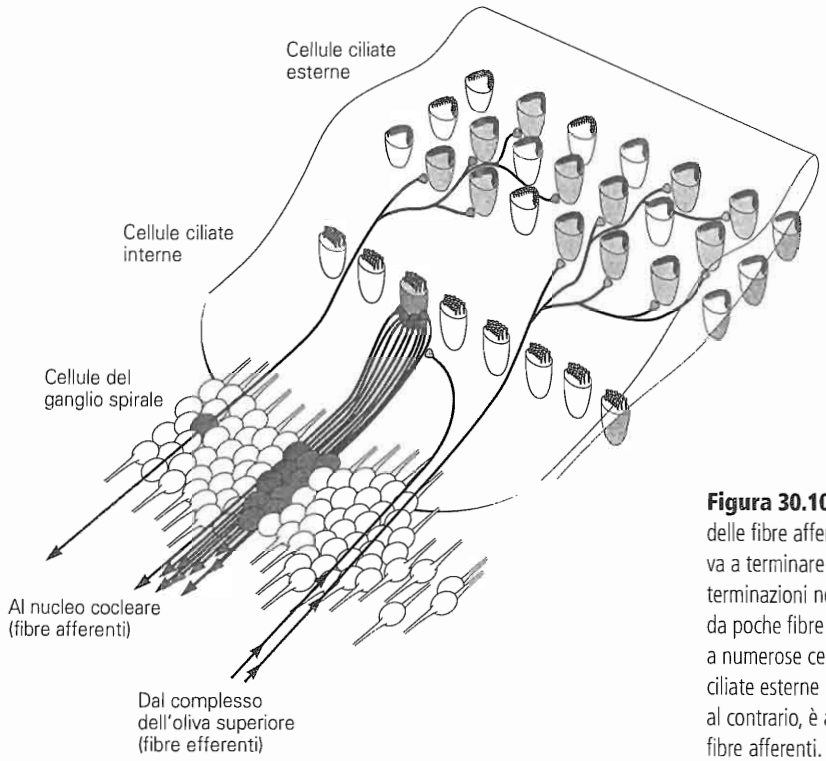


Figura 30.10 Innervazione dell'organo del Corti. La maggioranza assoluta delle fibre afferenti prende contatto con le cellule ciliate interne; ogni fibra va a terminare su una sola cellula ciliata ed ogni cellula riceve circa 10 terminazioni nervose. L'innervazione delle cellule ciliate esterne è costituita da poche fibre afferenti di piccolo calibro, ciascuna delle quali si distribuisce a numerose cellule. Le fibre efferenti innervano prevalentemente le cellule ciliate esterne in maniera diretta. L'innervazione delle cellule ciliate interne, al contrario, è assai diffusa ed è di tipo asso-assonico sulle terminazioni delle fibre afferenti. (Modificata, da Spoendlin, 1974.)

La relazione che lega il livello della pressione del suono con la frequenza di scarica di ciascuna fibra del nervo cocleare è approssimativamente lineare. Dato il tipo di relazione che intercorre fra livello e pressione del suono, anche il rapporto fra pressione del suono e attività nervosa deve essere logaritmico. I suoni molto forti mandano in saturazione la risposta neuronale; siccome sia il potenziale d'azione che il successivo periodo di refrattarietà durano all'incirca 1 ms, la frequenza di scarica più elevata possibile è di circa 500 potenziali al secondo. La soglia di risposta varia da assone ad assone anche per fibre che hanno la stessa frequenza caratteristica.

Le fibre nervose di sensibilità più elevata, che sono quelle la cui risposta soglia può scendere fin verso 0 dB LPS, hanno in generale una frequenza di scarica spontanea piuttosto elevata e danno risposte saturanti anche per stimolazioni di intensità relativamente moderata, dell'ordine di 40 dB LPS. All'estremità opposta si trovano fibre afferenti che posseggono un'attività spontanea minore, soglie molto più elevate e sono in grado di dare risposte crescenti, a gradino, fino ad intensità dell'ordine di 100 dB LPS. Il carattere della risposta della maggior parte delle fibre si situa a mezza strada fra questi estremi.

Le differenze della risposta neuronale prendono origine a livello delle sinapsi interposte fra cellule ciliate interne e fibre nervose afferenti. Le terminazioni nervose localizzate sulla superficie della cellula ciliata più vicina all'asse della spirale cocleare appartengono a neuroni che hanno bassa sensibilità e bassa frequenza spontanea di scarica. Le terminazioni situate sul lato opposto della cellula ciliata, al contrario, appartengono a neuroni di sensibilità elevata. Il fatto che le cellule ciliate interne abbiano un'innervazione multipla non ha pertanto un puro carattere di ridondanza. Al contrario, date le differenze sistematiche del grado di efficienza della liberazione del neurotrasmettitore o della sensibilità postsinaptica (o per via di entrambi questi fattori) le afferenze di ciascuna cellula ciliata vengono convogliate lungo canali paralleli, diversi per sensibilità ed ambito dinamico di risposta.

Il tipo di scarica che caratterizza le fibre dell'ottavo paio di nervi cranici possiede sia componenti fasiche che componenti toniche. Se un certo tono viene presentato per pochi secondi, all'inizio della stimolazione si osserva una risposta assai vivace. Man mano che subentra il fenomeno dell'adattamento, tuttavia, la frequenza di scarica si riduce ad un plateau della durata di qualche decina di millisecondi. Al termine della stimolazione, la scarica cessa transitoriamente per qualche decina di millisecondi e si ha quindi la ripresa della frequenza di scarica spontanea (Figura 30.11).

Quando ad una fibra dell'ottavo paio viene presentato uno stimolo sinusoidale rappresentato da un tono puro, la sua frequenza di scarica codifica anzitutto l'informazione relativa alla periodicità dello stimolo. Se il tono che viene presentato è, per esempio, uno stimolo di bassa frequenza e di bassa intensità, la fibra nervosa scarica generalmente un potenziale d'azione ad ogni ciclo di stimolazione. Anche la fase dello stimolo è stereotipata. Per esempio, ogni potenziale d'azione si presenta, per lo più, durante la fase di compressione dello stimolo. Se la frequenza dello stimolo aumenta, gli stimoli finiscono con il diventare troppo ravvicinati per venir registrati dalla fibra nervosa, i cui potenziali d'azione non riescono più a seguire lo stimolo ciclo per ciclo. Tuttavia, fino ad una frequenza di circa 4 kHz persiste una certa corrispondenza legata alla fase dello stimolo: le fibre scarica-

 ISBN 88-408-1256-3

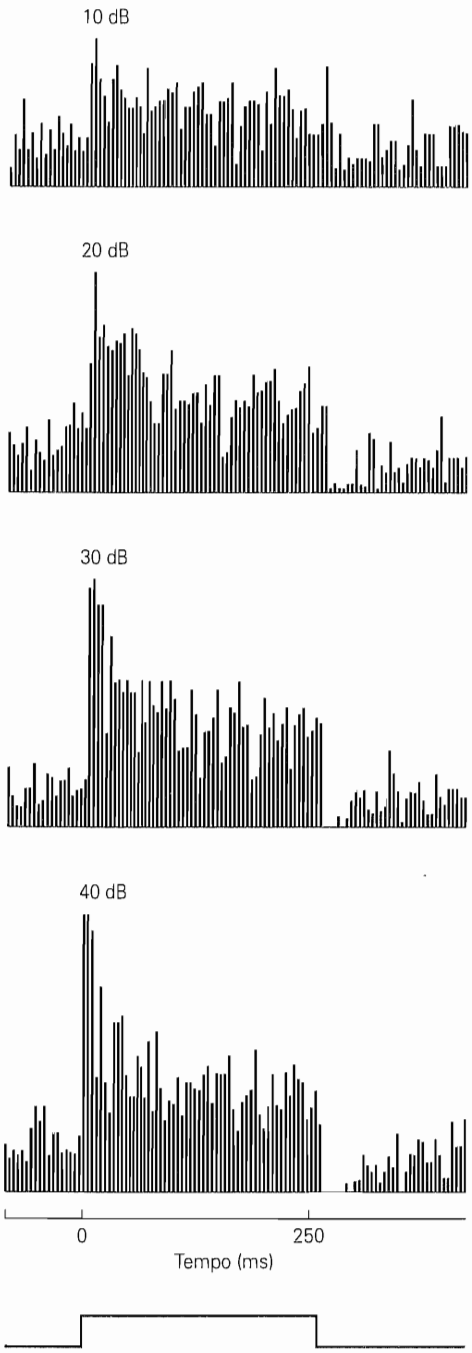


Figura 30.11 La frequenza di scarica delle fibre del nervo acustico possiede sia componenti toniche che componenti fasiche. Una fibra del nervo acustico è stata stimolata con toni della frequenza di 5 kHz (che era la frequenza caratteristica della cellula) e della durata di 250 ms. Allo stimolo veniva fatta seguire una breve pausa e quindi la stimolazione veniva ripetuta per un periodo di 2 min. Gli istogrammi della figura rappresentano il tipo di risposta media della fibra alla presentazione dei toni in funzione dell'intensità degli stimoli. Il periodo di stimolazione è stato suddiviso in piccolissime unità di tempo, o bin, e il numero dei potenziali d'azione scaricati ad ogni bin è quello che compare in figura. Si può osservare un aumento fasico iniziale della frequenza di scarica che consegue alla presentazione dello stimolo. La fibra tende poi ad adattarsi e la scarica prosegue ad un livello più basso per tutto il periodo di stimolazione; al termine dello stimolo si ha una diminuzione della risposta. Questo tipo di scarica è molto evidente se l'intensità dello stimolo è maggiore di 20 dB sopra la soglia. Nell'intervallo fra uno stimolo e l'altro l'attività nervosa ritorna gradualmente al livello di base. (Modificata, da Kiang, 1965.)

no un potenziale per gruppi di cicli dello stimolo, e la scarica continua ad aver luogo in una fase particolare del ciclo di stimolazione.

La periodicità della scarica delle fibre nervose favorisce la trasmissione di informazioni relative alla frequenza di stimolazione. Un tono specifico di una qualsiasi frequenza e di intensità sufficientemente elevata determina la scarica di numerose fibre del nervo acustico. Queste fibre, la cui frequenza caratteristica coincide con quella dello stimolo, iniziano a scaricare a livello soglia e continuano a rispondere attivamente a stimoli di moderata intensità. Anche altre fibre di frequenza caratteristica simile prenderanno a rispondere seppur meno vigorosamente. Indipendentemente dalla loro frequenza caratteristica, tuttavia, la scarica di tutte le fibre sensibili tenderà ad avvenire in fase; in altri termini, la scarica di ogni fibra sarà agganciata ad una particolare fase del ciclo dello stimolo.

Il sistema nervoso centrale può pertanto acquisire informazioni sulla frequenza degli stimoli in due modi diversi. In primo luogo, secondo un *codice di localizzazione*: le fibre sono disposte secondo una mappa tonotopica e la loro posizione è in rapporto con la rispettiva frequenza caratteristica. In secondo luogo, secondo un *codice di frequenza*: ogni fibra scarica con una frequenza che è correlata con quella dello stimolo. La codificazione in frequenza riveste particolare importanza quando i suoni sono tanto forti da saturare la frequenza di scarica dei neuroni. Anche se a tali stimoli rispondono fibre aventi frequenze caratteristiche diverse, l'andamento temporale della loro frequenza di scarica fornirà informazioni circa la frequenza dello stimolo.

L'analisi del suono prende inizio nei nuclei cocleari

Le fibre della branca cocleare dell'ottavo paio di nervi cranici vanno a terminare nel complesso dei nuclei cocleari, che è localizzato alla giunzione bulbo-pontina, medialmente al peduncolo cerebellare inferiore (Figura 30.12). Questo complesso comprende tre principali strutture: il nucleo cocleare dorsale e i nuclei cocleari anteroventrale e posteroventrale. Ogni fibra del nervo acustico si biforca non appena penetrata nel tronco dell'encefalo. La branca ascendente va a terminare nel nucleo cocleare anteroventrale, mentre quella discendente innerva sia il nucleo posteroventrale che il nucleo dorsale. Tutti i nuclei cocleari sono organizzati in modo tonotopico; le cellule di frequenza caratteristica progressivamente più elevata sono disposte secondo una progressione ordinata lungo l'asse della struttura (Figura 30.13).

I nuclei cocleari contengono diversi tipi cellulari caratterizzati dal loro particolare albero dendritico. È stato possibile correlare i diversi tipi cellulari con la loro rispettiva funzione iniettando nelle cellule particolari coloranti dopo aver caratterizzato le loro proprietà elettriche. Per esempio, i nuclei della ripartizione ventrale contengono due principali tipi di neuroni. Le *cellule stellate* pos-

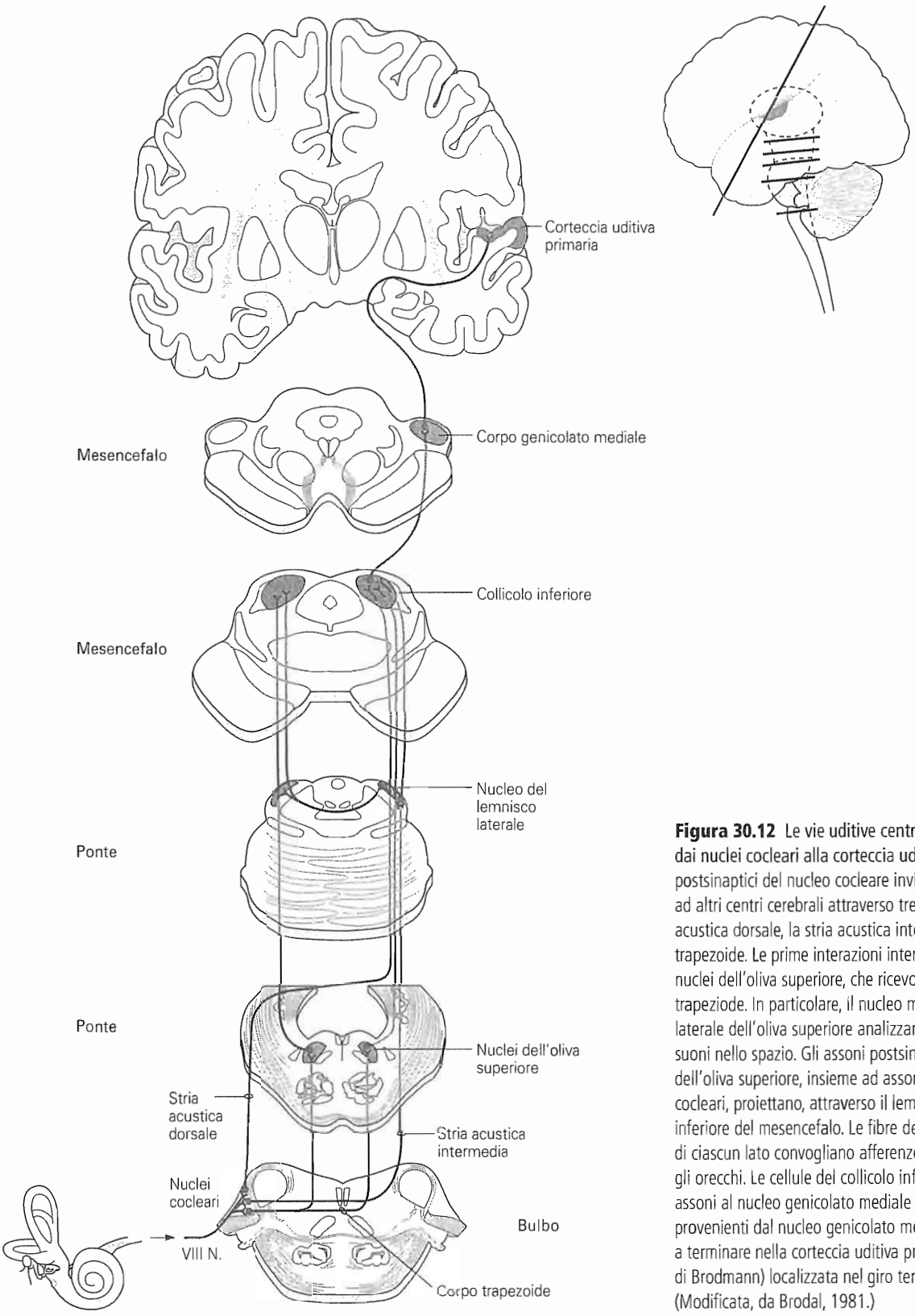


Figura 30.12 Le vie uditive centrali si estendono dai nuclei cocleari alla corteccia uditiva. I neuroni postsinaptici del nucleo cocleare inviano i propri neuroni ad altri centri cerebrali attraverso tre vie principali: la stria acustica dorsale, la stria acustica intermedia e il corpo trapezoide. Le prime interazioni interaurali hanno luogo nei nuclei dell'oliva superiore, che ricevono afferenze dal corpo trapeziode. In particolare, il nucleo mediale e il nucleo laterale dell'oliva superiore analizzano la provenienza dei suoni nello spazio. Gli assoni postsinaptici dei nuclei dell'oliva superiore, insieme ad assoni provenienti dai nuclei cocleari, proiettano, attraverso il lemnisco laterale, al collicolo inferiore del mesencefalo. Le fibre del lemnisco laterale di ciascun lato convogliano afferenze provenienti da entrambi gli orecchi. Le cellule del collicolo inferiore inviano i propri assoni al nucleo genicolato mediale del talamo. Le fibre provenienti dal nucleo genicolato mediale vanno infine a terminare nella corteccia uditiva primaria (aree 41 e 42 di Brodmann) localizzata nel giro temporale superiore. (Modificata, da Brodal, 1981.)

seggono numerosi dendriti a disposizione simmetrica e rispondono ad un'iniezione di corrente depolarizzante con una salve di potenziali che si succedono ad intervalli regolari (Figura 30.14). Questo tipo di risposta permette di identificare le cellule stellate come la sorgente delle risposte *ritmiche* alla stimolazione acustica. Le cellule ritmiche scaricano con un andamento molto regolare anche in presenza di rumori di disturbo e di leggere variazioni della frequenza degli stimoli. Poiché ogni cellula risponde ad una determinata frequenza caratteristica, l'insieme delle cellule stellate sembra codificare le diverse frequenze presenti in un dato stimolo uditivo.

Le *cellule a cespuglio* dei nuclei cocleari ventrali vengono così indicate perché posseggono un unico robusto dendrite primario con poche grosse diramazioni, ciascuna delle quali dà origine a una serie di finissime branche

 ISBN 88-408-1256-3

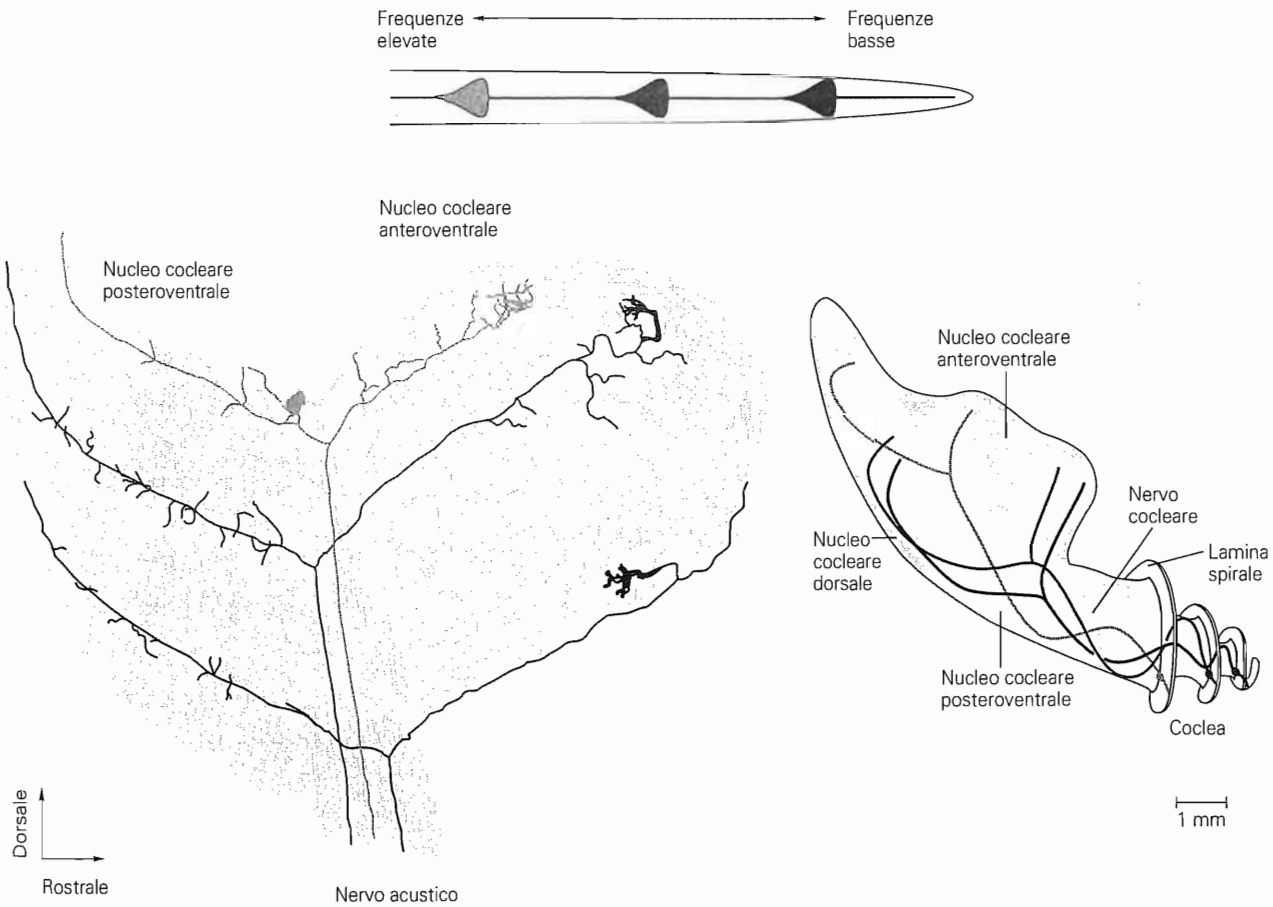


Figura 30.13 Rappresentazione delle frequenze degli stimoli nelle tre ripartizioni del nucleo cocleare. La stimolazione mediante presentazione di tre frequenze sonore fa vibrare la membrana basilare in tre posizioni diverse (in alto) ed eccita popolazioni diverse di fibre afferenti (a destra, dove sono messe in evidenza tre fibre). Le diverse fibre proiettano alle diverse ripartizioni del nucleo cocleare (a sinistra, dove sono messe in evidenza tre fibre).

(Figura 30.14). Ogni cellula a cespuglio riceve una o più terminazioni assonali di grandi dimensioni, i così detti bulbi terminali, le cui diramazioni digitiformi circondano l'intero soma cellulare. È particolarmente caratteristico il fatto che la stimolazione elettrica di una cellula a cespuglio dà origine a un solo potenziale d'azione. Coerentemente con tale tipo di risposta, si ritiene che le cellule a cespuglio rispondano alle sollecitazioni acustiche con una sola risposta all'inizio del suono. Queste cellule forniscono accurate informazioni sulla successione temporale degli stimoli acustici; tali informazioni rivestono grande importanza per permettere la localizzazione della sorgente dei suoni lungo l'asse azimutale (orizzontale).

Il nucleo cocleare dorsale è organizzato in strati, un po' come la corteccia cerebellare. Questa somiglianza non deve sembrare una pura coincidenza, in quanto i neuroni di questo nucleo hanno un'origine comune con quella dei neuroni cerebellari. Le cellule fusiformi del nucleo cocleare dorsale forniscono risposte sia eccitatorie che inibitorie verso un grande ambito di frequenze di stimolazione. La loro frequenza di scarica sembra dipendere dalla provenienza degli stimoli e si ritiene che queste cellule contribuiscano a localizzare la provenienza dei suoni (lungo l'asse verticale). Un altro tipo di neuroni, le cellule tubercoloventrali, forniscono informazioni inibitorie ritardate nel tempo che inibiscono le risposte dei neuroni del nucleo cocleare ventrale agli echi.

I nuclei di ritrasmissione del tronco dell'encefalo localizzano la provenienza dei suoni

Gli assoni dei diversi tipi cellulari dei nuclei cocleari proiettano a diversi nuclei localizzati a livelli più craniali del tronco dell'encefalo. Le connessioni delle vie uditive nel tronco dell'encefalo sono assai complesse. In questo capitolo focalizzeremo la nostra attenzione soltanto su alcune delle vie principali. Dall'esame di queste connessioni si possono trarre tre principi importanti. In primo luogo, le informazioni acustiche vengono elaborate lungo parecchie vie disposte in parallelo, ciascuna delle quali è principalmente devoluta all'analisi di una particolare caratteristica uditiva. In secondo luogo, i diversi tipi di cellule presenti nei nuclei cocleari proiettano a nuclei di ritrasmissione specifici in modo tale che la separazione delle diverse informazioni acustiche prende inizio già a livello dei nuclei cocleari. Esiste infine una estesa serie di interazioni fra le strutture uditive localizzate ai due lati del tronco dell'encefalo. Di conseguenza, la maggior parte dei neuroni fornisce la migliore risposta eccitatoria in

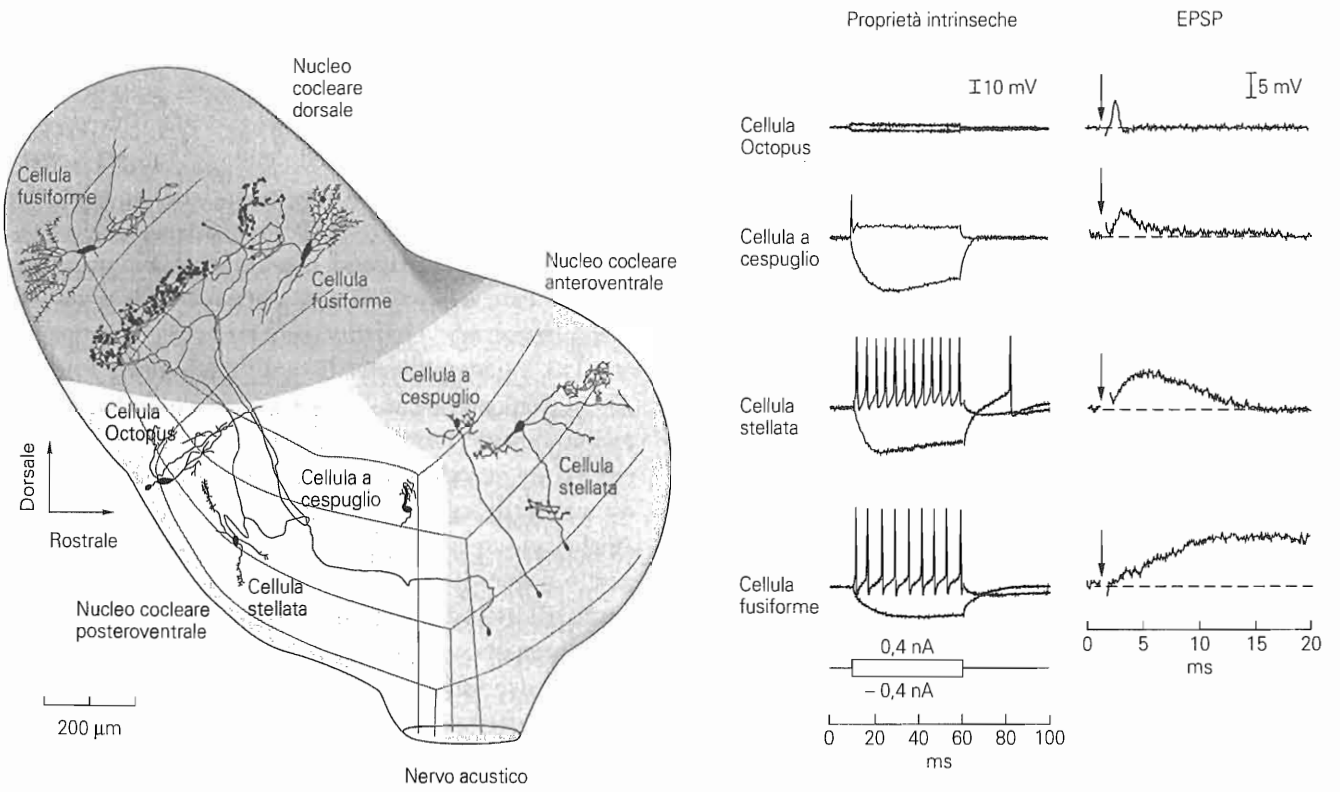


Figura 30.14 **Tipi di cellule presenti nei nuclei cocleari e loro risposte a brevi impulsi di corrente.** Le cellule stellate posseggono numerosi dendriti che ricevono piccoli contatti sinaptici. In figura sono illustrati i tipi di risposta delle cellule stellate a brevi impulsi di corrente depolarizzante ed iperpolarizzante. Gli impulsi depolarizzanti inducono scariche ripetute di potenziali di frequenza costante (*risposta ritmica*). Le cellule a cespuglio hanno un unico ramo dendritico che riceve terminazioni sinaptiche di grandi dimensioni, dette bulbi terminali, che circondano la cellula. Le cellule a cespuglio rispondono agli impulsi di corrente depolarizzante con un solo potenziale d'azione e si ritiene pertanto che abbiano la funzione di segnalare l'inizio della stimolazione acustica. Le cellule a cespuglio rispondono alle correnti iperpolarizzanti allo stesso modo delle cellule stellate.
(Modificata, da Oertel e collaboratori, 1988.)

seguito alla stimolazione di uno dei due orecchi e, in alcuni casi, la risposta neuronale necessita di stimolazioni bilaterali particolari. Pertanto, anche le lesioni unilaterali delle vie uditive difficilmente determinano alterazioni dell'udito limitate ad un orecchio solo.

Il nucleo cocleare anteroventrale è il punto di origine del fascio più cospicuo di fibre ascendenti, o *corpo trapezoide* (o stria acustica ventrale), che, a livello del ponte, va ad innervare tre nuclei del *complesso dell'oliva superiore*, che comprende i nuclei mediale e laterale dell'oliva superiore e il nucleo del corpo trapezoide (v. Figura 30.12). Anche il nucleo posteroventrale fornisce fibre al corpo trapezoide e dà afferenze al nucleo olivare laterale attraverso la stria acustica intermedia. I neuroni del nucleo cocleare dorsale non danno proiezioni a livello pontino. Descriveremo in seguito le proiezioni delle cellule di questo nucleo.

Il *nucleo olivare mediale* svolge una funzione specifica oggi ben conosciuta. La possibilità di localizzare l'origine dei suoni lungo l'asse azimutale nasce, in buona parte, dall'analisi dei ritardi delle informazioni acustiche. I suoni che provengono direttamente da una sorgente localizzata ad un lato del capo raggiungono, ovviamente, l'orecchio più vicino prima di quello più lontano. Il suono quando deve attraversare un mezzo solido, come i tessuti del capo, viaggia a una velocità considerevolmente inferiore che non attraverso l'aria libera; di conseguenza, il ritardo massimo con cui un suono può raggiungere un orecchio prima dell'altro è di circa 700 µs. Tanto più un suono sarà prossimo al piano sagittale mediano e tanto più breve sarà il ritardo interaurale; una sorgente sonora localizzata sul piano sagittale ecciterà entrambi gli orecchi nel medesimo istante.

Grazie all'attività del nucleo olivare mediale, noi siamo in grado di distinguere ritardi interaurali anche di soli 10 µs e possiamo quindi localizzare la provenienza dei suoni con approssimazioni dell'ordine di qualche grado. Questa discriminazione temporale non dipende da un'analisi computazionale complessa ma fa semplicemente assegnamento sul ritardo con cui arrivano i potenziali d'azione che devono segnalare la presenza dei suoni. Il suono che arriva ad uno dei due orecchi viene anzitutto trasdotto dalle cellule ciliate, evoca poi la scarica delle fibre dell'VIII paio di nervi cranici e quindi quella dei neuroni dei nuclei cocleari, che proiettano infine verso il nucleo mediale dell'oliva superiore. Lo stesso suono darà inizio ad una serie simile di eventi anche quando raggiunge l'orecchio contralaterale. Le terminazioni assonali che provengono dai neuroni del nucleo cocleare anteroventrale contralaterale si distribuiscono ordinatamente lungo una

 ISBN 88-408-1256-3

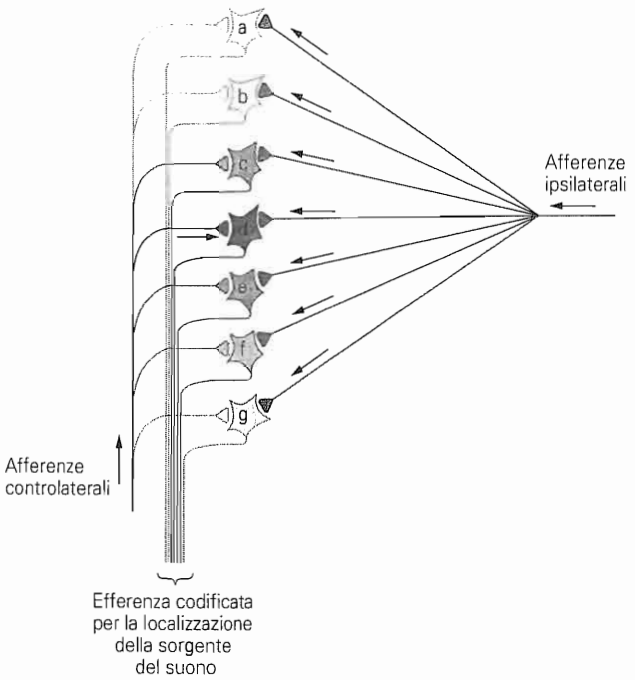


Figura 30.15 Modello di circuito nervoso per la misura e la codificazione delle differenze interaurali di tempo. Tutti i neuroni binaurali rappresentati in figura (a-g) danno una risposta massimale quando le afferenze ipsilaterali e contralaterali arrivano simultaneamente. Ogni neurone funge pertanto da rivelatore di coincidenza. Nel modello illustrato, il ritardo della trasmissione dei segnali è funzione della diversa lunghezza degli assoni che arrivano dal nucleo cocleare contralaterale. La lunghezza che devono percorrere gli assoni che provengono dal nucleo contralaterale per raggiungere i neuroni binaurali aumenta in maniera sistematica da cellula a cellula. Sarà quindi la localizzazione di ciascun neurone lungo la loro disposizione lineare che determinerà la differenza interaurale di tempo alla quale ciascuna cellula risponderà in maniera massimale. Se il suono arriva simultaneamente ai due orecchi, sarà il neurone d che verrà eccitato dall'arrivo simultaneo dei segnali afferenti. Se i suoni arrivano in ritardo all'orecchio contralaterale, saranno eccitati i neuroni e, f o g a seconda dell'entità del ritardo. Gli assoni efferenti proiettano poi a centri cerebrali più elevati. (Modificata, da Carr e Konishi, 1988.)

delle superficie del nucleo olivare mediale. Mano a mano che i potenziali d'azione evocati dalla stimolazione acustica si diffondono progressivamente attraverso il nucleo stesso, evocano una serie di potenziali sinaptici eccitatori in successive cellule. L'eccitamento che proviene da uno qualunque dei due orecchi è però insufficiente per portare a soglia i neuroni del nucleo olivare mediale. Tuttavia, per i neuroni localizzati in una particolare posizione del nucleo, un certo ritardo nell'arrivo della stimolazione sonora verrà controbilanciato esattamente dal ritardo di conduzione dei potenziali d'azione che provengono dal lato opposto. Solo le cellule che riceveranno afferenze simultanee dai due orecchi verranno eccitate in modo da raggiungere la propria soglia di scarica (Figura 30.15). Le successive posizioni occupate dalle cellule del nucleo olivare mediale rappresentano pertanto anche graduali differenze interaurali; il nucleo contiene quindi una mappa della localizzazione dei suoni lungo l'asse azimutale.

Anche il *nucleo laterale dell'oliva superiore* è interessato alla localizzazione delle sorgenti del suono, ma per valutare l'origine dei suoni impiega elementi collegati alla loro intensità. Per via delle proprietà di assorbimento dei suoni da parte dei tessuti del capo, un suono che raggiunge l'orecchio più vicino alla sua sorgente sarà un po' più forte di quello che raggiunge l'orecchio del lato opposto. Il nucleo laterale dell'oliva superiore riceve afferenze da entrambi i nuclei cocleari; le proiezioni ipsilaterali arrivano direttamente mentre quelle contralaterali sono ritrasmesse attraverso il nucleo del corpo trapezoide. L'effetto esercitato dalle afferenze dei due lati è generalmente di tipo antagonista. I neuroni del nucleo laterale dell'oliva superiore rispondono al meglio quando l'intensità di uno stimolo sonoro che arriva ad un lato del corpo è maggiore di una certa entità di quella del suono che proviene dal lato opposto. Anche questo nucleo è organizzato tonotopicamente e perciò il tipo di attività neuronale che si manifesta è in grado di rappresentare le differenze di intensità del suono percepite dai due orecchi per tutta la gamma delle frequenze udibili.

In conclusione, per la localizzazione dei suoni nello spazio vengono usati due diversi tipi di informazioni che, in un certo senso, sono mutuamente complementari. Le differenze interaurali di tempo sono particolarmente spiccate per i suoni di frequenza relativamente bassa. Gli elementi interaurali di intensità sono più importanti per gli stimoli di frequenza elevata in quanto la testa assorbe i suoni di lunghezza d'onda corta molto meglio di quelli di lunghezza d'onda elevata. Le risposte in frequenza dei nuclei dell'oliva superiore riflettono tali differenze. Il nucleo mediale dell'oliva superiore comprende molti neuroni che rispondono bene ad afferenze di lunghezza d'onda corta, mentre le cellule del nucleo laterale dell'oliva superiore sono maggiormente sensibili agli stimoli di lunghezza d'onda lunga.

Gli assoni che provengono dai nuclei del complesso dell'oliva superiore costituiscono i componenti principali del *lemnisco laterale*, che è un robusto fascio di fibre nervose che si estende fino al mesencefalo. Ciascun lemnisco laterale comprende anche gli assoni delle cellule del nucleo cocleare dorsale contralaterale che emergono dal nucleo con la stria acustica dorsale. Alcuni degli assoni del lemnisco laterale vanno a terminare nel nucleo del lemnisco laterale, mentre la maggioranza delle fibre proietta più rostralmente fino a raggiungere il collicolo inferiore, a livello del mesencefalo (Figura 30.12).

È possibile suddividere il *collicolo inferiore* in due componenti principali. La porzione dorsale comprende quattro evidenti strati di neuroni che ricevono afferenze sia uditive che somatosensitive. Il significato funzionale di questa regione resta ancora assai incerto. Sotto lo strato dorsale sta il nucleo centrale, che è circondato da parecchi altri agglomerati di neuroni che costituiscono i nuclei paracentrali. All'interno del nucleo centrale, i corpi cellulari sono disposti in numerosi strati. Le cellule di ciascun strato posseggono frequenze caratteristiche simili, in modo che la mappa tonotopica di questo nucleo si esten-

de in senso ortogonale rispetto alla disposizione dei diversi strati. Sia le afferenze che arrivano al nucleo centrale che le proprietà fisiologiche dei suoi neuroni indicano che si tratta di una struttura di straordinaria complessità. Ogni strato di neuroni riceve afferenze da tutti i nuclei le cui proiezioni vanno a costituire il lemnisco laterale. Le afferenze che provengono dai diversi nuclei non sono distribuite uniformemente nei singoli strati cellulari ma si addensano a gruppi, in ogni strato.

Il collicolo inferiore contiene molti neuroni sensibili ai tempi di ritardo e alle differenze di intensità interaurali e perciò sembrerebbe che sia anch'esso interessato alla localizzazione dei suoni. Tale funzione è ben chiara per il Gufo, animale che possiede un nucleo omologo al collicolo inferiore dei mammiferi (il nucleo mesencefalico laterodorsale) che è stato studiato a fondo. Questi uccelli sono predatori notturni che posseggono una capacità di localizzazione della provenienza dei suoni così perfezionata da permetter loro di cacciare nell'oscurità più totale. Le cellule del nucleo mesencefalico di questi uccelli sono organizzate in modo da costituire una mappa bidimensionale della sorgente dei suoni nello spazio. Le differenze dell'intensità interaurale dei suoni e specialmente le differenze interaurali di ritardo nell'arrivo di suoni vengono interpretate in modo che ciascun punto sulla superficie di questo nucleo rappresenti una localizzazione particolare della provenienza dei suoni sia in senso azimutale che in elevazione.

Il *corpo genicolato mediale* costituisce la stazione talamica di ritrasmissione del sistema uditivo (v. Figura 30.12). Questo complesso di nuclei comprende almeno tre suddivisioni diverse, delle quali il nucleo principale (nucleo ventrale o laterale) è quello meglio conosciuto. I neuroni del nucleo centrale del collicolo inferiore proiettano al nucleo principale del corpo genicolato mediale attraverso il braccio del collicolo inferiore. Le altre componenti del nucleo genicolato mediale sono multimodali e, oltre alle afferenze uditive, ricevono anche afferenze somatosensitive e visive.

A somiglianza delle stazioni di analisi uditive più caudali, anche il nucleo principale del corpo genicolato mediale è organizzato tonotopicamente. Tutti i neuroni che hanno la stessa frequenza caratteristica sono riuniti in un unico strato, in modo che il nucleo consiste di un gruppo di lamine neuronali che rappresentano in sequenza le diverse possibili frequenze degli stimoli acustici. Le proprietà fisiologiche dei neuroni del nucleo principale assomigliano a quelle che abbiamo già visto nei livelli antecedenti di analisi. La maggior parte delle cellule sono finemente sintonizzate a particolari frequenze dello stimolo e sono particolarmente sensibili agli stimoli che provengono da entrambi gli orecchi. Molti dei neuroni del nucleo principale di questa stazione talamica continuano ad essere sensibili sia ai tempi di ritardo che alle differenze di intensità interaurali, cioè a proprietà che, come abbiamo visto, sono state già analizzate in precedenza dal collicolo inferiore.

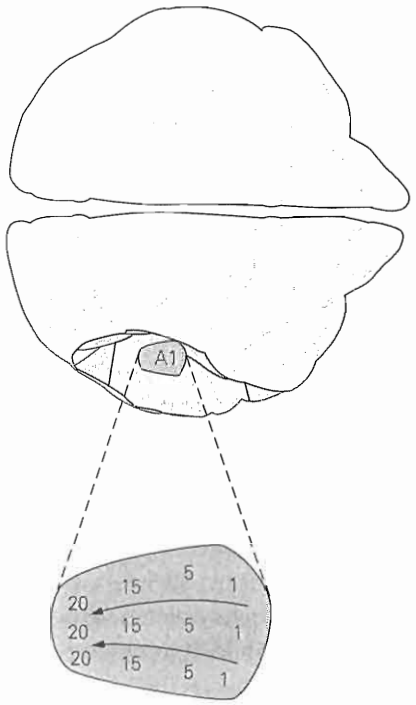


Figura 30.16 Aree uditive presenti sulla superficie superiore della corteccia temporale della Scimmia. I neuroni dell'area uditiva primaria (A_1) sono disposti in una mappa tonotopica a seconda della loro frequenza caratteristica che, nella figura, appare espressa in kilohertz (kHz). Quest'area è circondata da aree uditive superiori delle quali non conosciamo ancora le funzioni specifiche; anche molte di queste aree posseggono un'organizzazione tonotopica. (Da Merzenich e Brugge, 1973.)

Le informazioni uditive vengono analizzate in numerose aree della corteccia cerebrale

Le vie ascendenti del sistema uditivo vanno a terminare a livello della corteccia cerebrale che possiede diverse aree uditive distinte sulla superficie laterale del lobo temporale. La proiezione più cospicua del nucleo principale del corpo genicolato mediale raggiunge l'area uditiva primaria (area A1 o aree 41 e 42 di Brodmann) localizzata nel giro trasverso di Heschl (v. Figura 30.16). Questa particolare regione citoarchitettonica contiene una rappresentazione tonotopica di tutte le frequenze caratteristiche; i neuroni sintonizzati alle basse frequenze sono presenti all'estremità rostrale di questa area, mentre la regione caudale comprende le cellule che rispondono alle frequenze elevate. Pertanto, la corteccia uditiva assomiglia alla corteccia somatosensitiva e alla corteccia visiva per l'impiego di analisi in parallelo e per le modalità della mappatura degli stimoli.

Anche se la maggior parte dei neuroni della corteccia uditiva primaria rispondono alla stimolazione di entrambi gli orecchi, la loro sensibilità non è la stessa. La corteccia, al contrario, sembra suddivisa in zone alternate che possiedono caratteristiche differenti. In metà di queste strisce, dette anche *colonne di sommazione*, i neuroni vengono eccitati dalla stimolazione di entrambi gli orecchi (cellule EE), anche se le afferenze contralaterali, in gene-

 ISBN 88-408-1256-3

rale, danno un contributo maggiore di quello delle afferenze ipsilaterali. Queste colonne si alternano con altre colonne, dette *colonne di soppressione*, che contengono neuroni eccitati dalle afferenze ipsilaterali ma inibite dalla stimolazione dell'orecchio del lato opposto (cellule EI). Poiché le colonne di sommazione e di soppressione sono disposte ad angolo retto rispetto all'asse della mappa tonotopica, la corteccia uditiva primaria risulta suddivisa in colonne che nel loro complesso sono in grado di rispondere ad ogni frequenza udibile e ad ogni tipo di interazione interaurale.

L'area uditiva primaria è circondata da numerose regioni distinte interessate all'analisi di aspetti particolari delle informazioni uditive. Alcuni mammiferi hanno fino a nove di tali aree, la maggior parte delle quali posseggono mappe tonotopiche relative alla frequenza degli stimoli. È assai probabile che anche la corteccia uditiva dell'Uomo sia suddivisa in diverse aree funzionali, ma non è ancora stato possibile determinare né la loro posizione né il loro ruolo.

Per l'Uomo, l'aspetto più importante dell'udito è il suo ruolo nell'analisi del linguaggio. Sebbene le nostre conoscenze sull'analisi nervosa dei suoni siano abbastanza estese, sappiamo però pochissimo sulle modalità di elaborazione dei suoni che costituiscono il linguaggio. Non esiste purtroppo alcun animale da esperimento sul quale sia possibile studiare, in termini di circuiti nervosi, come viene analizzato il linguaggio. Recentemente, l'introduzione delle tecniche di visualizzazione dell'attività nervosa, specialmente la tomografia ad emissione di positroni (TEP) e la risonanza magnetica funzionale (RMIf) hanno iniziato a fornire informazioni sempre più dettagliate sulle aree interessate all'analisi del linguaggio (v. Capitolo 59). Per la maggior parte, tuttavia, le nostre conoscenze sull'elaborazione nervosa del linguaggio continuano a basarsi sulle analogie con i meccanismi che sono stati messi in evidenza nel cervello di animali che fanno uso di segnali uditivi complessi.

I pipistrelli insettivori costituiscono a tutt'oggi il sistema sperimentale migliore per lo studio dell'analisi corticale dei suoni. Questi animali rintracciano le loro prede quasi esclusivamente mediante la localizzazione degli echi riflessi, emettendo suoni che vengono poi riflessi da insetti in volo. La maggior parte dei pipistrelli emettono due tipi di suoni e la corteccia cerebrale di questi animali possiede aree specializzate per l'analisi degli echi risvegliati da queste due componenti dei suoni emessi. Le *emissioni di frequenze costanti* sono analoghe ai suoni che costituiscono le vocali emesse dall'Uomo, che hanno componenti che restano relativamente stabili per qualche decina o anche per qualche centinaia di millisecondi. Le *emissioni di frequenze modulate* assomigliano invece ai suoni delle consonanti umane per i loro rapidi cambiamenti di frequenza (Figura 30.17A).

Le emissioni di frequenze costanti vengono usate dai pipistrelli per calcolare la propria velocità nei confronti di quella della preda. Se il pipistrello in volo si avvicina ad un insetto, i suoni riflessi dalla preda vengono spostati per effetto Doppler verso frequenze più elevate di quelle emesse. Un insetto che si allontana fornirà invece suoni riflessi di frequenza più bassa di quella emessa. Per analizzare questi segnali i neuroni presenti nella

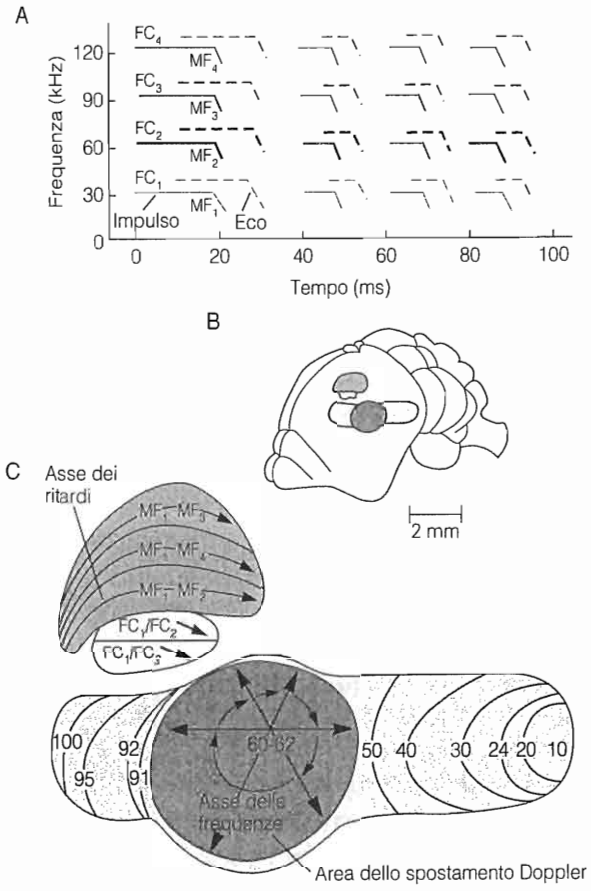


Figura 30.17 Elaborazione delle informazioni uditive nella corteccia cerebrale del Pipistrello.
A. Sonogramma schematico dei suoni di orientamento (linee continue) emessi dal Pipistrello dai mustacchi e dei rispettivi suoni-eco, spostati di frequenza per effetto Doppler (linee tratteggiate). Il suono d'orientamento viene anche chiamato impulso d'orientamento. Ciascuna delle quattro armoniche del suono d'orientamento e dei suoi rispettivi suoni-eco comprende una lunga banda di frequenza costante (FC) e una banda breve, modulata in frequenza (MF). L'ampiezza di ciascuna armonica del suono d'orientamento è diversa. La seconda armonica è la più intensa, come indicano le linee più scure.
B. Questa rappresentazione degli emisferi cerebrali del Pipistrello dai mustacchi mette in evidenza le due aree funzionali in cui è suddivisa la corteccia uditiva: l'area di modulazione di frequenza, dove viene analizzata la distanza di un oggetto (in grigio scuro), e l'area delle frequenze costanti, dove viene valutata la sua velocità (in grigio chiaro).
C. Organizzazione delle modalità uditive rappresentate nella corteccia cerebrale del Pipistrello. Sebbene la corteccia uditiva primaria sia in grado di analizzare le informazioni relative all'intera gamma di frequenze alle quali il Pipistrello è sensibile, una grande estensione della stessa (area dello spostamento Doppler) è devoluta alla rappresentazione della ristretta banda di frequenze comprese fra 60-62 kHz, che copre l'intera gamma delle possibili frequenze dei suoni (spostati per effetto Doppler) che vengono riflessi dalle prede. Nell'area MF-MF il confronto dei ritardi fra gli impulsi sonar emessi e i loro echi riflessi consente la valutazione dell'ambito entro il quale è localizzata la preda. Quest'area utilizza le informazioni relative alla componente modulata in frequenza del grido del Pipistrello. Nell'area FC/FC l'analisi degli spostamenti Doppler relativi alla componente costante dell'emissione sonar consente la valutazione della velocità della preda.

zona della corteccia dove sono rappresentate le frequenze costanti sono strettamente sintonizzati per un ambito molto ristretto di frequenze vicine a quella di emissione. La superficie corticale possiede una mappa tonotopica delle frequenze caratteristiche di queste cellule, che rappresenta anche la mappa delle possibili velocità della preda; le coordinata ortogonali a questa mappa rappresentano l'intensità dei suoni (Figura 30.17C).

Le emissioni modulate in frequenza vengono usate per determinare la distanza della preda. Il pipistrello valuta l'ambito entro il quale può trovarsi la preda misurando l'intervallo di tempo che intercorre fra l'emissione di un suono e la registrazione dell'arrivo del suo eco riflesso; l'animale può quindi valutare la distanza della preda sulla base della velocità del suono che resta praticamente costante. L'area corticale dedicata a stabilire l'ambito entro il quale si trova la preda è suddivisa in colonne, ciascuna delle quali risponde a una combinazione particolare di frequenze e di ritardi dello stimolo. Ogni neurone di quest'area risponde a una combinazione particolare di suoni modulati in frequenza, separati da un intervallo di ritardo temporale specifico (Figura 30.17C).

La perdita sensoriale dell'udito è un disturbo assai diffuso cui è spesso possibile porre rimedio

La maggior parte delle sordità, lievi o gravi che siano, appartengono alle *sordità sensorinervose*, talvolta erroneamente indicate anche come sordità nervose. Tale distinzione riveste grande importanza; infatti, anche se la sordità può essere consecutiva ad alterazioni delle fibre dell'VIII paio di nervi cranici, come nel caso di un neurinoma dell'acustico (Capitolo 44), nel maggior numero dei casi la sordità dipende dalla perdita delle cellule ciliate della coclea. Analogamente alle cellule nervose, anche le 16.000 cellule ciliate della coclea umana devono durare per tutto l'arco della vita; infatti, le cellule sensoriali non proliferano. Recentemente, alcune ricerche sperimentali condotte sugli anfibi e sui pesci sembrano aver dimostrato che è possibile indurre la mitosi delle cellule di sostegno e che dalla progenie di questi elementi cellulari sia possibile ottenere nuove cellule ciliate; si sta cercando ora di ottenere simili risultati anche per le cellule ciliate dei mammiferi. Tuttavia, finché non sarà possibile rimpiazzare le cellule ciliate dell'organo del Corti, dobbiamo trovare il mezzo di alleviare la sordità la cui prevalenza va continuamente aumentando man mano che la nostra società continua ad arricchirsi di vecchi e... di rumori.

Le conseguenze della sordità possono essere gravissime. I bambini privi dell'udito in conseguenza di alterazioni genetiche o di infezioni perinatali sono molto spesso privi anche dei normali canali d'apprendimento che permettono lo sviluppo del linguaggio, della lettura e della scrittura. Per queste ragioni, una visita pediatrica moderna deve anche includere il controllo dell'udito; molti bambini giudicati come ritardati mentali hanno invece problemi di udito e il loro sviluppo intellettuale riprende il suo corso normale se si corregge questo difetto. Per i soggetti più anziani, la sordità, molto spesso, costituisce un fattore che tende ad estraneare permanentemente e dolorosamente l'individuo dalla famiglia, dagli amici e dai colleghi.

Per la gente di mezza età, la sordità acuta costituisce un danno enorme per almeno due principali ragioni. In primo luogo, l'udito costituisce un bene psicologico inestimabile e spesso non sufficientemente valutato. Gli scambi verbali di opinione che abbiamo continuamente con i familiari e i colleghi, anche quando assumono aspetti spiacevoli, sono un mezzo insostituibile di radicamento nella società. La perdita improvvisa di questi scambi isola dolorosamente l'individuo dal contesto sociale e può rappresentare una causa potenziale di depressione e perfino di suicidio. L'udito ha anche un'altra funzione, anche se meno evidente. L'apparato uditivo rappresenta un sistema d'allarme assai rapido ed efficiente. Noi riceviamo, anche inconsciamente, una serie continua di informazioni relative all'ambiente che ci circonda, sentiamo, per esempio, se c'è qualcuno che si avvicina o se, al contrario, qualcuno se ne va via. In maniera ancora più evidente, il fatto di sentire l'allarme di un incendio o le sirene di un'ambulanza può contribuire a salvarci la vita. La sordità crea spesso un angoscioso senso di insicurezza dovuto alla paura di non sentire ciò che succede nell'ambiente che ci circonda.

Negli ultimi vent'anni si sono fatti notevoli progressi nel trattamento delle sordità. Per la maggior parte dei pazienti che hanno un udito residuo ancora apprezzabile, esistono oggi apparecchi acustici che possono amplificare i suoni ad un livello sufficiente per attivare le cellule ciliate residue. I sussidi uditivi moderni sono adattati in modo da compensare soltanto le perdite individuali di udito, in quanto amplificano elettivamente le frequenze acustiche per le quali il soggetto è divenuto meno sensibile, mentre modificano poco o nulla i suoni che vengono ancora sentiti bene. Va dato anche atto alla società attuale che il senso di vergogna che si può provare nel rendere palese la propria sordità portando un sussidio acustico sta oggi quasi scomparendo; sembra vicino il tempo in cui l'usare un tal sussidio verrà visto dalla gente degno non più di nota di quanto lo sia il portare occhiali da vista.

Se la maggior parte o quasi tutte le cellule ciliate di un soggetto sono degenerate, non v'è amplificatore che possa recare giovamento alla sordità. Tuttavia, mediante l'applicazione di una protesi cocleare è ancora possibile ripristinare la funzione uditiva, scavalcando la coclea alterata. Queste protesi consistono in una serie di sottili elettrodi che, una volta impiantati chirurgicamente nella scala timpanica, riescono a stimolare elettricamente le fibre nervose in diverse posizioni lungo il decorso della spirale cocleare (Figura 30.18). Il paziente deve portare un apparecchio di piccole dimensioni; questo apparecchio raccoglie i suoni, li decompone in singole frequenze ed immette i segnali elettronici corrispondenti in una serie di fili elettrici. Questi se-

 ISBN 88-408-1256-3

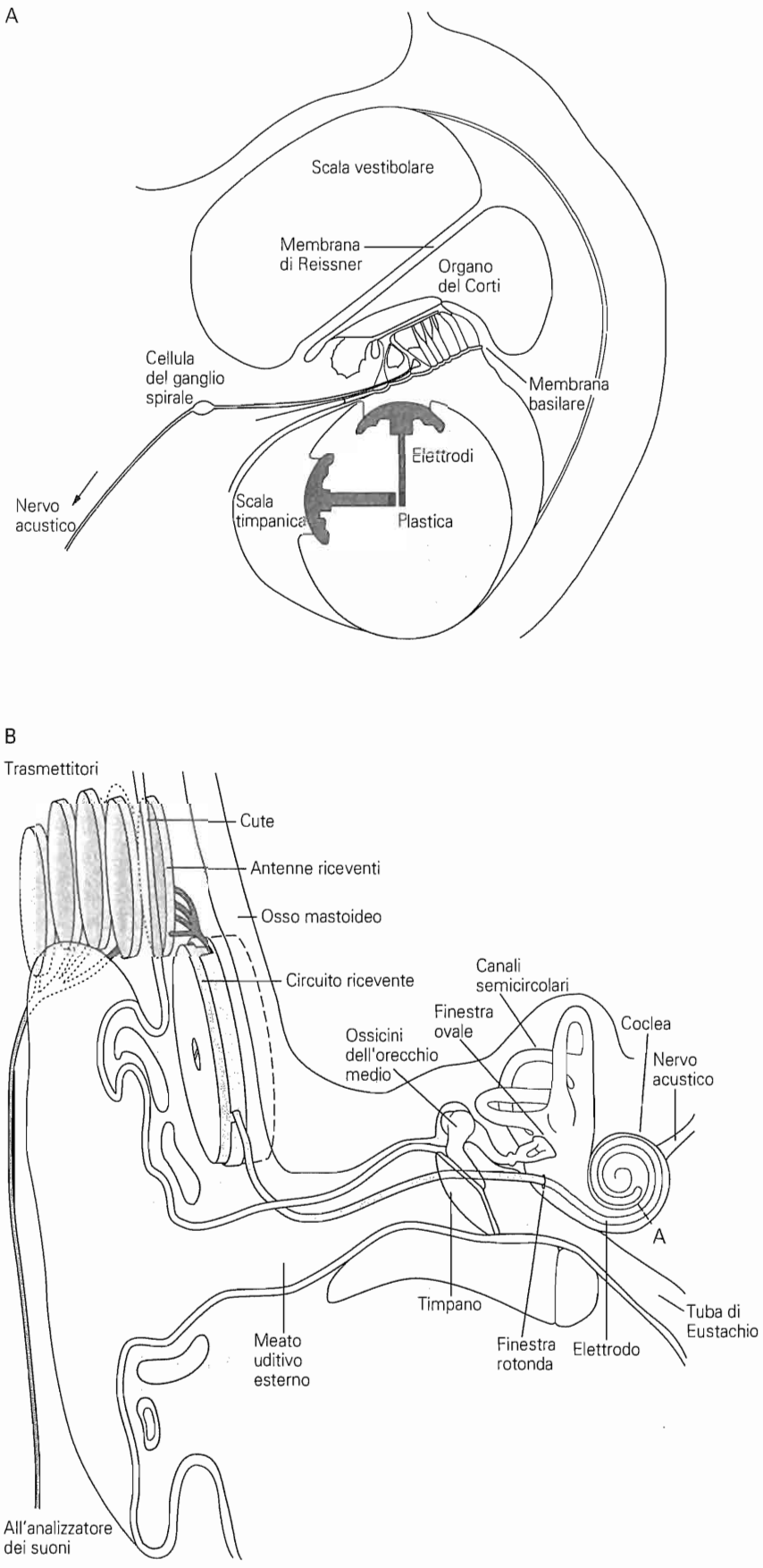


Figura 30.18 Protesi cocleari.
A. La spirale della coclea, vista in sezione trasversa, mette in evidenza la localizzazione della protesi costituita da un gruppo di elettrodi. Parte della corrente che passa attraverso una coppia di elettrodi viene captata dalle fibre circonvicine del nervo acustico, che vengono in tal modo eccitate e inviano potenziali d'azione ai centri superiori. (Da Loeb e collaboratori, 1983.)
B. Le afferenze destinate agli elettrodi intracocleari sono costituite da un filo sottile che prende contatto con un gruppo di antenne riceventi impiantate sotto il derma, dietro il padiglione auricolare. Un gruppo di antenne trasmittenti complementari riceve segnali elettrici da un analizzatore di suoni, localizzato, per esempio, in un sacchetto appeso al petto del soggetto, e li ritrasmette, attraverso la cute, alle antenne riceventi e di qui agli elettrodi intracocleari. (Da Loeb, 1983.)

gnali si propagano fino a raggiungere un gruppo di piccole antenne, che generalmente si portano nella montatura degli occhiali e che, a loro volta, li trasmettono, per via transdermica, ad antenne riceventi impiantate appena dietro il padiglione auricolare. Sottilissimi fili conducono infine i segnali ai rispettivi elettrodi già impiantati all'interno della coclea e la cui attivazione evoca la comparsa di potenziali d'azione negli assoni circonvicini.

Le protesi cocleari sfruttano la rappresentazione tonotopica della frequenza degli stimoli lungo la spirale della

coclea. Siccome gli assoni che innervano ciascun tratto della coclea sono sintonizzati per un piccolo e particolare ambito di frequenze, ogni elettrodo della protesi andrà ad eccitare un gruppo di fibre nervose sensibili a quelle stesse frequenze. I neuroni così stimolati invieranno quindi, attraverso le fibre dell'ottavo paio di nervi cranici, l'eccitamento al sistema nervoso centrale, dove i segnali trasmessi verranno interpretati come suoni delle frequenze rappresentate in quella posizione della membrana basilare. Un fascio di circa 20 elettrodi è in grado di riprodurre un suono complesso stimolando in maniera opportuna diversi gruppi di neuroni.

Fino ad oggi sono state impiantate, in tutto il mondo, circa 15.000 protesi cocleari. La loro efficacia è assai variabile da paziente a paziente. Nei casi più fortunati, un soggetto portatore di protesi può capire ciò che gli si dice quasi come una persona normale e può essere perfino in grado di sostenere una conversazione telefonica. All'altro estremo vi sono pazienti che non traggono alcun giovamento dalla protesi, con ogni probabilità per via di una degenerazione completa delle fibre nervose che stanno in prossimità degli elettrodi. La maggior parte dei pazienti, tuttavia, trovano queste protesi di grande utilità; anche se l'udito non ridiventa del tutto normale, le protesi aiutano a una miglior lettura labiale delle parole e rendono i pazienti più consapevoli e attenti ai rumori dell'ambiente che li circonda.

L'altro mezzo per ovviare alla sordità non riguarda l'alta tecnologia ma lo dobbiamo al lavoro paziente di intere generazioni di individui sordi e dei loro maestri. Molto probabilmente, il linguaggio dei segni è nato con il linguaggio parlato, e forse anche prima. Molti di tali linguaggi sono stati concepiti come tentativi di tradurre i linguaggi parlati in un sistema convenzionale di segni manuali. L'inglese per segni, per esempio, costituisce un mezzo molto efficace di comunicazione ed obbedisce alle regole dell'inglese parlato. Si è tuttavia osservato, inaspettatamente, che molti linguaggi per segni che si distaccano radicalmente dai linguaggi parlati sono molto più efficaci come mezzi di comunicazione. Liberato dalle restrizioni che lo costringevano ad imitare l'inglese, il *"linguaggio americano per segni"*, o ASL, è divenuto esso stesso un linguaggio elegante ed eloquente. I linguisti riconoscono ora l'ASL come un linguaggio indipendente con una gamma di espressioni che sono paragonabili e talvolta anche più efficaci dell'inglese parlato stesso.

Una visione d'insieme

L'udito è un senso specifico fondamentale per le comunicazioni umane e prende inizio con la raccolta dei suoni da parte dell'orecchio. L'energia meccanica attraversa l'orecchio medio ed arriva alla coclea, dove fa vibrare una membrana elastica rappresentata dalla membrana basilare. Una fila di 16.000 cellule ciliate identifica le singole frequenze che compongono lo stimolo, le trasduce in potenziali di recettore e le codifica tramite la frequenza di scarica delle fibre del nervo acustico. Alcuni aspetti caratteristici della funzione uditiva, come la localizzazione delle sorgenti sonore, vengono analizzati a livello del tronco dell'encefalo, che invia quindi l'informazione uditiva alla corteccia cerebrale. Qui vi sono diverse aree che analizzano i suoni mettendo in evidenza le complesse caratteristiche del linguaggio umano.

A causa del progressivo invecchiamento della popolazione umana e della crescente sollecitudine della nostra società verso i problemi connessi con la perdita dell'udito, ai medici si rivolge un numero crescente di individui e di famiglie che si trovano davanti ai problemi individuali e sociali connessi con la sordità. Tale problema, al giorno d'oggi, non è privo anche di implicazioni politiche. Da un lato, il miglioramento del livello tecnico delle protesi cocleari spinge infatti gli ideatori e i produttori di tali protesi a raccomandare il loro impiego, dove ve ne sia indicazione, e in particolare nei bambini. D'altro canto, molti dei membri della comunità dei sordi temono, al contrario, che la diffusione delle protesi cocleari, particolarmente fra i bambini, possa dare origine a una generazione di individui che per comunicare con gli altri dipendono dal buon funzionamento di un sussidio tecnico la cui durata non è ancora accertata. L'applicazione generalizzata di queste protesi potrebbe altresì ridurre l'uso dell'ASL e compromettere in tal modo i notevoli progressi che la comunità dei sordi è riuscita a compiere negli ultimi anni grazie a tale mezzo di comunicazione. Anche se questo dibattito non tenderà a sopirsi presto, val la pena di sottolineare gli aspetti più positivi di tutto il problema. Pochi decenni fa non vi era alcun mezzo efficace di vincere la sordità completa, ora ve ne sono almeno due. Inoltre, queste due soluzioni non si escludono a vicenda; un individuo sordo potrebbe approfittare del fatto di essere bilingue, in quanto può parlare una lingua, per via della protesi impiantata, e può farsi intendere mediante l'ASL.

A.J. Hudspeth

LETTURE SCELTE

Loeb GE. 1985. The functional replacement of the ear. Sci Am 252(2):104–111.

Pickles JO. 1988. *An Introduction to the Physiology of Hearing*, 2nd ed. New York: Academic.

BIBLIOGRAFIA

Ashmore JF. 1987. A fast motile response in guinea-pig outer hair cells: the cellular basis of the cochlear amplifier. J Physiol (Lond) 388:323–347.

Brodal A. 1981. The auditory system. In *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, 3rd ed. New York: Oxford Univ. Press.

Carr CE, Konishi M. 1988. Axonal delay lines for time mea-

 ISBN 88-408-1256-3

surement in the owl's brainstem. Proc Natl Acad Sci U S A 85:8311–8315.

Griffin DR. 1958. *Listening in the Dark; The Acoustic Orientation of Bats and Men*. New Haven: Yale Univ. Press

Helmholtz HLF. [1877] 1954. *On the Sensations of Tone as a Physiological Basis for the Theory of Music*. New York: Dover.

Holley MC, Ashmore JF. 1988. On the mechanism of a high-frequency force generator in outer hair cells isolated from the guinea pig cochlea. Proc R Soc Lond B Biol Sci 232:413–429.

Kiang NY-S. 1965. *Discharge Patterns of Single Fibers in the Cat's Auditory Nerve*. Cambridge, Mass: MIT Press.

Kiang NY. 1980. Processing of speech by the auditory nervous system. J Acoust Soc Am 68:830–835.

Knudsen EI, Konishi M. 1978. A neural map of auditory space in the owl. Science 200:795–797.

Liberman MC. 1982. Single-neuron labeling in the cat auditory nerve. Science 216:1239–1241.

Loeb GE, Byers CL, Rebscher SJ, Casey DE, Fong MM, Schindler RA, Gray RF, Merznenich MM. 1983. Design and fabrication of an experimental cochlear prosthesis. Med Biol Eng Comput 21:241–254.

Merzenich MM, Brugge JF. 1973. Representation of the cochlear partition on the superior temporal plane of the macaque monkey. Brain Res 50:275–296.

Miller JM, Towe AL. 1979. Audition: structural and acoustical properties. In T Ruch, HD Patton (eds.), *Physiology and Biophysics, Vol 1. The Brain and Neural Function, 20th ed.* pp. 339–375. Philadelphia: Saunders.

Noback CR. 1967. *The Human Nervous System: Basic Elements of Structure and Function*. New York: McGraw-Hill.

Oertel D, Wu SH, Hirsh JA. 1988. Electrical characteristics of cells and neuronal circuitry in the cochlear nuclei studied with intracellular recordings from brain slices. In GM Edelman, WE Gall, WM Cowan (eds). *Auditory Function: Neurobiological Bases of Hearing*, pp. 313–336. New York: Wiley.

Oertel D. 1991. The role of intrinsic neuronal properties in the encoding of auditory information in the cochlear nuclei. Curr Opin Neurobiol 1:221–228.

Ruggero MA. 1992. Responses to sound of the basilar membrane of the mammalian cochlea. Curr Opin Neurobiol 2:449–456.

Spoendlin H. 1974. Neuroanatomy of the cochlea. In: E Zwicker, E Terhardt (eds). *Facts and Models in Hearing*, pp. 18–32. New York: Springer-Verlag.

Suga N. 1990. Biosonar and neural computation in bats. Sci Am 262(6):60–68.

von Békésy G. 1960. *Experiments in Hearing*. EG Wever (ed, transl). New York: McGraw-Hill.

Wilson JP. 1980. Evidence for a cochlear origin for acoustic re-emissions, threshold fine structure and tonal tinnitus. Hearing Res 2:233–252.

Young ED, Sachs MB. 1979. Representation of steady-state vowels in the temporal aspects of the discharge patterns of populations of auditory-nerve fibers. J Acoust Soc Am 66:1381–1403.

31 La trasduzione sensoriale nell'orecchio

- **Le cellule ciliate trasformano l'energia meccanica in segnali elettrici**
  - La trasduzione meccanoelettrica prende inizio con la deflessione dei fascetti di ciglia delle cellule sensoriali
  - L'energia meccanica fa aprire e chiudere direttamente i canali ionici connessi con i processi di trasduzione
  - La trasduzione meccanoelettrica è un fenomeno rapido
- **La sensibilità delle cellule ciliate dipende dalla loro capacità di rispondere tempestivamente agli stimoli**
  - Le cellule ciliate si adattano agli stimoli protratti nel tempo
  - Le cellule ciliate sono sintonizzate per frequenze stimolanti specifiche
- **La trasmissione sinaptica che origina dalle cellule ciliate viene innescata da potenziali di recettore di bassa ampiezza**
- **Una visione d'insieme**

Dalla complessità di un testo musicale al calore di una conversazione fino alla confusione di un rumore di fondo, la ricchezza delle nostre esperienze uditive dipende dalla funzione delle cellule ciliate, che sono i recettori dell'orecchio interno. Cellule ciliate analoghe sono responsabili del nostro senso dell'equilibrio. In entrambi i casi le cellule ciliate svolgono un compito che ha del miracoloso: rispondono a spostamenti di dimensioni atomiche e sono in grado di trasdurre stimoli che vanno da sollecitazioni praticamente statiche a stimoli la cui frequenza è dell'ordine delle decine di kilohertz. Indipendentemente dal tipo di stimolo cui rispondono, le cellule ciliate sono trasduttori biologici di deformazione meccanica. La stimolazione meccanica apre canali ionici della membrana plasmatica della cellula; la corrente che passa attraverso questi canali modifica il potenziale di membrana della cellula stessa e ciò innesca, a sua volta, la liberazione di un neurotrasmettitore. Le fibre afferenti che stabiliscono contatti sinaptici con le cellule ciliate vengono quindi eccitate dal neurotrasmettitore e scaricano una salve di potenziali d'azione che codifica certe caratteristiche dello stimolo come la sua intensità, il suo decorso temporale e la sua frequenza.

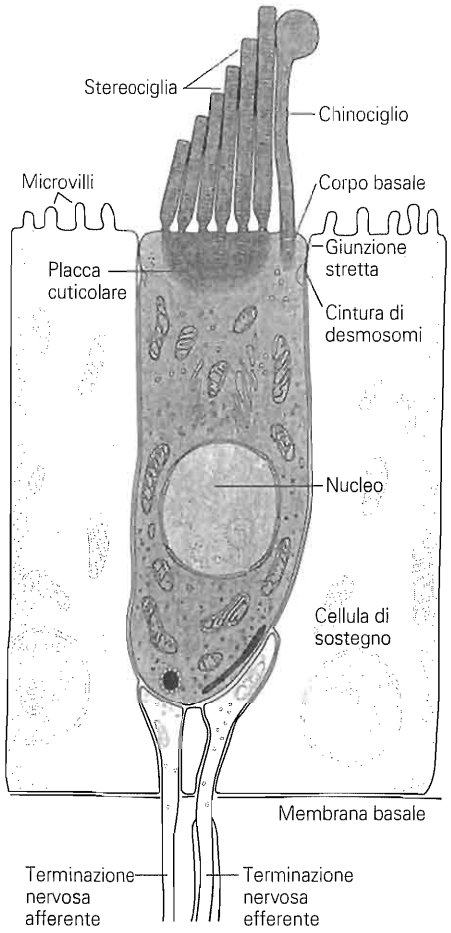
Tutte le cellule ciliate dei sei organi recettivi presenti nell'orecchio interno umano sono simili sia come forma che come funzione. In questo capitolo descriveremo la struttura delle cellule ciliate ed il modo con cui esse trasducono l'energia meccanica in potenziali elettrici. Nei capitoli precedenti abbiamo preso in esame la funzione delle cellule ciliate della coclea, che sono i recettori del sistema uditivo. Nel Capitolo 40 studieremo la funzione delle cellule ciliate del labirinto vestibolare, che costituisce l'insieme dei cinque organi recettivi responsabili del senso dell'equilibrio.

Le cellule ciliate prendono origine dall'ectoderma superficiale e mantengono il loro carattere di cellule epiteliali. Queste cellule possono essere cilindriche o a forma di fiasco e non posseggono né dendriti né assoni (Figura 31.1). Attorno all'apice, le cellule ciliate sono connesse con cellule di sostegno. La superficie apicale di queste cellule è bagnata da una soluzione salina particolare (endolinfa); questo fluido è completamente separato dai liquidi extracellulari comuni per mezzo di giunzioni strette presenti a livello della superficie basolaterale delle cellule stesse. Immediatamente al di sotto di queste giunzioni strette è presente una giunzione intermedia, o *cintura desmosomica*, che costituisce un ancoraggio meccanico molto forte attorno alla cellula ciliata.

Il fascetto di ciglia di queste cellule serve da apparato recettore degli stimoli meccanici e si diparte dalla superficie apicale appiattita delle cellule stesse (Figura 31.1). A seconda dell'organo che viene preso in considerazione, il fascetto di ciglia può avere una lunghezza che va da meno di 1 µm a più di 100 µm. Questo organulo recettivo è costituito da un insieme di 20-300 processi cilindrici, o *stereociglia*, a disposizione esagonale. Poiché le stereociglia variano di lunghezza in maniera continua lungo tutta la superficie della cellula, un fascetto di ciglia appare

 ISBN 88-408-1256-3

A



B

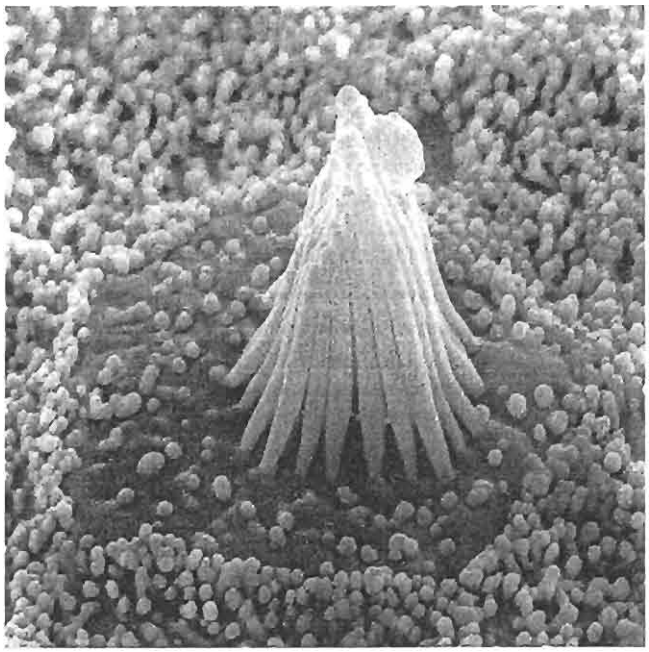


Figura 31.1 Struttura di una cellula ciliata di vertebrato.
A. In questo disegno dell'epitelio sensoriale dell'orecchio interno della Rana, risulta evidente il carattere epiteliale delle cellule ciliate. La cellula ciliata ha un corpo cilindrico ed è unita alle cellule di sostegno che la circondano da un complesso di giunzioni disposte attorno al suo perimetro apicale.
B. Microfotografia al microscopio elettronico a scansione della superficie apicale di una cellula ciliata che mette in evidenza un fascetto di ciglia che sporge per circa 8 µm nell'endolinfa. Il fascetto comprende circa 60 stereogiglia costituite da una struttura cilindrica, affusolata alla base, e disposte in file di diversa lunghezza. All'estremità più alta del fascetto è presente un unico chinociglio, costituito da un assonema munito di un rigonfiamento a bulbo alla punta. Una deflessione del fascetto di ciglia verso destra, che è la direzione positiva dello stimolo, depolarizza la cellula ciliata; il movimento in direzione opposta evoca invece una iperpolarizzazione. La cellula ciliata è circondata da cellule di sostegno, la cui superficie apicale è caratterizzata dalla presenza di numerosi microvilli.

come una struttura con una punta conica come quella di un ago ipodermico. Ogni stereociglio ha la forma di un cilindro rigido il cui citoscheletro è costituito da un fascicolo di filamenti di actina collegati mediante ponti proteici di fibrina incrociati. Questi legami crociati rendono la struttura dello stereociglio molto più rigida di quello che sarebbe se fosse costituita soltanto da filamenti di actina. Il corpo dello stereociglio è ricoperto da una guaina tubulare di membrana plasmatica.

Anche se ciascun stereociglio ha un diametro costante per tutta la sua lunghezza, esso appare affusolato per circa 1 µm alla sua base d'inserzione. A questo livello, infatti, lo stereociglio si restringe passando da un diametro di circa 0,5 µm a circa un quarto di questa larghezza; allo stesso tempo anche il numero dei filamenti di actina diminuisce da quasi un migliaio a poche dozzine. Questo gruppo ridotto di filamenti costituisce una radichetta che àncora lo stereociglio sul piano cuticolare, che è formato da una fitta rete di filamenti incrociati di actina immediatamente sottostanti alla superficie apicale della membrana. Poiché alla base il citoscheletro dello stereociglio è più sottile, se si applica una forza meccanica alla punta dello stereociglio stesso tutto il processo fa perno attorno alla sua base d'inserzione.

Nel corso dello sviluppo, ogni fascetto di ciglia forma un unico vero ciglio, o *chinociglio*, all'estremità dove le ciglia sono più alte. Questa struttura è dotata al centro di un filamento assile costituito da nove microtubuli accoppiati e, talvolta, da un ulteriore paio di microtubuli centrali. Negli organi del labirinto vestibolare il chinociglio funge da leva che trasmette la forza stimolante ai meccanocettori costituiti dalle stereociglia del fascetto di ciglia. Il chinociglio, tuttavia, non è essenziale per la trasmissione meccanoelettrica; tale trasduzione persiste infatti, *in vitro*, dopo la sua ablazione dal fascio delle ciglia vestibolari e generalmente i chinocigli dei fascetti di ciglia della coclea degenerano.

Le cellule ciliate trasformano l'energia meccanica in segnali elettrici

La trasduzione meccanoelettrica prende inizio con la deflessione dei fascetti di ciglia delle cellule sensoriali

L'applicazione di uno stimolo meccanico a un fascetto di ciglia risveglia una risposta elettrica, o potenziale di recet-

tore, facendo aprire canali ionici sensibili alle perturbazioni meccaniche. Nelle preparazioni *in vitro*, se si deflette un fascetto di ciglia mediante uno specillo applicato alla punta, la risposta delle cellule ciliate dipende dalla direzione e dall'intensità dello stimolo. In una cellula a riposo, circa il 15% dei canali che operano la trasduzione sono aperti. Di conseguenza, il potenziale di membrana di riposo delle cellule ciliate, che si aggira intorno a –60 mV, è determinato, almeno in parte, dal flusso della corrente entrante che passa attraverso questi canali. Uno stimolo positivo, che deflette il fascetto di ciglia verso la sua estremità più alta, fa aprire altri canali e l'ingresso di cationi che ne consegue depolarizza le cellule di qualche decina di millivolt (Figura 31.2). Uno stimolo negativo, che flette il fascio di ciglia verso la sua estremità più bassa, fa invece chiudere i canali che sono aperti a riposo ed iperpolarizza la cellula. Stimoli orientati ad angolo retto rispetto all'asse di simmetria speculare del fascetto di ciglia sono indifferenti e non determinano alcuna variazione del potenziale di riposo. Le cellule ciliate rispondono soltanto alle componenti dello stimolo che sono parallele all'asse morfologico di simmetria del fascetto di ciglia; di conseguenza, uno stimolo obliquo risveglierà una risposta proporzionale alla sua proiezione vettoriale sul predetto asse.

I potenziali di recettore delle cellule ciliate sono graduati. Mano a mano che l'intensità dello stimolo aumenta, il potenziale di recettore diviene progressivamente maggiore fino a raggiungere un livello massimo di saturazione. La relazione che lega la deflessione del ciuffo di ciglia con la risposta elettrica conseguente è di tipo sigmoide (Figura 31.2D). In accordo con la grande sensibilità delle cellule ciliate verso stimoli piccolissimi, una deflessione di soli 100 nm rappresenta il 90% dell'ambito totale di risposta delle cellule stesse. Pertanto, durante una normale stimolazione, i fascetti di ciglia si muovono di un angolo di solo ±1°, vale a dire di una lunghezza approssimativamente inferiore a quella del diametro di un singolo stereociglio. Le cellule ciliate sono così sensibili che la risposta soglia, sia dell'organo recettore uditivo che di quello vestibolare, è probabilmente dovuta soltanto a moti browniani; stimoli più deboli vanno a confondersi con il rumore termico dovuto ai diversi componenti dell'apparato uditivo. Osservati *in vitro*, i moti browniani dei fascetti di ciglia sono dell'ordine di circa 3 nm. Tuttavia, siccome il sistema uditivo, allo scopo di migliorare il proprio rapporto segnale-rumore, utilizza la media delle risposte ottenute in cicli successivi di stimolazione, con ogni probabilità la soglia uditiva corrisponde a una deflessione del fascetto di ciglia di solo ± 0,3 nm. Uno stimolo di tale intensità è tuttavia ancora in grado di evocare un potenziale di recettore di circa 100 μV.

I canali delle cellule ciliate che operano la trasduzione meccanoelettrica sono pori cationici relativamente aspecifici con una conduttanza vicina a 100 pS. Poiché anche piccoli cationi organici sono in grado di evocarvi correnti misurabili, questi canali di trasduzione devono avere un diametro di almeno 0,7 nm. La maggior parte della cor-

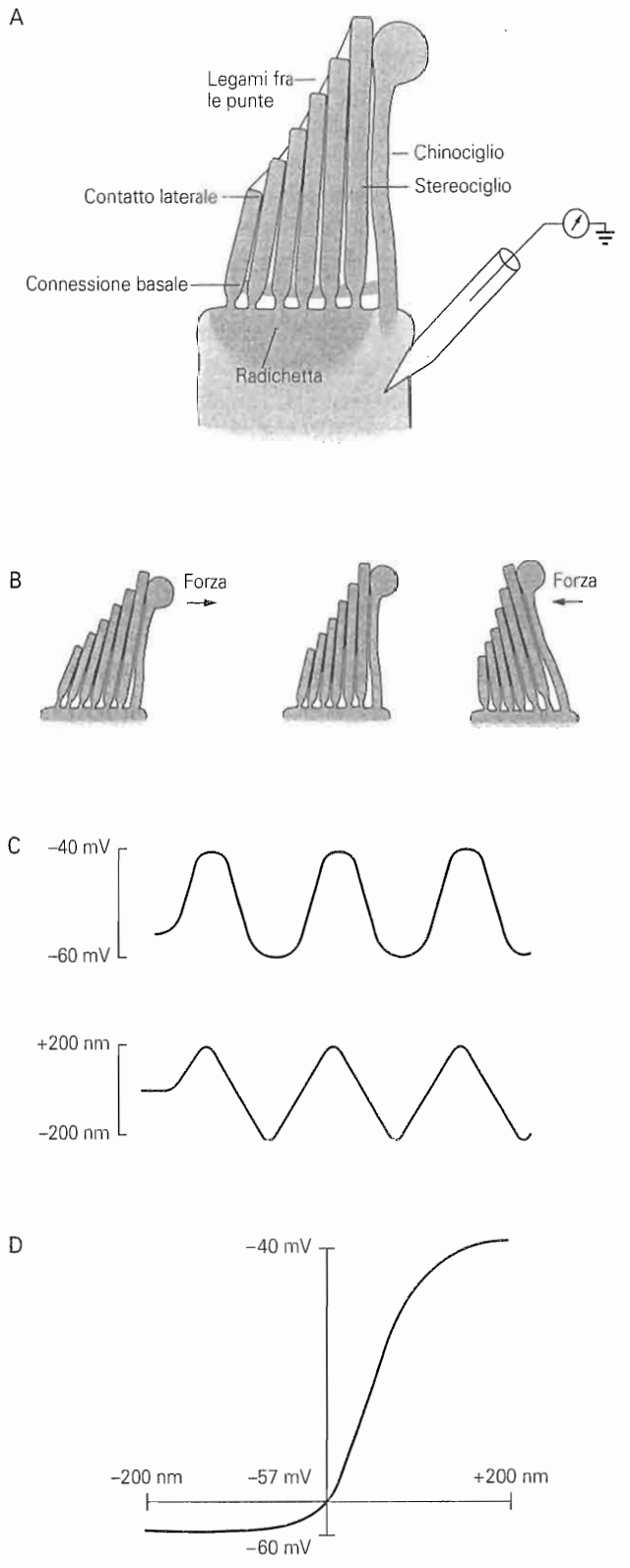


Figura 31.2 Sensibilità meccanica delle cellule ciliate.
A. Disegno schematico di una cellula ciliata che porta un elettrodo di registrazione inserito nel citoplasma.
B. L'applicazione di una forza meccanica al fascetto di ciglia fa deflettere la sua struttura elastica.
C. Quando la punta di un fascetto di fibre viene spostata in qua e in là da un elemento stimolante (tracciato in basso), l'apertura o la chiusura di canali sensibili alle forze meccaniche dà origine a un potenziale di recettore oscillatorio (tracciato in alto).
D. La relazione di tipo sigmoidale fra la deflessione del fascetto di ciglia (ascissa) e il potenziale di recettore (ordinata) si riferisce ad una cellula ciliata stimolata.

 ISBN 88-408-1256-3

rente di questi canali è trasportata da K^+, vale a dire dai cationi maggiormente concentrati nell'endolinfa che bagna le ciglia. La scarsa selettività di questi canali fa sì che essi possano venir bloccati dagli antibiotici di tipo aminoglicosidico, come la streptomicina, la gentamicina e la tobramicina. Questi farmaci, se usati a larghe dosi contro affezioni di tipo batterico, possono esercitare effetti tossici sulle cellule ciliate; essi danneggiano infatti i fascetti di ciglia e possono arrivare a provocare la morte delle cellule ciliate. Piccole dosi di queste sostanze possono anche penetrare nelle cellule attraverso i canali di trasduzione e determinare effetti ototossici di lunga durata, interferendo con i processi di sintesi dei ribosomi mitocondriali, che hanno qualche somiglianza con i ribosomi dei procarioti. In accordo con questa ipotesi, si osserva che la sensibilità dell'Uomo verso le sostanze aminoglicosidiche viene ereditata come caratteristica mitocondriale.

Le registrazioni fatte da singoli canali e l'analisi del rumore induce a ritenere che ogni cellula ciliata possegga all'incirca 100 canali di trasduzione. Poiché il numero delle stereociglia di ciascun fascetto è approssimativamente dello stesso ordine di grandezza e poiché l'ampiezza del potenziale di recettore è all'incirca proporzionale al numero delle stereociglia del fascetto superstiti dopo microdissezione, è necessario che vi sia un solo canale o al massimo qualche canale attivo di trasduzione per ogni stereociglio. Il basso numero dei canali che operano la trasduzione meccanoelettrica nelle cellule ciliate nonché la carenza di ligandi specifici in grado di marcarli hanno impedito fin ora la descrizione della natura biochimica di questi canali.

L'energia meccanica fa aprire e chiudere direttamente i canali ionici connessi con i processi di trasduzione

La trasduzione meccanoelettrica delle cellule ciliate impiega un meccanismo di accesso dei canali ionici che è fondamentalmente diverso da quelli che abbiamo preso in esame a proposito della genesi del potenziale d'azione o dei potenziali postsinaptici. I canali delle cellule ciliate, infatti, non rispondono alle variazioni del potenziale di membrana né vengono modificati dall'impiego di opportuni ligandi, mentre sono sensibili alle sollecitazioni meccaniche.

Vi sono due ordini di prove sperimentali che inducono a ritenere che l'apertura e la chiusura di questi canali di trasduzione dipenda dalle tensioni elastiche alle quali vengono sottoposte le strutture dei fascetti di ciglia. In primo luogo, è possibile misurare in parte la rigidità dei fascetti di ciglia che è in rapporto con la trasduzione meccanoelettrica. Ciascun fascetto presenta una maggiore rigidità lungo il suo asse morfologico di simmetria; e quindi lungo il suo asse di maggior sensibilità meccanica che non ad angolo retto rispetto a questo parametro. Questa osservazione fa ritenere che una parte notevole del lavoro fatto per deflettere un fascetto di ciglia venga trasmessa ad elementi elastici del sistema, detti anche *molle d'accesso*, che operano lo stiramento delle vie molecolari d'accesso di questi canali (Figura 31.3). Poiché le molle d'accesso provvedono a fornire oltre la metà della rigidità del ciuffo di ciglia, i canali deputati alla trasduzione sono in grado di sfruttare al meglio l'energia connessa con la deflessione del fascetto di ciglia stesso. Inoltre, la rigidità del fascetto di ciglia diminuisce durante l'apertura dell'accesso dei canali. Questo comportamento è coerente con l'ipotesi che i canali vengano aperti direttamente mediante un legame meccanico con il fascetto di ciglia.

Un altro tipo di prova che i canali interessati ai processi di trasduzione meccanoelettrica sono sotto il controllo diretto delle molle d'accesso è la rapidità di risposta delle cellule ciliate. La latenza di queste risposte è così breve (qualche microsecondo) che rende assai probabile che il processo d'apertura sia diretto e non mediato da un secondo messaggero (v. Capitolo 13). Per di più, la risposta elettrica delle cellule ciliate ad una serie di stimoli di intensità crescente a gradino non solo diviene progressivamente maggiore, ma diviene anche progressivamente più rapida. Questo tipo di comportamento parla in favore di un meccanismo nel quale le costanti cinetiche di apertura sono controllate da forze meccaniche. Se l'energia meccanica dello stimolo viene custodita da una molla adesa alla porta d'accesso del canale, la velocità di apertura e di chiusura del canale dipenderanno dalla probabilità che l'energia contenuta nella molla sia maggiore dell'energia necessaria per aprire o chiudere il canale.

Il sito dove ha luogo la trasduzione meccanoelettrica è stato localizzato a livello della punta delle stereociglia mediante tre diversi approcci sperimentali. Innanzitutto, la zona dove i cationi entrano nelle cellule ciliate è stata dedotta misurando le piccole differenze di potenziale extracellulare che si stabiliscono attorno a un fascetto di ciglia nel corso della stimolazione. Tali differenze sono maggiori a livello della punta del fascetto; pertanto i cationi che passano nei canali deputati alla trasduzione devono convergere a livello della punta delle stereociglia. In secondo luogo, gli antibiotici aminoglicosidici che bloccano questi canali esercitano il loro maggior effetto in corrispondenza della punta dei fascetti di ciglia. Infine, le sonde fluorescenti sensibili ai Ca^{2+} segnalano che l'ingresso dei Ca^{2+} prende inizio a livello della punta dei fascetti di ciglia che vengono deflessi. Le correnti che operano la trasduzione entrano dunque nei canali a livello della punta dello stereociglio e devono percorrere assialmente tutto lo stereociglio prima di poter modificare il potenziale di membrana delle cellule ed influenzare in tal modo la velocità con cui il neurotrasmettitore viene liberato dalla sinapsi. Sebbene le stereociglia siano molto strette esse sono altresì molto corte; pertanto è piuttosto improbabile che le loro caratteristiche di cavo riescano ad attenuare in modo apprezzabile i potenziali sinaptici.

La molla d'accesso è stata identificata come un *legame fra le punte* costituito da una connessione filamentosa che

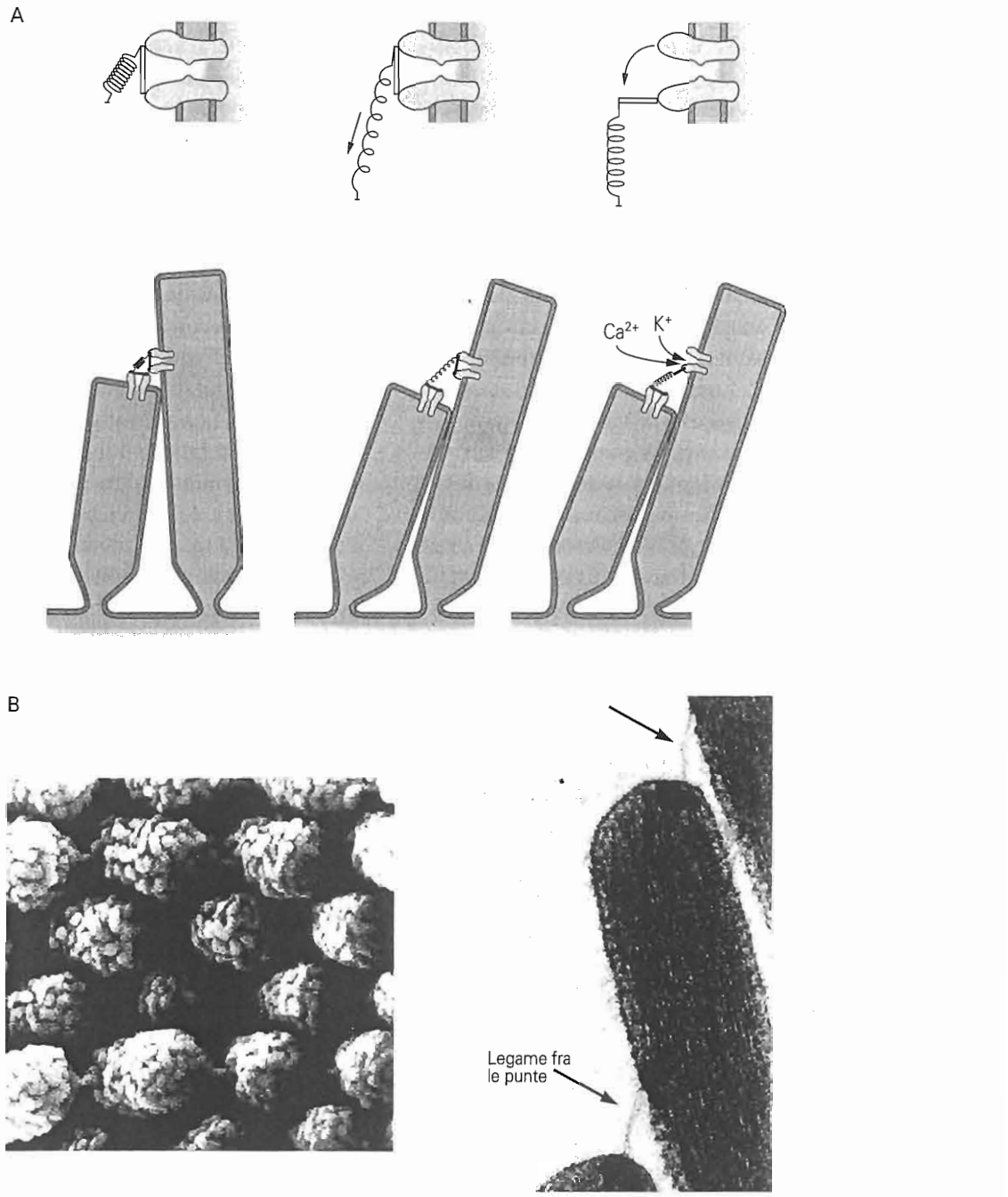


Figura 31.3 Modello di trasduzione meccanoelettrica delle cellule ciliate. **A. In alto.** L'accesso ai canali ionici che determinano il processo di trasduzione meccanoelettrica nelle cellule ciliate è regolato da strutture elastiche presenti sul fascetto di ciglia. Si ritiene che il canale sia una proteina che attraversa la membrana da parte a parte, munita di un poro selettivo per i cationi. Il passaggio degli ioni attraverso il canale è regolato da una porta d'accesso molecolare, la cui apertura e chiusura viene controllata dalla tensione di un elemento elastico, o molla d'accesso, sensibile alla deflessione del fascetto di ciglia. (Modificata, da Howard e Hudspeth, 1988.) **In basso.** Quando il ciuffo di ciglia è in condizioni di riposo, i canali deputati alla trasduzione oscillano fra lo stato aperto e quello chiuso, con prevalenza temporale dello stato chiuso (**a sinistra**). Una deflessione del fascetto nella direzione positiva tende a far aumentare la tensione della molla d'accesso che, nella figura, viene disegnata come un legame elastico localizzato fra le punte di due stereociglia adiacenti e collegato con la porta molecolare di accesso di ciascun canale (**al centro**). Un aumento della tensione promuove l'apertura del canale ed apre la via all'ingresso dei cationi, determinando in tal modo la comparsa di un potenziale di recettore depolarizzante (**a destra**). (Modificata, da Hudspeth, 1989.)
B. In queste microfotografie della superficie superiore di un fascetto di ciglia, sono visibili i legami che mettono in connessione la punta di ogni stereociglio con la superficie laterale dello stereociglio adiacente di maggior lunghezza. Le immagini sono state riprese con il microscopio elettronico a scansione (**a sinistra**) e con il microscopio elettronico a trasmissione (**a destra**). I legami fra le punte hanno un diametro di soli 3 nm ma quelli rappresentati nella figura di sinistra appaiono più robusti in quanto sono stati sottoposti a impregnazione metallica durante la preparazione dei campioni. (Da Assad e collaboratori, 1991, e Huspedth e Gillespie, 1994.)

tiene insieme due stereociglia adiacenti (Figura 31.3B). Ciascuno di questi legami è costituito da una sottile fibra, formata forse da un paio di filamenti molecolari, che mettono in comunicazione obliquamente l'estremità distale di uno stereociglio con la superficie laterale del più lungo dei processi adiacenti. Si ritiene che ciascun legame sia attaccato a una o ad entrambe le estremità della porta d'accesso molecolare di uno o più canali di trasdu-

 ISBN 88-408-1256-3

zione. Se la disposizione è questa, spingendo un fascetto di ciglia in direzione positiva, il legame fra le punte tenderebbe ad allungarsi e favorirebbe perciò l'apertura del canale; uno stimolo diretto in senso opposto detenderebbe, al contrario, il legame stesso favorendo la chiusura del canale collegato (Figura 31.3A).

Tre tipi di prove sperimentali fanno ritenere che questi legami fra le punte siano le molle d'accesso. In primo luogo, questi tipi di legami sono universalmente diffusi nelle cellule ciliate e sono sempre localizzati là dove gli esperimenti biofisici suggeriscono abbia luogo il processo di trasduzione. Secondariamente, se i legami fra le punte vengono alterati esponendo le cellule ciliate a sostanze chelanti per i Ca^{2+}, anche i processi di trasduzione vengono meno. Da ultimo, l'orientamento di questi legami è in ottimo accordo con la sensibilità vettoriale dei processi di trasduzione. Invariabilmente, questi legami connettono le stereociglia in direzioni parallele al piano di simmetria speculare dei fascetti di fibre. Una stimolazione ad angolo retto rispetto al piano di simmetria dei fascetti non dovrebbe modificare la lunghezza di questi legami e infatti non evoca alcuna risposta da parte delle cellule ciliate.

La trasduzione meccanoelettrica è un fenomeno rapido

Diversamente dalle cellule ciliate, molti altri recettori di senso, come i fotorecettori e i neuroni olfattivi, utilizzano nucleotidi ciclici o altri tipi di secondi messaggeri nei processi di trasduzione. Come abbiamo visto (Capitolo 13), questi meccanismi appaiono vantaggiosi in quanto l'apparato enzimatico che dà origine al secondo messaggero assicura la necessaria amplificazione del processo, mentre i meccanismi di controreazione insiti in queste vie metaboliche consentono ai recettori di senso di estrinsecare meccanismi di controllo come l'adattamento e la desensitizzazione.

Quale può essere allora il vantaggio selettivo di un meccanismo di trasduzione che non faccia ricorso ad un secondo messaggero? Probabilmente è la sua velocità di risposta. Il modo di operare delle cellule ciliate è assai più rapido di quello delle altre cellule recettrici presenti nel sistema nervoso dei vertebrati, e probabilmente è anche più rapido di quello dei neuroni stessi. Se si pone mente alle frequenze degli stimoli biologici che le cellule ciliate devono rilevare, è ovvio che i loro processi di trasduzione debbano essere particolarmente rapidi. La propagazione del suono nell'aria e le dimensioni degli organi deputati ad emettere e ad assorbire i suoni, come le corde vocali e la membrana timpanica, fanno pensare che le comunicazioni acustiche ottimali debbano aver luogo in un ambito di frequenze che stanno fra 0,1 e 100 kHz. Frequenze più elevate si propagano male nell'aria; le frequenze molto più basse vengono emesse con difficoltà e captate ancor peggio da animali di media taglia.

La possibilità di localizzare la sorgente dei suoni, che è una delle più importanti funzioni dell'apparato uditivo, pone limiti ancora più ristretti alla velocità di trasduzione. Se una sorgente di suono è localizzata direttamente ad un lato dell'animale, il suono emesso raggiungerà l'orecchio più vicino alquanto prima dell'orecchio più lontano. Nell'Uomo questo ritardo può raggiungere al massimo 700 μs. L'Uomo (ma anche il Gufo) in realtà è in grado di localizzare le sorgenti dei suoni sulla base di ritardi assai più brevi, di circa 10 μs. Perché ciò possa aver luogo, le cellule ciliate devono essere in grado di discriminare forme d'onda acustiche che abbiano una risoluzione dell'ordine dei microsecondi. La capacità di risposta delle cellule ciliate verso le frequenze di stimolazione elevate implica che i canali deputati alla trasduzione debbano aprirsi con grande rapidità. Anche negli animali che sono sensibili soltanto a frequenze relativamente basse la risposta ad uno stimolo di intensità moderata ha una costante di tempo di soli 80 μs a 24 °C. Perché i mammiferi siano in grado di rispondere a frequenze maggiori di 100 kHz, le cellule ciliate, con ogni probabilità, devono avere cinetiche di apertura più veloci di almeno un ordine di grandezza.

La sensibilità delle cellule ciliate dipende dalla loro capacità di rispondere tempestivamente agli stimoli

Le capacità di risposta delle cellule ciliate non sono costanti; la loro sensibilità meccanica varia in modo che ciascuna cellula risponde al meglio agli stimoli che hanno la maggior importanza comportamentale. Se diviene importante trascurare certe basse frequenze dello stimolo, le cellule ciliate posseggono un mezzo molto particolare di adattamento alle stimolazioni protratte. Diverse cellule che rilevano stimoli oscillatori presentano caratteristiche di risonanza elettrica che le sintonizzano verso frequenze specifiche.

Le cellule ciliate si adattano agli stimoli protratti nel tempo

Nonostante la precisione del loro piano di crescita, è piuttosto improbabile che un fascetto di ciglia si sviluppi in modo tale che l'apparato della trasduzione sensoriale sia calibrato perfettamente per la posizione alla quale la sua sensibilità meccanica è più elevata. Devono esistere meccanismi in grado di compensare sia le eventuali irregolarità di sviluppo che le variazioni ambientali, regolando la tensione delle molle d'accesso in modo che essa corrisponda sempre con quella della posizione di riposo dell'intero fascetto di ciglia. Un meccanismo di adattamento che regolasse in maniera continua l'ambito di sensibilità meccanica dell'intero fascetto di ciglia sarebbe in grado raggiungere tale scopo; esso potrebbe infatti mantenere un livello elevato di sensibilità verso stimoli transitori e trascurare invece afferenze statiche anche un milione di volte più intense.

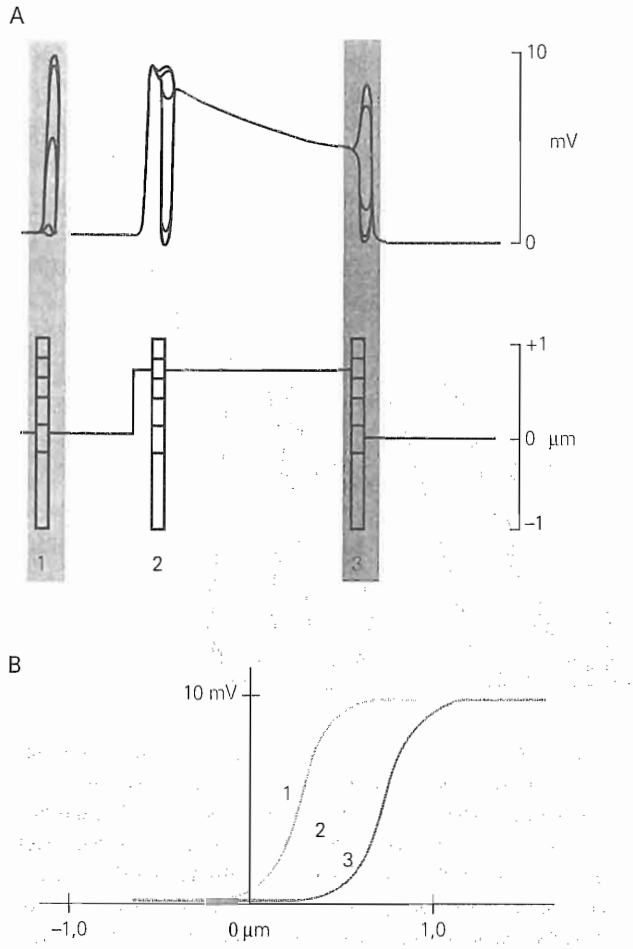


Figura 31.4 Processi di adattamento della trasmissione meccanoelettrica nelle cellule ciliate.
A. Il fascetto di ciglia è stato sottoposto a una serie di deflessioni nel corso di una sessione di test. Ad un fascetto di ciglia sono stati applicati stimoli di ampiezza diversa, prima (1) ed a due tempi successivi durante deflessioni del fascetto stesso, mantenute per 100 ms (2-3). L'esame di un gruppo di potenziali di recettore, ottenuti nel corso di una stimolazione protratta, mette in evidenza una depolarizzazione rapida iniziale, seguita da una diminuzione graduale verso un plateau.
B. Relazione fra lo spostamento dei fascetti di ciglia e la loro risposta elettrica prima e durante uno spostamento protratto. Mano a mano che il processo di adattamento si instaura, la relazione di tipo sigmoide che lega lo spostamento del fascetto e il potenziale di recettore si sposta solidalmente lungo l'ascissa senza apprezzabili cambiamenti della forma e dell'ampiezza della curva stessa. Tale risultato implica che, nel corso del processo di adattamento verso uno stimolo protratto, l'ambito di maggior sensibilità meccanica dei fascetti di ciglia si sposta verso la posizione nella quale viene mantenuto il fascetto stesso.

Il processo di adattamento si manifesta come una riduzione progressiva dell'ampiezza del potenziale di recettore nel corso di una deflessione protratta del fascetto di ciglia (Figura 31.4). Questo processo è diverso da quello di desensitizzazione in quanto la sensibilità del recettore è preservata. Tuttavia, nel corso di una stimolazione prolungata, l'ambito di sensibilità meccanica del fascetto di ciglia si sposta da quello caratteristico della posizione di riposo del fascetto stesso a quello caratteristico della posizione deflessa che viene mantenuto dallo stimolo in atto. L'adattamento avviene su una scala temporale di tre ordini di grandezza più lenta di quella della trasduzione meccanoelettrica. La costante di tempo dell'adattamento è all'incirca di 25 ms quando il fascetto di ciglia è immerso nell'endolinfa. Sia la velocità che il grado con cui interviene l'adattamento aumentano con l'aumentare della concentrazione dei Ca^{2+} nel liquido che è in contatto con la superficie apicale della cellula.

Come interviene questo adattamento? Poiché la rigidità del fascetto di ciglia varia mentre l'adattamento è in corso, chiaramente questo processo comporta una variazione della tensione sviluppata dalle molle d'accesso. Sembra probabile che la struttura che àncora l'estremità superiore di ciascun legame fra le punte, o *placca d'inserzione*, venga ricalibrata durante l'adattamento dall'attività di un motore molecolare. I fascetti di ciglia contengono diverse sostanze in grado di svolgere questo compito: innanzitutto sono presenti diverse forme di miosina, che è il motore che generalmente si associa con movimenti di scivolamento lungo i filamenti di actina. Per esempio, alcune ricerche di immunoistochimica indicano che la miosina Iβ si addensa attorno alle punte delle stereociglia, probabilmente a livello delle placche di inserzione. Nei fascetti di ciglia sono anche presenti la miosina VI e la miosina VIIa. La funzione di questi isoenzimi, la cui attività ATP-asica viene regolata da diverse molecole di calmodulina che vi sono associate, è ancora, peraltro, ignota. Molecole di miosina del tipo di quelle ora citate potrebbero mantenere costante la tensione di ciascuna placca d'inserzione scivolando lungo i filamenti di actina del citoscheletro e trascinando con sé l'inserzione dei legami stessi (Figura 31.5).

Quando un impulso stimolante fa aumentare la tensione delle molle d'accesso, il canale di trasduzione che vi è associato si apre consentendo l'ingresso di un flusso di cationi. Man mano che i Ca^{2+} si accumulano nel citoplasma dello stereociglio, interagiscono con le molecole di calmodulina e fanno sì che le molecole della miosina Iβ che vi sono associate riducano la forza da esse sviluppata verso l'alto. La molla d'accesso riesce allora a stirare verso il basso le molecole di miosina e, di conseguenza, si accorcia. Quando la molla raggiunge la sua tensione di riposo la chiusura del canale riduce l'ingresso di Ca^{2+} al livello originario, ristabilendo in tal modo un equilibrio fra la forza diretta verso l'alto prodotta dalla miosina e la tensione diretta verso il basso prodotta dalla molla.

Le cellule ciliate sono sintonizzate per frequenze stimolanti specifiche

Le cellule ciliate hanno a che fare con stimoli acustici di contenuto energetico molto basso. Se lo stimolo è rappresentato da un segnale periodico, come la pressione sinusoidale di un tono puro, il sistema di rilevazione può aumentare il proprio rapporto segnale-rumore amplificando selettivamente le risposte a particolari frequenze. Sono noti almeno due diversi meccanismi in grado di assolvere tale compito.

 ISBN 88-408-1256-3

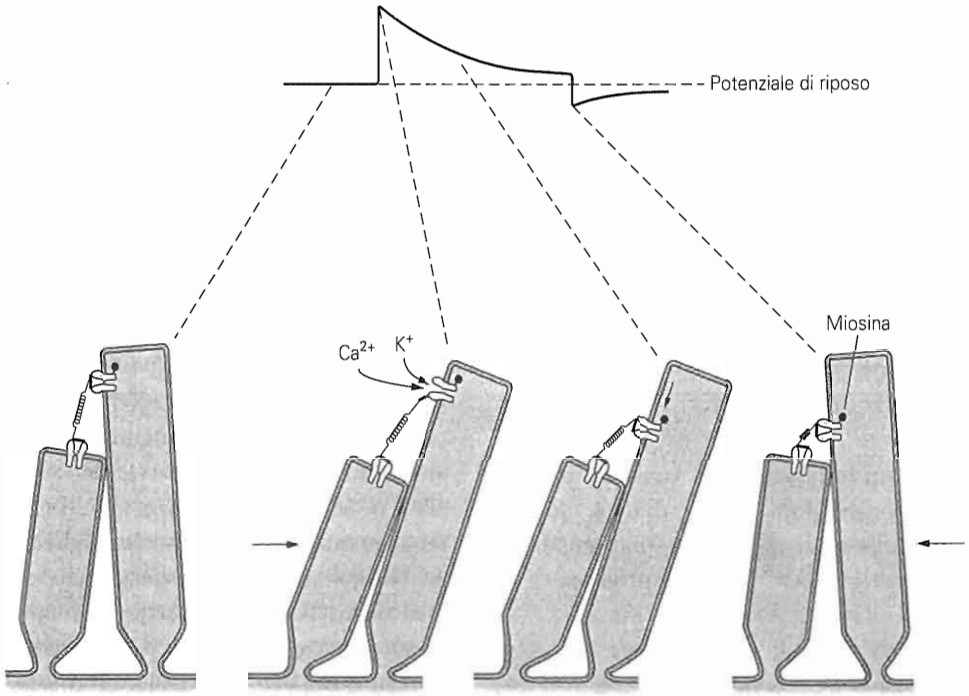


Figura 31.5 Modello dell'adattamento delle cellule ciliate. Un fascetto di ciglia viene sottoposto a deflessioni protratte in direzione positiva o negativa. La risposta a una deflessione in senso positivo presenta una depolarizzazione iniziale, seguita da un decremento verso un plateau e da un rimbalzo negativo al termine dello stimolo. Una stimolazione negativa evoca una risposta complementare: il potenziale di recettore diminuisce notevolmente durante la stimolazione e presenta un rimbalzo positivo alla fine della stimolazione stessa. Il movimento del fascetto in risposta ad una stimolazione positiva aumenta la tensione dei legami fra le punte e fa aprire i canali deputati alla trasduzione. Mano a mano che la stimolazione continua, tuttavia, l'estremità superiore del legame fra le punte si sposta verso il basso lungo lo stereociglio, permettendo così la chiusura dei canali durante il processo di adattamento. Nel corso di una stimolazione negativa, la tensione del legame fra le punte si riduce e ritorna al livello iniziale, in quanto la sua inserzione superiore tende a risalire con movimento attivo.

In primo luogo, le proprietà meccaniche del fascetto di ciglia sono tali da sintonizzare il fascetto a una frequenza particolare. La frequenza naturale di un fascetto di ciglia dipende dalle proprietà meccaniche allo stesso modo con cui la frequenza di risonanza di un diapason dipende dalla flessibilià e dalla massa delle sue armature. Gli elementi flessibili che fanno ritornare un fascetto di ciglia alla sua posizione verticale di riposo comprendono sia le molle d'accesso dei canali che le radichette di actina localizzate alla base delle stereociglia. Poiché i fascetti si muovono in un mezzo viscoso, la massa del fascetto che determina la sua sintonia comprende anche il volume di acqua spostato dal movimento del fascetto stesso. Anche la viscosità tende a smorzare fortemente il movimento: anche se un fascetto risponde in maniera ottimale ad una particolare frequenza, esso differisce da un diapason in quanto non è in grado di mantenere l'oscillazione dopo la fine dello stimolo.

In molti organi dell'udito, la lunghezza dei fascetti di ciglia varia in modo sistematico lungo l'asse delle frequenze dell'organo. Le cellule ciliate che rispondono a stimoli acustici, vibratori e di accelerazione di bassa frequenza sono quelle che posseggono i fascetti di ciglia più lunghi, mentre la lunghezza dei fascetti che rispondono a stimoli di frequenza elevata è molto minore. Per esempio, nella coclea umana, le cellule ciliate interne che rispondono a frequenze di 20 kHz hanno fascetti di ciglia della lunghezza di 4 µm. All'estremità opposta della scala delle frequenze, una cellula sensibile a stimoli di 20 Hz ha un fascetto di lunghezza maggiore di 7 µm. Il rapporto sistematico che intercorre fra posizione anatomica e frequenza alla quale le cellule sono maggiormente sensibili vien detto *mappatura tonotopica*. Questo fenomeno è assai diffuso in tutto il sistema uditivo, come abbiamo visto nel Capitolo 30.

I modelli di simulazione al computer dimostrano che nelle cellule ciliate nelle quali i fascetti di ciglia sono liberi di muoversi, come quelli che non aderiscono alla membrana tettoria, la sintonizzazione segue un meccanismo analogo a quello di un diapason. Queste cellule comprendono le cellule ciliate interne della coclea dell'Uomo, che sono poi i recettori che forniscono la maggior parte delle informazioni afferenti al nervo cocleare. La lunghezza delle stereociglia può influenzare anche la sintonizzazione delle cellule i cui fascetti di ciglia sono inseriti nella membrana tettoria, in quanto, anche in questo caso, esiste una relazione inversa fra la lunghezza dei fascetti e le frequenze caratteristiche.

Il secondo meccanismo che sintonizza le singole cellule ciliate a frequenze specifiche è di natura elettrica ed interviene dopo la trasduzione meccanoelettrica. Nei pesci, negli anfibi, nei rettili e negli uccelli il potenziale di membrana delle cellule ciliate risuona intorno a una particolare frequenza. Non è ancora certo se la risonanza

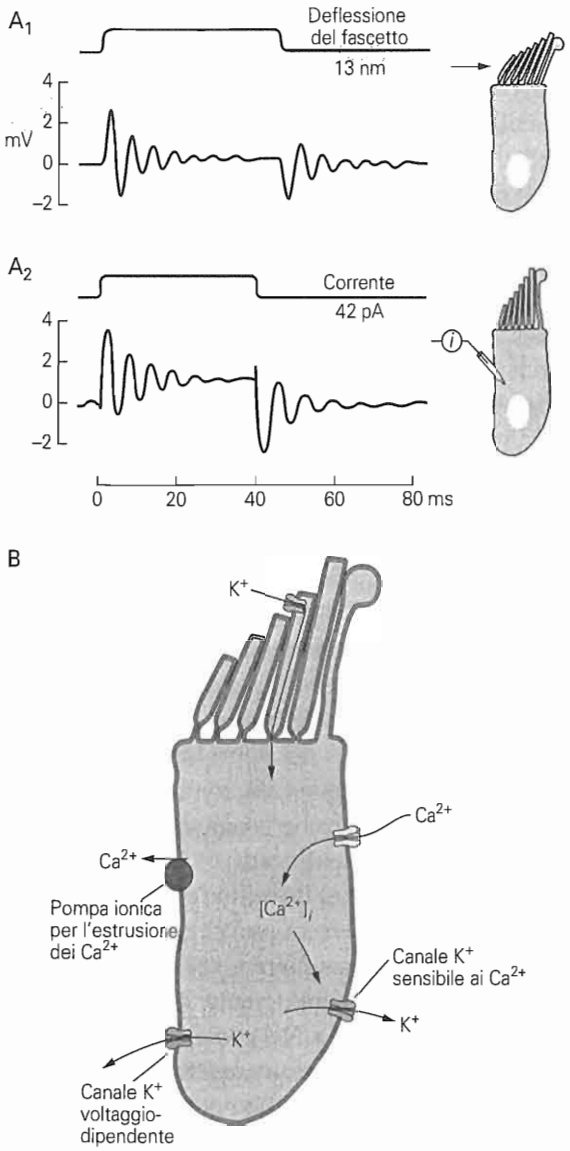


Figura 31.6 Risposta di risonanza elettrica di una cellula ciliata dell'orecchio interno di Tartaruga. (Da Crawford e Fettiplace, 1985.)
A. 1. Quando un fascetto di ciglia viene deflesso, il potenziale di recettore della cellula stessa presenta una serie di oscillazioni sinusoidali o, in altri termini, entra in risonanza ad una frequenza di circa 180 Hz. 2. Facendo passare corrente nella stessa cellula, mediante un microelettrodo, si ottiene un'oscillazione del potenziale di membrana di frequenza analoga, il che sta ad indicare che esiste un meccanismo di risonanza elettrica che sintonizza quella cellula verso stimoli di frequenza specifica.
B. Modello di risonanza elettrica di una cellula ciliata. Una deflessione in senso positivo del fascetto di ciglia o l'iniezione di corrente mediante un microelettrodo determinano un flusso entrante di K^+ che depolarizza la cellula. La depolarizzazione fa aprire canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti, che aumentano la depolarizzazione in quanto aumentano il flusso d'ingresso dei Ca^{2+}. Tuttavia, mano a mano che i Ca^{2+} tendono ad accumularsi nel citoplasma, vengono attivati i canali K^+ Ca^{2+}-sensibili, che, insieme ai canali K^+ voltaggio-dipendenti, promuovono la fuoriuscita di K^+ e fanno ripolarizzare la cellula. Per mantenere una concentrazione intracellulare ottimale di Ca^{2+} è necessario che questi ioni vengano sequestrati nei depositi e infine pompati fuori dalla cellula.

elettrica possa dare un contributo alla sintonizzazione delle singole cellule ciliate intorno a frequenze specifiche. È possibile dimostrare sperimentalmente la presenza di una risonanza elettrica iniettando impulsi di corrente in una cellula ciliata; l'iniezione di corrente è infatti seguita da un'oscillazione sinusoidale smorzata esponenzialmente (Figura 31.6A). Quando la cellula viene stimolata con stimoli meccanici di ampiezza costante, il suo apparato di trasduzione risponde ad una larga gamma di frequenze. Tuttavia, se la cellula viene stimolata alla particolare frequenza alla quale il potenziale di membrana entra in risonanza quando viene praticata l'iniezione di corrente, il potenziale di recettore che viene evocato è di ampiezza massimale.

In queste specie, le cellule che rispondono a frequenze specifiche si distribuiscono in generale in una mappa tonotopica. Per esempio, nella papilla basilare, che è l'organo recettivo dei rettili e degli uccelli, lungo tutto l'organo vi è una progressione continua delle frequenze alle quali le singole cellule ciliate sono sintonizzate. Poiché la liberazione del neurotrasmettitore a livello della superficie basolaterale delle cellule è controllata dal potenziale di membrana, le fibre nervose postsinaptiche che innervano ciascuna cellula rispondono in maniera massimale a stimoli di frequenza specifica.

L'origine di questa risonanza elettrica è stata messa in luce registrando da singole cellule ciliate isolate in condizioni di blocco del voltaggio (v. Scheda 9.1). La fase depolarizzante di ogni oscillazione è pilotata da una corrente che entra nelle cellule ciliate attraverso canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti, mentre la componente che opera la ripolarizzazione dipende da una corrente uscente che passa attraverso canali K^+, Ca^{2+}-sensibili (Figura 31.6B). Parecchi fattori contribuiscono a stabilire la frequenza e lo smorzamento dei fenomeni di risonanza: la capacità della membrana, il numero e le proprietà cinetiche dei canali Ca^{2+} e K^+ e l'andamento temporale della diminuzione della concentrazione dei Ca^{2+} dovuta a fenomeni di diffusione, di sequestro nei depositi intracellulari e di estrusione.

Resta da determinare in che modo le singole cellule ciliate si sintonizzano alle proprie frequenze caratteristiche nel corso dello sviluppo. Recentemente è stato osservato, tuttavia, che processi di rimaneggiamento alternativo dell'mRNA che codifica i canali cocleari per i K^+ danno origine a una serie di isoforme che differiscono fra loro sia per sensibilità verso i Ca^{2+} che verso il voltaggio. Tali variazioni potrebbero essere alla base della diversa selettività delle singole cellule ciliate nelle quali tali canali vengono espressi.

La trasmissione sinaptica che origina dalle cellule ciliate viene innescata da potenziali di recettore di bassa ampiezza

Le cellule ciliate non sono soltanto dei recettori ma anche terminazioni presinaptiche. La membrana basolaterale di ciascuna cellula contiene numerose zone attive presinaptiche a livello delle quali viene liberato un neurotrasmettitore. Ogni zona attiva è caratterizzata da quattro caratteristiche morfologiche ben evidenti (Figura 31.7). Nel ci-

 ISBN 88-408-1256-3

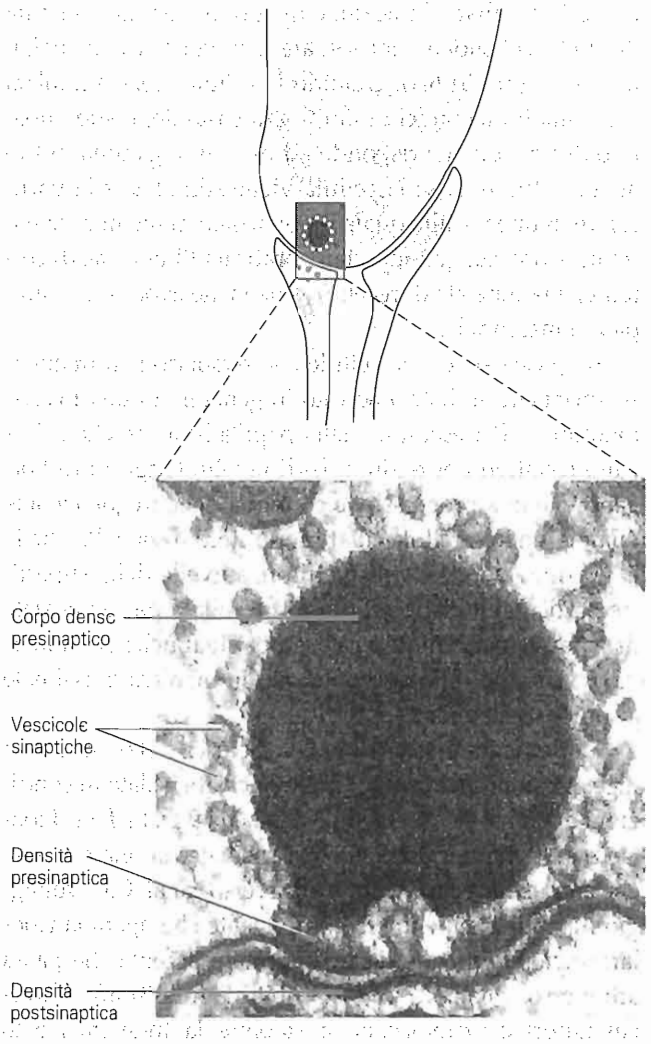


Figura 31.7 Sinapsi afferente di una cellula ciliata. La maggior parte di questa microfotografia, eseguita con il microscopio elettronico di trasmissione, rappresenta il citoplasma di una cellula ciliata; nella parte più bassa dell'immagine è raffigurata una terminazione afferente. La zona attiva è caratterizzata dalla presenza di un corpo presinaptico denso circondato da un alone di vescicole sinaptiche a centro chiaro. Al di sotto del corpo denso è presente una densità presinaptica al centro della quale è possibile osservare una vescicola sinaptica in corso di esocitosi. La faccia interna della membrana plasmatica della terminazione afferente presenta una densità postsinaptica non molto pronunciata. (Da Jacobs e Hudspeth, 1990.)

toplasma adiacente ai siti di liberazione è presente un corpo denso, di forma sferica o ovoidale, con una struttura fibrillare fortemente osmiofila e del diametro di circa 400 nm. Sebbene sia ignota la sua costituzione biochimica, questo corpo denso assomiglia alle strutture sinaptiche a nastro presenti nei fotorecettori e probabilmente costituisce una variante delle piccole densità presinaptiche che caratterizzano le giunzioni neuromuscolari e le sinapsi del sistema nervoso centrale. Questo corpo presinaptico denso è circondato da vescicole sinaptiche a centro chiaro, del diametro di 35 nm, che appaiono spesso legate al corpo denso da sottili filamenti. Fra il corpo denso e la membrana plasmatica presinaptica è presente un'altra vistosa densità presinaptica, nella quale, in generale, si possono notare numerose brevi striature sfumate di materiale. Nella compagine della membrana vi è poi una serie di grandi particelle intramembranose disposte in corrispondenza con le strisce delle densità presinaptiche. Si ritiene che queste particelle inglobino sia i canali Ca^{2+} interessati alla liberazione del neurotrasmettitore che i canali K^+ che contribuiscono a far entrare in risonanza elettrica le diverse cellule ciliate.

Le proprietà fisiologiche delle sinapsi afferenti delle cellule ciliate dei mammiferi non sono state molto studiate. Tuttavia, la loro struttura appare assai simile a quella delle sinapsi delle cellule ciliate degli altri vertebrati e pertanto è probabile che le conclusioni derivate dallo studio di altri modelli siano applicabili anche alle sinapsi dei mammiferi. Le ricerche condotte sulle cellule ciliate dei vertebrati inferiori dimostrano che, analogamente alle altre sinapsi (Capitolo 10), la liberazione del neurotrasmettitore da parte di queste cellule dipende dalla depolarizzazione presinaptica e richiede la presenza di Ca^{2+} nel mezzo extracellulare. Le registrazioni postsinaptiche indicano che la liberazione del neurotrasmettitore da parte delle cellule ciliate è di tipo quantale e statisticamente analoga a quella della giunzione neuromuscolare (Capitolo 11). La natura del neurotrasmettitore afferente è ancora dubbia. In alcuni casi, sembra essere il glutammato, ma vi sono prove che vengano liberate anche altre sostanze non ancora identificate.

Le sinapsi afferenti delle cellule ciliate posseggono diverse caratteristiche non comuni che stanno alla base della loro proprietà di trasmettere segnali particolarmente specializzati. Molte cellule ciliate liberano il neurotrasmettitore anche a riposo. Nel corso della trasmissione sinaptica le quantità di neurotrasmettitore che vengono liberate e la conseguente attività delle fibre afferenti tende ad aumentare o a diminuire a seconda che le cellule ciliate vengano depolarizzate o iperpolarizzate rispetto al potenziale di riposo. Coerentemente a queste osservazioni, i canali Ca^{2+} delle cellule ciliate sono già attivi al potenziale di riposo e forniscono un flusso costante di Ca^{2+} che determina liberazione di neurotrasmettitore anche in assenza di stimolazione.

Un'altra caratteristica non comune, che le sinapsi delle cellule ciliate condividono con i fotorecettori, è la loro capacità di liberare quantità graduate di neurotrasmettitore in risposta a potenziali di recettore dell'ampiezza di soli 100 μV. Anche questa caratteristica può dipendere dal fatto che i canali Ca^{2+} presinaptici sono attivi a livello del potenziale di riposo.

Infine, le cellule ciliate che rispondono agli stimoli di frequenza elevata e, in particolare, quelle della coclea dei mammiferi devono essere in grado di accumulare le vescicole sinaptiche a una velocità sufficientemente elevata per mantenere un ritmo di trasmissione efficiente. Anche se la funzione del corpo denso presinaptico non è nota, il notevole sviluppo che esso assume nelle cellule ciliate e i suoi stretti rapporti con l'apparato che libera le vescicole sinaptiche fanno ritenere che esso debba essere in rapporto con il ritmo particolarmente elevato di liberazione del neurotrasmettitore in risposta a stimolazioni di entità ridotta.

La maggior parte delle cellule ciliate riceve un'innervazione efferente da neuroni localizzati nel tronco dell'encefalo. A differenza delle terminazioni specializzate sopra descritte, le terminazioni efferenti hanno la forma tipica delle sinapsi periferiche. Gli assoni efferenti formano bottoni sinaptici relativamente estesi sulla superficie delle cellule ciliate. Il citoplasma di queste terminazioni presinaptiche contiene numerose vescicole a centro chiaro, del diametro di circa 50 nm, e un numero relativamente limitato di vescicole più grandi, a centro denso. Il neurotrasmettitore efferente principale è l'acetilcolina (ACh). Nelle terminazioni efferenti è presente altresì il peptide correlato col gene della calcitonina (CGRP) che potrebbe venir liberato insieme all'acetilcolina. Proprio in corrispondenza di ogni terminazione efferente, nel citoplasma della cellula ciliata postsinaptica è presente un'unica cisterna del reticolo endoplasmatico liscio. Questa struttura potrebbe essere in rapporto con la liberazione e la riassunzione di Ca^{2+} in risposta alla stimolazione efferente.

La stimolazione efferente esercita effetti diversi a seconda del tipo di cellula ciliata che si considera. Nell'apparato vestibolare la sua attività può far aumentare o diminuire l'attività nervosa delle fibre afferenti in rapporto con le singole cellule ciliate. Conosciamo meglio le funzioni svolte dall'innervazione efferente sulle cellule ciliate la cui sintonia per le singole frequenze dipende da processi di risonanza elettrica. Quando si stimolano le fibre efferenti, il neurotrasmettitore da queste liberato iperpolarizza la cellula ciliata bersaglio. Ancora di maggior rilievo appare il fatto che l'aumento di conduttanza della membrana delle cellule ciliate, determinato dal neurotrasmettitore efferente, tende a perturbare la stretta sintonia verso singole frequenze del circuito che fa entrare in risonanza elettrica la membrana di queste cellule. Tale azione tende a ridurre sia la selettività delle cellule verso singole frequenze che il guadagno di amplificazione elettrica prodotta dal circuito risonante stesso. Questo ruolo così complesso e non comune, esercitato dall'innervazione efferente sull'apparato cocleare dei mammiferi, è stato preso in esame nel Capitolo 30.

Una visione d'insieme

Come recettori del sistema uditivo e vestibolare, le cellule ciliate svolgono tre principali funzioni. Trasducono suoni ed accelerazioni in risposte elettriche tramite la sensibilità meccanica dei loro fascetti di ciglia. In molti casi le cellule ciliate stesse sono anche in grado di fornire un contributo meccanico o elettrico diretto alla selettività dell'organo verso le singole frequenze. Infine, ogni cellula ciliata rappresenta anche una terminazione sinaptica che libera un neurotrasmettitore, evocando così una risposta nelle fibre dell'ottavo paio di nervi cranici.

A.J. Hudspeth

LETTURE SCELTE

Hudspeth AJ. 1989. How the ear's works work. Nature 341:397–404.

Hudspeth AJ, Gillespie PG. 1994. Pulling springs to tune transduction: adaptation by hair cells. Neuron 12:1–9.

BIBLIOGRAFIA

Art JJ, Crawford AC, Fettiplace R, Fuchs PA. 1985. Efferent modulation of hair cell tuning in the cochlea of the turtle. J Physiol 360:397–421.

Assad JA, Shepherd GM, Corey DP. 1991. Tip-link integrity and mechanical transduction in vertebrate hair cells. Neuron 7:985–994.

Crawford AC, Fettiplace R. 1985. The mechanical properties of ciliary bundles of turtle cochlear hair cells. J Physiol (Lond) 364:359–379.

Fettiplace R. 1987. Electrical tuning of hair cells in the inner ear. Trends Neurosci 10:421–425.

Freeman DM, Weiss TF. 1988. The role of fluid inertia in mechanical stimulation of hair cells. Hearing Res 35:201–207.

Holton T, Hudspeth AJ. 1983. A micromechanical contribution to cochlear tuning and tonotopic organization. Science 222:508–510.

Howard J, Hudspeth AJ. 1988. Compliance of the hair bundle associated with gating of mechanoelectrical transduction channels in the bullfrog's saccular hair cell. Neuron 1:189–199.

Hudspeth AJ. 1982. Extracellular current flow and the site of transduction by vertebrate hair cells. J Neurosci 2:1–10.

Hudspeth AJ, Lewis RS. 1988. A model for electrical resonance and frequency tuning in saccular hair cells of the bull-frog, *Rana catesbeiana*. J Physiol (Lond) 400:275–297.

Jacobs RA, Hudspeth AJ. 1990. Ultrastructural correlates of mechanoelectrical transduction in hair cells of the bullfrog's internal ear. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 55:547–561.

Lumpkin EA, Hudspeth AJ. 1998. Regulation of free Ca^{2+} concentration in hair-cell stereocilia. J Neurosci 18:6300–6318.

Rosenblatt KP, Sun Z-P, Heller S, Hudspeth AJ. 1997. Distribution of Ca^{2+}-activated K^+ channel isoforms along the tonotopic gradient of the chicken's cochlea. Neuron 19:1061–1075.

Tilney LG, Tilney MS, Saunders JS, DeRosier DJ. 1986. Actin filaments, stereocilia, and hair cells of the bird cochlea. III. The development and differentiation of hair cells and stereocilia. Dev Biol 116:100–118.

Wright A. 1984. Dimensions of the cochlear stereocilia in man and the guinea pig. Hear Res 13:89–98.

32 I sensi chimici: olfatto e gusto

- **Gli odori vengono identificati dai neuroni sensoriali olfattivi**
  - I diversi odoranti stimolano neuroni olfattivi diversi
  - La possibilità di discriminare una vasta gamma di odori è resa possibile dalla grande varietà dei recettori olfattivi
  - L'interazione fra odoranti e i rispettivi recettori attiva un sistema di secondo messaggero che determina la depolarizzazione dei neuroni sensitivi
  - I diversi neuroni olfattivi esprimono recettori olfattivi diversi
- **Nelle diverse zone del bulbo olfattivo sono codificate informazioni olfattive diverse**
- **Le informazioni olfattive vengono trasmesse direttamente dal bulbo olfattivo al neocortex attraverso il talamo**
- **I feromoni sono messaggeri chimici specie-specifici**
  - Le informazioni relative ai feromoni sono trasmesse dall'organo vomeronasale
  - La trasduzione sensoriale che ha luogo nell'organo vomeronasale è diversa da quella che avviene nell'epitelio olfattivo
- **L'acuità olfattiva nell'Uomo varia da soggetto a soggetto**
- **Nei vertebrati l'elaborazione delle informazioni chemosensitive comporta l'uso di meccanismi diversi da quelli impiegati dagli invertebrati**
- **Gli stimoli gustativi vengono identificati dalle cellule gustative del cavo orale**
  - Le cellule gustative sono raccolte nei bottoni gustativi
  - Le quattro qualità del gusto sono mediate da una serie di meccanismi diversi
- **Le informazioni gustative sono trasmesse alla corteccia attraverso il talamo**
- **Le diverse sensazioni gustative dipendono da variazioni del tipo di attività presente nella popolazione delle fibre afferenti**
- **Le sensazioni dei diversi sapori sono il risultato di particolari combinazioni di afferenze gustative, olfattive e somatosensitive**
- **Una visione d'insieme**

Noi siamo sottoposti ad un bombardamento continuo di molecole che permeano l'ambiente in cui viviamo. Attraverso i sensi del gusto e dell'olfatto queste molecole ci forniscono informazioni importanti di cui facciamo un uso continuo nella vita di tutti i giorni. Queste molecole ci informano sulla disponibilità di cibo, ma anche sul gusto o sui pericoli che ne potremmo trarre assumendoli. Esse danno anche inizio ai processi fisiologici necessari per la digestione e l'utilizzazione dei cibi ingeriti. In molti mammiferi il senso dell'odorato svolge anche il ruolo di evocare la comparsa di risposte fisiologiche e comportamentali rivolte verso altri membri della stessa specie.

L'Uomo e i mammiferi sono in grado di distinguere una vasta gamma di odori e di profumi. Sebbene le capacità olfattive dell'Uomo siano abbastanza limitate nei confronti di quelle di molti altri mammiferi, noi siamo tuttavia in grado di accorgerci della presenza di migliaia di molecole odorose diverse (*odoranti*). I profumieri altamente allenati a distinguere gli odoranti dicono di essere in grado di distinguere fino a 5000 tipi diversi di queste sostanze, mentre gli esperti di vini asseriscono di poter distinguere più di 100 elementi gustativi che nascono da combinazioni diverse di sapori ed aromi.

La presenza delle molecole che vengono odorate o gustate viene rilevata da cellule sensoriali specializzate, localizzate nel naso e nella bocca, che inviano poi le relative informazioni al sistema nervoso centrale. Nel sistema olfattivo le cellule sensoriali sono neuroni sensoriali olfattivi che appartengono ad un neuroepitelio specializzato che ha sede nella parte posteriore della cavità nasale. Le cellule sensoriali del cavo orale deputate a rilevare gli stimoli gustativi (*gustanti*) sono invece cellule epiteliali specializzate, dette cellule gustative, che si raccolgono nei bottoni gustativi. Le cellule gustative sono in grado di distinguere quattro tipi di stimoli gustativi: amaro, dolce, salato e aspro. La grande varietà di gusti che noi riusciamo a distinguere prende origine da miscele complesse di molecole, ciascuna delle quali rientra in una di queste quattro categorie, associate ad altre mo-

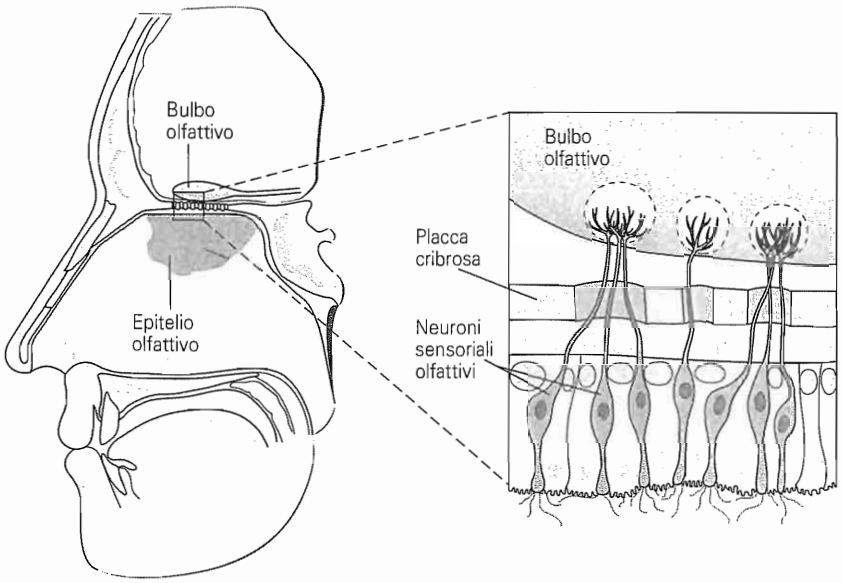


Figura 32.1 I neuroni sensoriali olfattivi sono raccolti in una piccola zona di epitelio specializzato situata nel recesso dorsale posteriore della cavità nasale. Gli assoni afferenti di questi neuroni si distribuiscono al bulbo olfattivo, che è una piccola struttura ovoidale che riposa sulla superficie cribrosa dell'osso etmoide.

lecole volatili che raggiungono il retro della cavità nasale nel corso della masticazione e della deglutizione. Anche il sistema somatosensitivo ha un suo ruolo nella sensibilità gustativa. Esso riconosce la struttura delle diverse sostanze alimentari e permette di riferire alla bocca le sensazione degli aromi che vengono riconosciuti dal sistema olfattivo.

In questo capitolo analizzeremo le modalità con le quali i diversi stimoli olfattivi e gustativi vengono identificati e codificati in segnali elettrici che vengono poi trasmessi al sistema nervoso centrale. In questi ultimi anni sono stati fatti molti progressi circa i meccanismi di rilevazione e di trasduzione che hanno luogo nei neuroni sensoriali olfattivi e nelle cellule gustative. Vedremo che questi meccanismi richiedono l'intervento di recettori specifici, di molecole in grado di trasdurre i segnali e di canali ionici, in modo del tutto analogo a quello di altri sistemi, nervosi e non nervosi. Prenderemo anche in esame le vie attraverso le quali vengono trasmesse le informazioni olfattive e gustative e le diverse strategie organizzative messe in atto dai sistemi olfattivo e gustativo per identificare e distinguere una vasta gamma di molecole stimolanti presenti nell'ambiente che ci circonda.

Gli odori vengono identificati dai neuroni sensoriali olfattivi

La percezione olfattiva prende inizio nei neuroni sensoriali presenti nella cavità nasale. Questi neuroni sono inclusi in un piccolo lembo di epitelio specializzato della parte posteriore della cavità nasale che, nell'Uomo, occupa circa 5 cm^2 (Figura 32.1). L'epitelio olfattivo contiene parecchi milioni di neuroni sensoriali olfattivi disseminati in un tessuto di cellule di supporto di aspetto gliale. Sia le cellule sensoriali che quelle di sostegno riposano su uno strato basale di cellule staminali (Figura 32.2). I neuroni olfattivi hanno una caratteristica che li distingue da tutte le altre cellule nervose in quanto hanno vita breve; durano in vita solo 30-60 giorni, e vengono continuamente rimpiazzati dalle cellule staminali dello strato basale.

I neuroni sensoriali olfattivi sono cellule bipolari (Figura 32.2). Dal polo apicale di ciascun neurone nasce un unico dendrite, che raggiunge la superficie dell'epitelio dove si espande in un largo bottone terminale. Da questo bottone si dipartono 5-20 strutture ciliari che si addentrano nello strato di muco che ricopre l'epitelio stesso. Il polo basale di ogni neurone dà origine a un unico assone che attraversa lo strato osseo cribriforme che sovrasta la cavità nasale e stabilisce contatti sinaptici con i neuroni del bulbo olfattivo, che ritrasmettono i segnali afferenti alla corteccia olfattiva.

Le ciglia dei neuroni olfattivi sono specializzate per rilevare la presenza di sostanze odoranti. Le ciglia posseggono infatti sia una serie di recettori specifici per gli odoranti che i meccanismi biochimici di trasduzione necessari per amplificare i segnali e per dare inizio ad una scarica di potenziali d'azione a livello dell'assone di questi neuroni. Il muco che bagna le ciglia viene secreto dalle cellule di sostegno dell'epitelio olfattivo e dalle ghiandole di Bowman, che hanno sede sotto l'epitelio e posseggono dotti che si aprono alla superficie dell'epitelio stesso. Si ritiene che il muco fornisca l'ambiente molecolare e ionico più opportuno per la rilevazione delle sostanze odoranti. Esso contiene, inoltre, proteine leganti per le sostanze odorose, prodotte da ghiandole che si aprono nella cavità nasale. Queste proteine solubili non sono recettori olfattivi veri e propri; esse si legano alle sostanze odoranti, contribuendo alla loro concentrazione e favorendo i processi correlati con il loro smaltimento.

I diversi odoranti stimolano neuroni olfattivi diversi

Perché un odorante possa venir identificato è necessario che dia origine a un segnale specifico che viene quindi trasmesso al sistema nervoso centrale. Questa funzione

 ISBN 88-408-1256-3

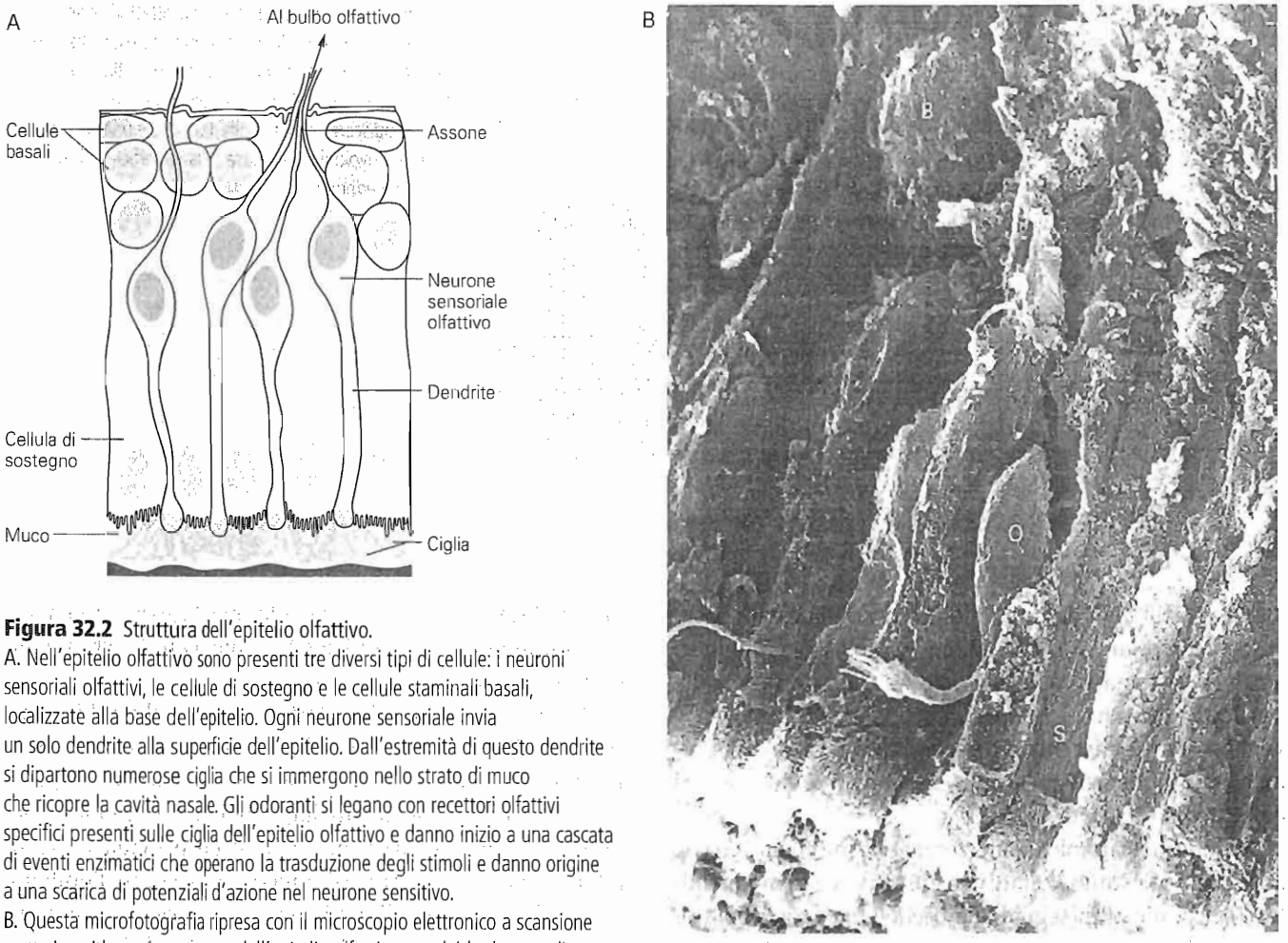


Figura 32.2 Struttura dell'epitelio olfattivo.
A. Nell'epitelio olfattivo sono presenti tre diversi tipi di cellule: i neuroni sensoriali olfattivi, le cellule di sostegno e le cellule staminali basali, localizzate alla base dell'epitelio. Ogni neurone sensoriale invia un solo dendrite alla superficie dell'epitelio. Dall'estremità di questo dendrite si dipartono numerose ciglia che si immergono nello strato di muco che ricopre la cavità nasale. Gli odoranti si legano con recettori olfattivi specifici presenti sulle ciglia dell'epitelio olfattivo e danno inizio a una cascata di eventi enzimatici che operano la trasduzione degli stimoli e danno origine a una scarica di potenziali d'azione nel neurone sensitivo.
B. Questa microfotografia ripresa con il microscopio elettronico a scansione mette in evidenza la struttura dell'epitelio olfattivo nonché la densa palizzata di ciglia olfattive presenti alla superficie dell'epitelio stesso (immagine in basso). Le cellule di sostegno (S) hanno aspetto colonnare e posseggono microvilli apicali e piccole protuberanze alla base dell'epitelio. Fra le cellule di sostegno (S) è possibile osservare un neurone sensoriale olfattivo (O) con il suo dendrite e le ciglia nonché una cellula staminale basale (B). (Da Morrison e Costanzo, 1990.)

dipende, in primo luogo, dalla diversa sensibilità dei singoli neuroni sensoriali verso le diverse sostanze odoranti (Figura 32.3). La normale risposta dei neuroni verso gli odoranti consiste in una depolarizzazione e nella successiva scarica di potenziali d'azione. Il numero dei neuroni che rispondono ad un odorante varia con la concentrazione dell'odorante stesso; quanto più elevate sono le concentrazioni dell'odorante e tanto maggiore è il numero dei neuroni che vengono stimolati. Ciò può anche spiegare perché odoranti presentati a soggetti umani a concentrazioni diverse possano venir percepiti come odori diversi.

La possibilità di discriminare una vasta gamma di odori è resa possibile dalla grande varietà dei recettori olfattivi

Gli odoranti volatili che entrano nella cavità nasale e si sciolgono nel muco nasale vengono riconosciuti da recettori specifici localizzati sulle ciglia dei neuroni sensoriali olfattivi. Esiste una grande famiglia multigenica, identificata inizialmente nel Ratto, che è in grado di codificare più di 1000 tipi di recettori odoranti diversi. Questa famiglia di geni è presente anche nell'Uomo ed ha caratteristiche estremamente variabili. Anche se tutti i recettori degli odoranti posseggono la stessa struttura di base ed hanno in comune sia alcune sequenze aminoacidiche che la loro disposizione sterica, ciascuno di essi ha tuttavia una propria specificità individuale (Figura 32.4). Le dimensioni di questa famiglia di recettori e la loro specificità individuale non hanno l'eguale in nessun altro sistema biologico ed è probabile che siano queste caratteristiche che consentono ai recettori stessi il riconoscimento di una ampia varietà di odoranti di dimensioni, forma e struttura funzionale diversa.

I recettori degli odoranti appartengono ad una grande superfamiglia di proteine recettrici, analoghe per struttura, che trasducono i segnali interagendo con proteine eterotrimeriche leganti del GTP (proteine G). Come gli altri recettori accoppiati alle proteine G (v. Capitoli 5 e 13), i recettori degli odoranti posseggono sette tratti di catene idrofobiche che con ogni probabilità sono domini intrinseci alle membrane (Figura 32.4). Approfonditi studi condotti su altri recettori accoppiati a proteine G (p. es., il recettore β-adrenergico) fanno ritenere che in molti di questi recettori l'interazione con i ligandi abbia luogo in una apposita sacca che si viene a formare fra i

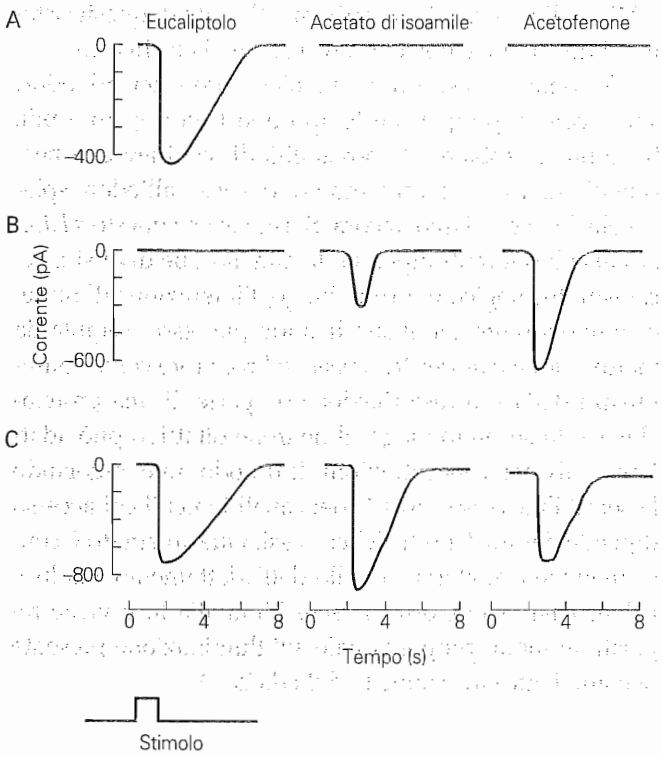


Figura 32.3 Ogni cellula sensoriale olfattiva è sensibile ad odoranti diversi. Registrazioni dell'attività di tre neuroni (A, B, C) a tre diversi odoranti presentati alla concentrazione di 5×10^{-4} M. Una delle cellule era sensibile soltanto ad una delle sostanze odoranti mentre la seconda era sensibile a due odoranti; la terza cellula rispondeva a tutti e tre gli odoranti testati. (Modificata, da Firestein e collaboratori, 1993.)

diversi domini che attraversano la membrana. È interessante notare, a questo proposito, che le sequenze aminoacidiche dei recettori degli odoranti presentano variabilità particolarmente spiccate nei tratti di catena intrinseci alle membrane, il che fa intravedere quale possa essere il meccanismo che consente loro il riconoscimento di una notevole varietà di ligandi strutturalmente diversi.

L'interazione fra odoranti e i rispettivi recettori attiva un sistema di secondo messaggero che determina la depolarizzazione dei neuroni sensitivi

Nelle preparazioni isolate di ciglia olfattive, gli odoranti determinano un aumento dell'attività dell'adenilil-ciclasi e dell'AMPc. Tale effetto è GTP-dipendente e fa ritenere che la trasduzione olfattiva, analogamente alla trasduzione visiva, si effettui tramite un meccanismo accoppiato a proteine G. L'esistenza nelle ciglia olfattive di conduttanze ioniche attivate dai nucleotidi ciclici suggerisce inoltre che l'aumento dell'AMPc dovuto agli odoranti possa tradursi in variazioni del potenziale di membrana.

Le nostre conoscenze sulla sequenza degli eventi molecolari che stanno alla base della trasduzione dei segnali olfattivi sono illustrate nella Figura 32.5. Nel modello esposto, il legame di un odorante con il suo recettore determina l'interazione fra il recettore stesso e una proteina

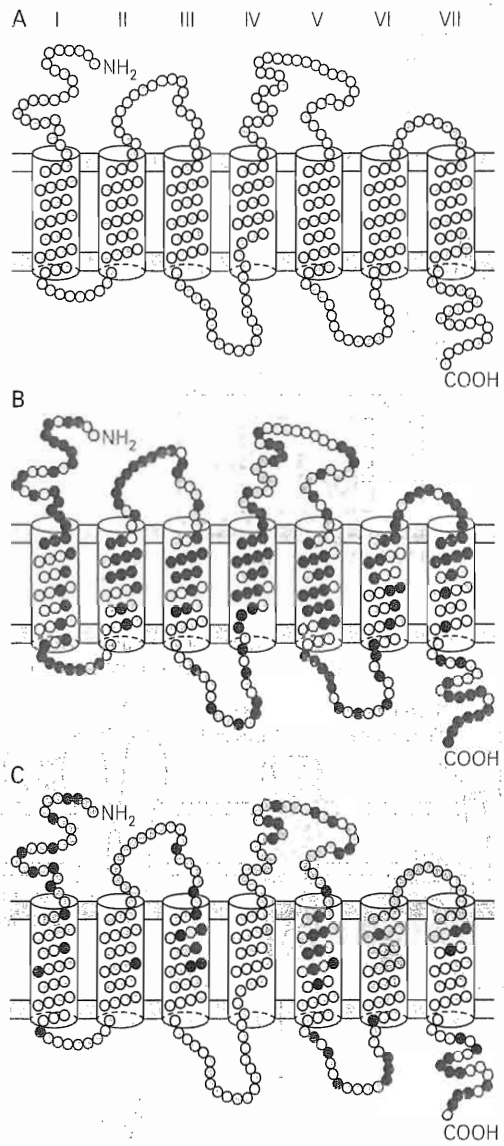


Figura 32.4 Le sequenze aminoacidiche dei recettori dei diversi odoranti differiscono notevolmente le une dalle altre.
A. Configurazione presunta di un tipico recettore di una sostanza odorante (I15) che mette in evidenza la sua struttura comprendente sette domini intramembranosi intrinseci. Ogni cerchietto rappresenta un aminoacido.
B. Le sequenze aminoacidiche dei diversi recettori degli odoranti sono molto diverse fra loro. I cerchietti neri indicano la presenza di un aminoacido diverso in due recettori di sostanze odoranti (I15 e F6). La grande diversità delle sequenze aminoacidiche dei diversi domini intramembranosi è in buon accordo con l'ipotesi che la tasca dove ha luogo l'interazione dei singoli ligandi si formi nel piano della membrana dall'interazione di diversi domini intramembranosi.
C. Sebbene i diversi recettori degli odoranti ed i geni che li codificano posseggano sequenze estremamente variabili, alcuni hanno strette relazioni fra loro. I gruppi dei geni di recettori che posseggono sequenze di nucleotidi identici per più dell'80% vengono considerati come appartenenti alla stessa sottofamiglia. I recettori che essi codificano hanno sequenze aminoacidiche simili e devono perciò interagire con odoranti simili. I cerchietti neri indicano gli aminoacidi diversi di due recettori (I15 e I9) che appartengono alla stessa sottofamiglia.

G eterotrimerica. Tale interazione determina il distacco della subunità α della proteina G legata a GTP, o $G_{\alpha olf}$, che va a stimolare l'adenilil-ciclasi con conseguente produzione di AMPc. L'aumento dell'AMPc, a sua volta,

 ISBN 88-408-1256-3

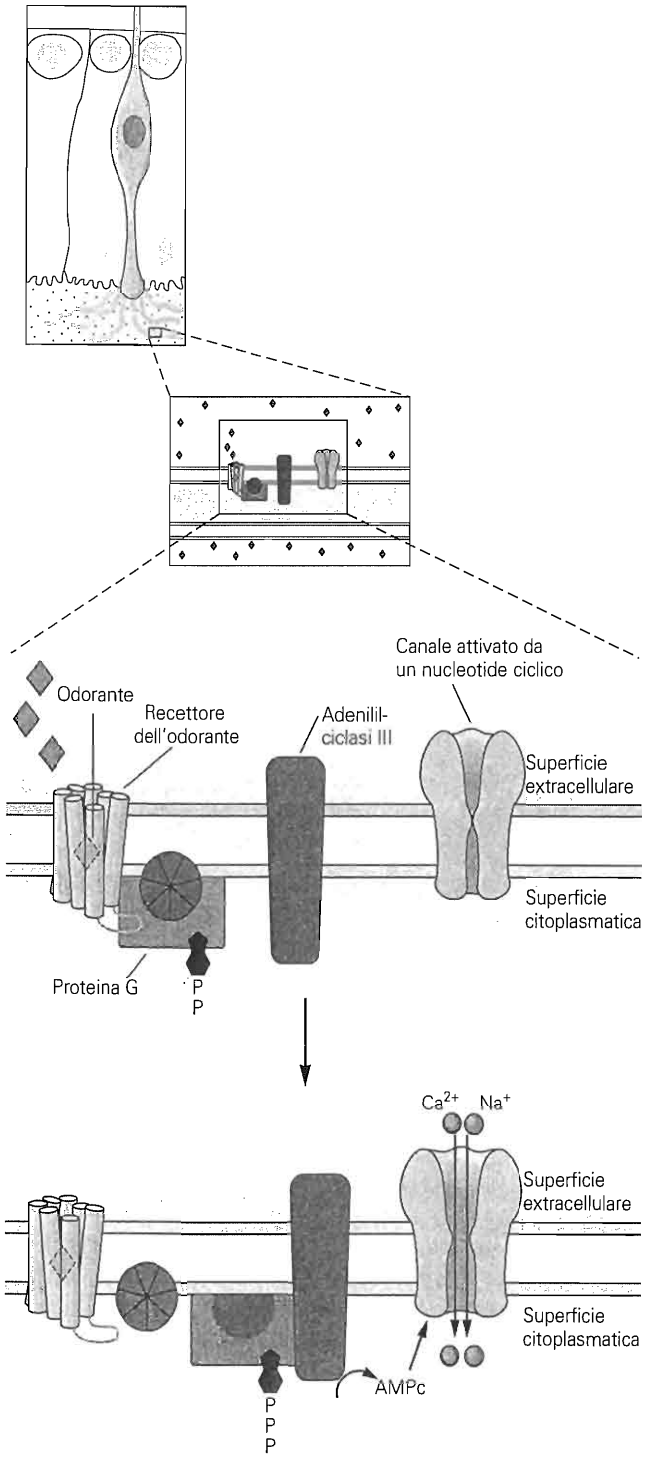


Figura 32.5 Trasduzione dei segnali olfattivi. Nel modello rappresentato in figura, un odorante si lega al suo recettore specifico, che interagisce con una proteina G la cui subunità α legata al GTP ($G_{\alpha olf}$) stimola l'adenilil-ciclasi III. Il conseguente aumento di AMPc apre canali cationici dipendenti dai nucleotidi ciclici e determina l'ingresso di cationi e la variazione del potenziale della membrana del ciglio.

mette capo all'apertura di canali cationici presenti nella membrana delle ciglia il cui accesso è promosso dal nucleotide ciclico. Ciò determina una depolarizzazione che produce infine la comparsa di potenziali d'azione nell'assone sensoriale e quindi la trasmissione di segnali al bulbo olfattivo. Il legame con odoranti porta anche all'attivazione, a cascata, di altri sistemi enzimatici di trasduzione che riguardano l'inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3), il GMPc, e il monossido di carbonio. Il ruolo di questi sistemi di trasduzione non è tuttavia ancora ben chiarito.

Se veniamo esposti in maniera protratta ad odori spiacevoli, dopo qualche tempo non li percepiamo più. Se, tuttavia, abbiamo la possibilità di respirare una boccata di aria fresca, e veniamo poi riesposti all'odore spiacevole, lo percepiamo ancora. Si ritiene che questo *adattamento* agli odoranti dipenda da almeno due diversi meccanismi fisiologici. In primo luogo, l'interazione di un recettore odorante con il suo ligando può esser seguita da inattivazione o *desensitizzazione* del recettore come conseguenza della sua fosforilazione da parte di una proteinchinasi. In secondo luogo, il neurone olfattivo può adattarsi a diverse concentrazioni di un odorante, regolando la sensibilità verso l'AMPc dei canali ionici il cui accesso dipende dai nucleotidi ciclici stessi. Questo effetto è concettualmente analogo a quello dell'adattamento alla luce nel sistema visivo, dove la sensibilità alla luce viene regolata in modo proporzionale all'illuminazione presente nell'ambiente circostante (v. Scheda 26.2).

I diversi neuroni olfattivi esprimono recettori olfattivi diversi

Ci si può domandare come possa essere organizzato un sistema come quello olfattivo che deve trasmettere informazioni provenienti da 1000 diversi tipi di recettori per gli odoranti. Ricerche condotte con la metodica dell'ibridazione *in situ* indicano che il gene relativo al recettore di ciascun odorante viene espresso all'incirca nello 0,1% dei neuroni sensoriali olfattivi, il che induce a pensare che ciascun neurone esprima il recettore di un solo odorante. Le analisi sull'espressione dei recettori nei singoli neuroni, fatte mediante l'uso della reazione a catena della polimerasi, parlano in favore di questa conclusione. Appare pertanto probabile che ogni neurone trasmetta al sistema nervoso centrale informazioni che provengono da un solo tipo di recettore.

Nei roditori esistono quattro zone dell'epitelio olfattivo, in ciascuna delle quali vengono espressi gruppi diversi di geni relativi ai recettori degli odoranti (Figura 32.6). La maggior parte dei neuroni che posseggono gli stessi recettori sono localizzati in una sola regione del bulbo olfattivo, ma ad essi si alternano neuroni che esprimono recettori diversi. Questa disposizione suggerisce che l'informazione sensoriale venga grossolanamente suddivisa in quattro grandi gruppi prima di venir trasmessa al sistema nervoso centrale. Non è ancora noto lo scopo di questa distribuzione preliminare delle informazioni. Sappiamo, tuttavia, che le diverse zone in cui è suddiviso l'epitelio proiettano a zone diverse del bulbo olfattivo e ciò fa pensare che l'organizzazione presente a livello dell'epitelio sensoriale sia preservata anche nella stazione d'analisi successiva delle vie olfattive.

Appare infine probabile che una codificazione così ampiamente distribuita, quale appare dalla disposizione

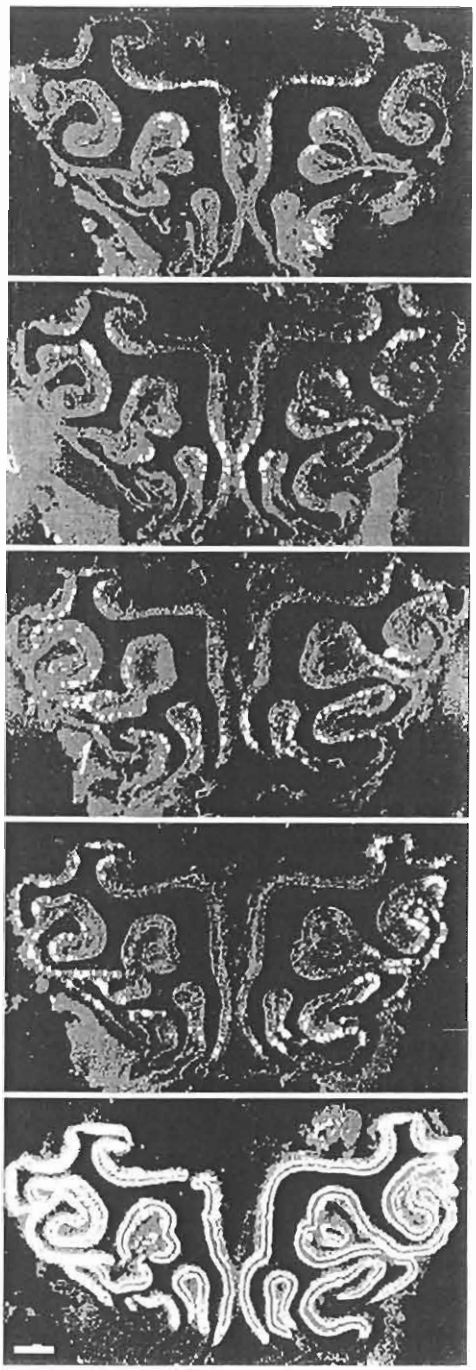


Figura 32.6 Nel Topo, i recettori specifici di ciascun odorante sono localizzati in una delle quattro zone in cui è funzionalmente suddiviso l'epitelio olfattivo. Singole fettine dell'epitelio olfattivo del Topo sono state ibridate con sonde marcate con ^{35}S preparate a partire da geni che codificano quattro diversi recettori olfattivi (K21, K20, L45, e A16) o una proteina olfattiva marker (OMP) che viene espressa in tutti i neuroni sensoriali olfattivi. Il setto nasale è localizzato al centro di ciascuna sezione con le due cavità nasali ai lati. Le modalità di espressione dell'mRNA dell'OMP indicano che in questa parte del naso la maggior parte della cavità è ricoperta da epitelio olfattivo. Ogni sonda specificamente mirata per singoli recettori marcava soltanto una piccola percentuale di neuroni sensoriali olfattivi. I neuroni marcati erano localizzati in una sola delle quattro zone dell'epitelio olfattivo nelle quali, peraltro, sono tuttavia dispersi a caso. Ciascuna delle sonde dei recettori usate in questa ricerca ibridava con neuroni di una zona diversa dell'epitelio. Si noti che tali zone sono bilateralmente simmetriche nelle due cavità nasali. Scala di calibrazione = 400 μm. (Da Sullivan e collaboratori, 1996.)

sopra descritta, tenda a massimizzare la capacità di raccogliere informazioni da parte dell'epitelio olfattivo. In tal modo, infatti, poiché le sostanze odoranti possono venir identificate dai recettori in ogni zona dell'epitelio olfattivo, la capacità di risposta verso un odorante qualunque viene assicurata anche quando alcune parti dell'epitelio siano danneggiate, come può accadere nel corso di infezioni delle vie respiratorie o con l'invecchiamento.

Nelle diverse zone del bulbo olfattivo sono codificate informazioni olfattive diverse

Dal naso, l'informazione sensoriale viene trasmessa al bulbo olfattivo, che è costituito da due strutture appaiate localizzate immediatamente al di sopra e posteriormente alle cavità nasali. I neuroni sensoriali afferenti stabiliscono sinapsi con i dendriti dei neuroni del bulbo olfattivo all'interno di strutture sinaptiche anatomicamente ben delimitate, dette glomeruli, che, nel Topo, sono all'incirca 2000 per bulbo olfattivo (Figura 32.7). In ogni glomerulo gli assoni afferenti stabiliscono connessioni sinaptiche con tre tipi di neuroni: con le cellule mitrali e le cellule a pennacchio, che sono neuroni di ritrasmissione i cui assoni proiettano alla corteccia olfattiva, e con interneuroni periglomerulari disposti tutt'intorno al glomerulo. Ogni assone olfattivo afferente stabilisce sinapsi con un solo glomerulo. Analogamente, anche i dendriti primari delle cellule mitrali e delle cellule a pennacchio non escono dai confini dei singoli glomeruli. In ogni glomerulo, gli assoni di parecchie migliaia di neuroni sensoriali vanno a convergere sui dendriti di circa 20-50 cellule mitrali ed a pennacchio e perciò il numero dei neuroni deputati alla ritrasmissione dei segnali olfattivi risulta ridotto di circa 100 volte.

Un chiarimento sul modo con cui sono distribuite le informazioni olfattive nel bulbo olfattivo è stato ottenuto sfruttando il fatto che la sopravvivenza dei neuroni sensoriali olfattivi dipende strettamente dall'integrità del bulbo olfattivo stesso. Lesioni anche limitate del bulbo olfattivo determinano la degenerazione di neuroni che appaiono largamente dispersi nell'epitelio olfattivo, il che fa pensare che i neuroni sensoriali di molte zone dell'epitelio olfattivo vadano a convergere sui glomeruli di particolari regioni del bulbo olfattivo. Ulteriori prove di questa convergenza provengono anche dall'osservazione che singole cellule mitrali di ritrasmissione vengono stimolate da odoranti applicati in zone molto diverse dell'epitelio olfattivo.

La presenza di strutture sinaptiche anatomicamente ben distinte (i glomeruli) nel bulbo olfattivo aveva fatto pensare fin dall'inizio che i singoli glomeruli potessero fungere da unità funzionali e che le informazioni trasmesse dai diversi odoranti venissero mappate in glomeruli diversi. Prove di questa ipotesi possono venir ottenute esponendo un animale a odoranti diversi mentre si deriva l'attività di una singola cellula mitrale. Ogni cellula mitrale risponde a diversi odoranti, ma le cellule mitrali in rapporto con glomeruli diversi rispondono, in ge-

ISBN 88-408-1256-3

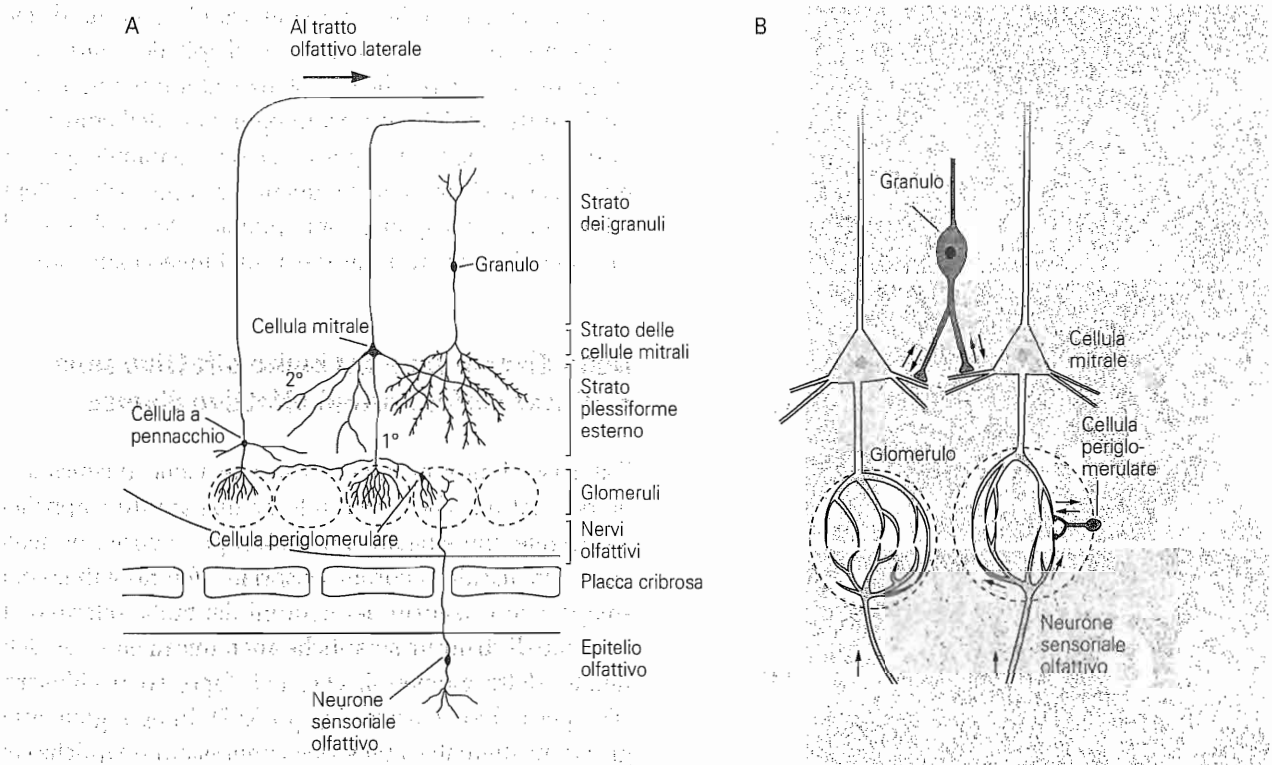


Figura 32.7 Il bulbo olfattivo riceve segnali dai neuroni sensoriali olfattivi. (Modificata, da Shepherd e Greer, 1990.)
A. Ogni assone sensoriale va a terminare in un solo glomerulo, stabilendo contatti sinaptici con i dendriti degli interneuroni periglomerulari e con le cellule mitrali e le cellule a pennacchio, che sono neuroni di ritrasmissione. Il tronco dendritico primario di tutte le cellule mitrali e delle cellule a pennacchio penetra in un solo glomerulo nel quale forma una estesa arborizzazione. Le cellule mitrali e a pennacchio posseggono anche dendriti secondari che raggiungono lo strato plessiforme esterno, dove formano sinapsi reciproche con un tipo particolare di interneuroni, detti granuli. Le efferenze del bulbo olfattivo sono costituite dagli assoni delle cellule mitrali e delle cellule a pennacchio che si immettono nel tratto olfattivo laterale.
B. All'interno dei glomeruli, le cellule periglomerulari formano sinapsi dendrodendritiche inibitorie con le cellule mitrali. Le cellule periglomerulari formano, talvolta, contatti sinaptici inibitori anche con cellule mitrali che ricevono afferenze da glomeruli vicini. I dendriti secondari delle cellule a pennacchio e delle cellule mitrali formano sinapsi eccitatorie sui dendriti dei granuli dai quali ricevono a loro volta numerose sinapsi inibitorie. Si ritiene che tutte queste connessioni abbiano la funzione di stabilire una specie di schermo inibitorio che viene superato soltanto dai picchi di eccitamento più elevati degli stimoli olfattivi. Questi contatti potrebbero inoltre rendere più nette o più specifiche le informazioni sensoriali prima della loro trasmissione alla corteccia olfattiva.

nerale, a odoranti appartenenti a gruppi diversi. Inoltre, le metodiche di marcatura in grado di controllare l'attività nervosa di tutto il bulbo olfattivo dimostrano che ciascun odorante, in generale, è in grado di stimolare diversi glomeruli (Figura 32.8).

In che modo possono trovar spiegazione tali osservazioni? L'analisi dei diversi tipi di sinapsi formate nel bulbo olfattivo da neuroni sensoriali che esprimono recettori per odoranti diversi ha dimostrato che gli assoni dei neuroni che esprimono lo stesso recettore vanno a convergere in un numero limitato di glomeruli (Figura 32.8). Sembrerebbe perciò che ogni glomerulo possa ricevere afferenze da un solo tipo di recettore. Si noti, inoltre, che i glomeruli che ricevono afferenze da un tipo particolare di recettore sono localizzati nelle stesse zone del bulbo olfattivo di animali diversi. Pertanto, a livello dell'ingresso del bulbo olfattivo, le proiezioni dei recettori dei singoli odoranti ai glomeruli finirebbero con il formare una mappa stereotipata delle informazioni sensoriali che provengono dai diversi neuroni sensoriali.

Questa disposizione fa ritenere che un odorante che stimola parecchi glomeruli debba venir riconosciuto da parecchi recettori diversi. Ciò implica altresì che i diversi odoranti che attivano un particolare glomerulo possano venir riconosciuti tutti dallo stesso recettore. L'identità di un singolo odorante può pertanto venir codificata da una combinazione di recettori ciascuno dei quali riconosce una particolare caratteristica strutturale di quell'odorante. Vale a dire che ciascun recettore può fungere come uno dei componenti del codice necessario per riconoscere diversi odoranti, permettendo in tal modo l'identificazione di un gran numero di odoranti. In questo modello la mappa delle informazioni presenti nel bulbo olfattivo potrebbe non essere basata sui singoli odori ma piuttosto su diverse caratteristiche molecolari, ciascuna delle quali potrebbe anche venir condivisa da una varietà di odoranti, comprese anche sostanze che vengono percepite di odore molto diverso.

È assai probabile che l'informazione sensoriale debba andare incontro ad una elaborazione molto estesa ed approfondita prima di venir inviata alla corteccia olfattiva. Sembra che gli interneuroni periglomerulari che circondano ciascun glomerulo stabiliscano sinapsi dendrodendritiche inibitorie con i dendriti delle cellule mitrali di

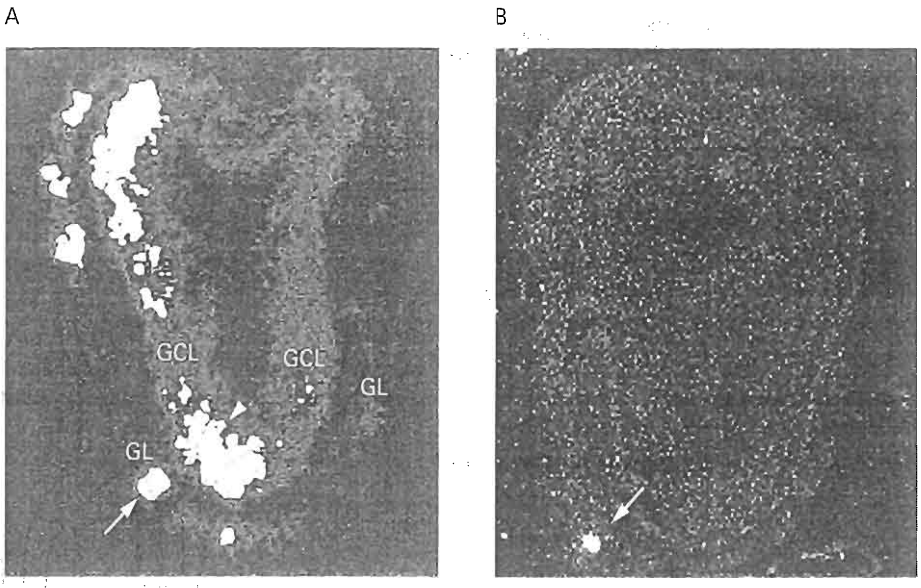


Figura 32.8 Distribuzione spaziale delle informazioni sensoriali nel bulbo olfattivo dei roditori.
A. Tipo di distribuzione di una sonda *c-fos* marcata con ^{35}S in una sezione del bulbo olfattivo di Ratto esposto all'odore della menta piperita. Si possono osservare numerose zone di ibridizzazione intensa con la sonda sia nella regione dei glomeruli (GL; freccia) che in regioni situate più in profondità rispetto a quella dei granuli (GCL; punta di freccia). L'intenso segnale che si osserva in uno o più glomeruli localizzati in zone diverse è stato confermato in numerose ricerche e suffraga l'ipotesi che un solo odorante stimola, in generale, più di un glomerulo. Il livello elevato di attività nervosa si riflette in figura nell'aumento dell'RNA del *c-fos*. (Da Guthrie e collaboratori, 1993.)
B. Sezione istologica del bulbo olfattivo di Topo che in un unico glomerulo (freccia) presenta un livello elevato di ibridizzazione di una sonda per il gene del recettore di un odorante (M50), marcata con ^{35}S e specifica per gli assoni sensoriali. Gli assoni dei neuroni sensoriali olfattivi che esprimono il gene del recettore per l'odorante *M50* sono raggruppati soltanto in pochi glomeruli. (Da Ressler e collaboratori, 1994.)

quel glomerulo e talvolta anche con i dendriti delle cellule mitrali dei glomeruli adiacenti (Figura 32.7). Inoltre, anche i granuli, che sono altri interneuroni localizzati nella profondità del bulbo, sembrano fornire circuiti a feed-back negativo. Questi interneuroni vengono eccitati dai dendriti basali (o dendriti secondari) delle cellule mitrali e inibiscono, a loro volta, sia le stesse cellule mitrali da cui ricevono l'eccitamento che altre ancora con le quali sono connessi (Figura 32.7).

Un'altra possibile sorgente di segnali che possono contribuire alla modificazione e all'affinamento dei segnali sensoriali è costituita dalle numerose fibre che arrivano al bulbo olfattivo dalle aree olfattive della corteccia, dal telencefalo basale (tratto orizzontale della benderella diagonale) e dal mesencefalo (locus coeruleus e nuclei del rafe). Queste connessioni possono modulare la funzione del bulbo olfattivo in modo che i differenti odori assumano un significato comportamentale diverso a seconda dello stato fisiologico dell'animale. Per esempio, alcune di queste proiezioni centrifughe potrebbero esaltare la percezione dell'aroma dei cibi quando l'animale è affamato.

Le informazioni olfattive vengono trasmesse direttamente dal bulbo olfattivo al neocortex attraverso il talamo

Gli assoni delle cellule mitrali e delle cellule a pennacchio del bulbo olfattivo proiettano attraverso il tratto olfattivo laterale alla corteccia olfattiva (Figura 32.9). Se si definisce grossolanamente come corteccia olfattiva quella porzione di corteccia che riceve proiezioni dirette dal bulbo olfattivo, essa può venir suddivisa in cinque aree principali: (1) il nucleo olfattivo anteriore, che connette i due bulbi olfattivi tramite un tratto della commessura anteriore; (2) la corteccia piriforme; (3) una parte dell'amigdala; (4) il tubercolo olfattivo; e (5) una parte della corteccia entorinale. Da queste ultime quattro aree l'informazione viene ritrasmessa alla corteccia orbitofrontale attraverso il talamo; tuttavia la corteccia olfattiva stabilisce anche contatti diretti con la corteccia frontale (Figura 32.9). L'informazione olfattiva viene inoltre trasmessa dall'amigdala all'ipotalamo e dalla corteccia entorinale all'ippocampo. Si ritiene che le vie afferenti che vanno dal talamo alla corteccia orbitofrontale siano responsabili della percezione e della discriminazione degli odori, in quanto i soggetti portatori di lesioni della corteccia orbitofrontale non sono più in grado di distinguere i diversi odori. Le vie che conducono all'amigdala e all'ipotalamo medierebbero invece gli aspetti emotivi e motivazionali dell'olfatto e molti degli effetti comportamentali e fisiologici legati agli odori.

I feromoni sono messaggeri chimici specie-specifici

Alcune specie animali liberano nell'ambiente sostanze chimiche in grado di influenzare il comportamento o lo

 ISBN 88-408-1256-3

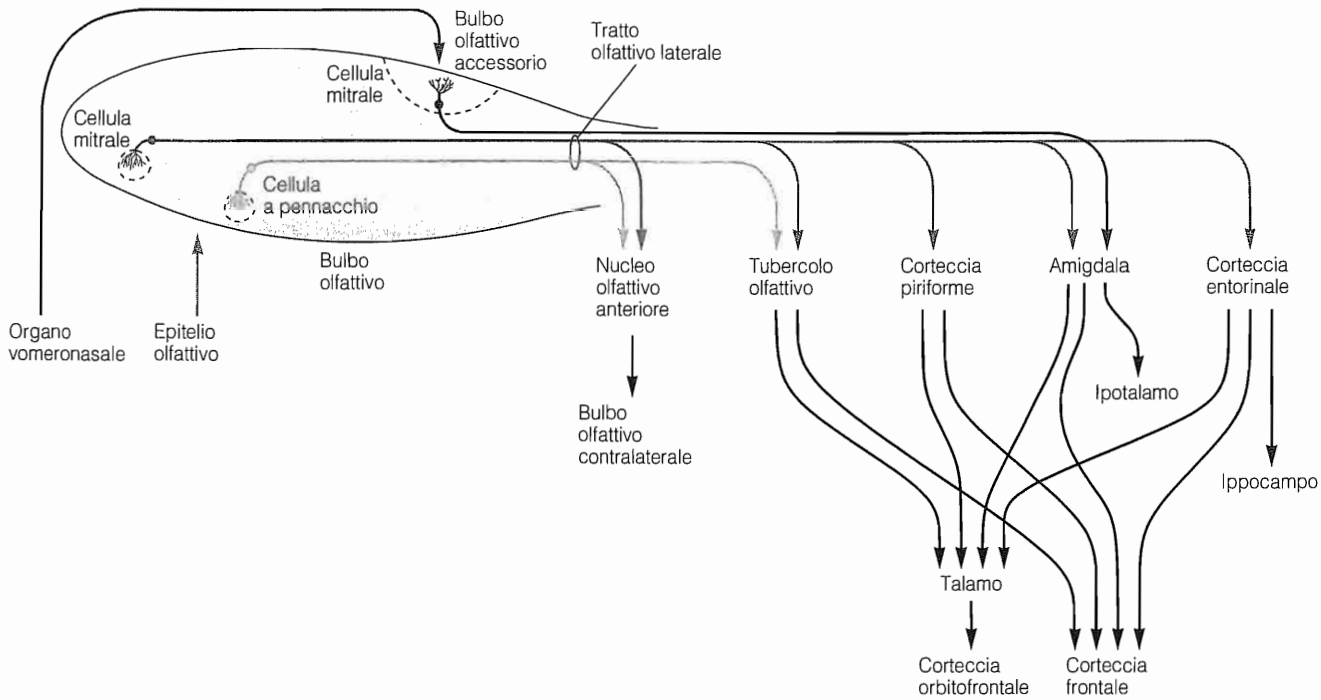


Figura 32.9 Le informazioni olfattive vengono elaborate in numerose regioni della corteccia cerebrale. L'informazione afferente che proviene dal bulbo olfattivo viene ritrasmessa centralmente dagli assoni delle cellule mitrali e delle cellule a pennacchio attraverso il tratto olfattivo laterale. Le cellule mitrali proiettano a cinque regioni diverse della corteccia cerebrale: il nucleo olfattivo anteriore, che va ad innervare il bulbo olfattivo contralaterale, il tubercolo olfattivo, la corteccia piriforme e parti dell'amigdala e della corteccia entorinale. Le cellule a pennacchio proiettano soprattutto al nucleo olfattivo anteriore ed al tubercolo olfattivo, mentre le cellule mitrali del bulbo olfattivo accessorio proiettano soltanto all'amigdala. Si ritiene che la discriminazione conscia degli odori dipenda dal neocortex (corteccia orbitofrontale e corteccia frontale), che con ogni probabilità riceve informazioni olfattive tramite due proiezioni distinte: la prima attraverso il talamo e la seconda che va direttamente al neocortex. Si pensa che gli aspetti emozionali legati alle sensazioni olfattive provengano dalle proiezioni limbiche che comprendono l'amigdala e l'ipotalamo. Si ritiene che anche gli effetti dei feromoni siano mediati da segnali che provengono dal bulbo olfattivo principale e da quello accessorio e che vengono elaborati nell'amigdala e nell'ipotalamo.

stato fisiologico di membri della stessa specie. I feromoni svolgono funzioni molto importanti per il comportamento sessuale, sociale e riproduttivo di molte specie animali. Queste sostanze influenzano i cicli estrali, regolano l'età di inizio della pubertà, impediscono l'impianto degli embrioni fecondati e sono responsabili dei segnali di recettività delle femmine per l'accoppiamento in molte specie animali fra cui i topi, i ratti, le mucche e i suini. In generale, le sorgenti dei feromoni sono l'urina o particolari secrezioni ghiandolari. Pochi sono tuttavia i feromoni identificati chimicamente.

Le informazioni relative ai feromoni sono trasmesse dall'organo vomeronasale

Due sistemi olfattivi sembrano deputati alla percezione dei feromoni: il sistema olfattivo principale, del quale abbiamo già trattato, e il *sistema olfattivo accessorio* o *sistema vomeronasale*. Il sistema vomeronasale comprende i due organi vomeronasali, localizzati alla base del setto nasale, i nervi vomeronasali e i bulbi olfattivi accessori.

L'organo vomeronasale è una struttura tubulare ripiena di liquido che si apre attraverso un dotto all'estremità anteriore della cavità nasale. Esso è tappezzato, in parte, da un epitelio sensoriale simile all'epitelio olfattivo della cavità nasale. Le molecole che si sciolgono nel muco della cavità nasale vengono pompate nell'organo vomeronasale da variazioni locali del volume sanguigno che fanno cambiare le dimensioni del suo lume. Gli assoni dei neuroni dell'organo vomeronasale si raccolgono nel nervo vomeronasale e proiettano al bulbo olfattivo accessorio, che costituisce una porzione anatomicamente distinta del bulbo olfattivo.

Il bulbo olfattivo accessorio differisce dal bulbo olfattivo principale per la distribuzione delle sue proiezioni (Figura 32.9). Le cellule mitrali del bulbo olfattivo accessorio proiettano quasi esclusivamente alle zone dell'amigdala che, a loro volta, proiettano all'ipotalamo. Il piano anatomico di questa via suggerisce che le molecole che vengono percepite dal sistema olfattivo accessorio vadano a stimolare le zone ipotalamiche implicate nell'attività e nel comportamento riproduttivo senza arrivare alla percezione conscia. È in accordo con questa ipotesi l'osservazione che criceti maschi ai quali venivano tagliati i nervi vomeronasali presentavano gravi disfunzioni dell'accoppiamento. Analoghe ricerche hanno sottolineato l'importanza del sistema vomeronasale in una serie di risposte comportamentali e fisiologiche ai feromoni.

Si sono fatte molte congetture sulla possibilità che anche l'Uomo sia in grado di comunicare attraverso odori

organici. Si è anche discusso se l'Uomo possegga un sistema olfattivo accessorio, anche se le prove sono oggi in favore dell'eventualità negativa.

La trasduzione sensoriale che ha luogo nell'organo vomeronasale è diversa da quella che avviene nell'epitelio olfattivo

Sebbene i neuroni dell'organo vomeronasale siano simili a quelli dell'epitelio olfattivo nasale, essi impiegano, tuttavia, molecole diverse per trasdurre gli stimoli sensoriali. Nei neuroni vomeronasali mancano quali totalmente molti dei principali componenti della cascata enzimatica che opera la trasduzione sensoriale olfattiva ($G_{\alpha olf}$, adenilil-ciclasi di tipo III e una delle subunità del canale cationico il cui accesso viene regolato dai nucleotidi ciclici olfattivi). Inoltre, soltanto un tipo assai raro di neurone vomeronasale è in grado di esprimere recettori degli odoranti di tipo "classico". Per rilevare i ligandi sensoriali, infatti, i neuroni vomeronasali usano un gruppo di circa 100 recettori che appartengono a due famiglie completamente diverse.

Anche se i membri di entrambe queste famiglie, che sono indicate come recettori dei feromoni, posseggono sequenze aminoacidiche diverse da quelle dei recettori degli odoranti, essi hanno tuttavia una certa relazione con i recettori degli odoranti perché posseggono sette domini intrinseci alle membrane ed è quindi probabile che siano anch'essi recettori accoppiati a proteine G. Le famiglie dei recettori vomeronasali assomigliano a quelle dei recettori degli odoranti anche sotto altri aspetti. In primo luogo, anche i recettori di queste famiglie sono diversi fra loro, il che fa pensare che possano rilevare una serie di ligandi diversi. In secondo luogo, sembra che ogni neurone vomeronasale sia in grado di esprimere soltanto un tipo di recettore. E, da ultimo, i neuroni che esprimono recettori diversi appaiono mescolati fra loro in tutto il neuroepitelio vomeronasale (Figura 32.10).

Le due famiglie di recettori vomeronasali vengono espresse in due zone spazialmente distinte. Tuttavia, al contrario di quanto abbiamo visto a proposito dell'espressione dei recettori degli odoranti, le zone vomeronasali sono rappresentate da due strati paralleli di neuroni che si estendono per tutto il neuroepitelio. È interessante notare che i neuroni dello strato superficiale esprimono notevoli concentrazioni della proteina $G_{\alpha i2}$, mentre quelli dello strato profondo esprimono notevoli quantità della proteina $G_{\alpha o}$, e ciò induce a ritenere che le due famiglie di recettori si possano accoppiare con proteine G diverse. Un interrogativo importante e ancora irrisolto riguarda il tipo di ligandi che vengono identificati dai recettori vomeronasali. Non sappiamo ancora, inoltre, se le due diverse famiglie di recettori trasmettano i propri segnali a zone diverse dell'amigdala e dell'ipotalamo in grado di mediare effetti comportamentali e fisiologici diversi dei feromoni.

L'acuità olfattiva nell'Uomo varia da soggetto a soggetto

Nell'Uomo, l'acuità olfattiva è molto variabile da soggetto a soggetto. La sensibilità individuale può variare di mille volte anche fra individui che non presentano alcuna anormalità rilevabile. Il disturbo olfattivo più comune è l'*anosmia specifica*. I pazienti di anosmia specifica presentano una diminuita sensibilità verso odoranti specifici mentre la sensibilità verso gli altri odoranti appare normale. Alcune anosmie specifiche verso particolari odoranti sono piuttosto comuni; alcune di esse sono presenti nell'1-20% della popolazione. Per esempio, il 12% dei soggetti saggiati nel corso di una ricerca è risultato anosmico per l'odore del muschio. Queste anosmie specifiche si spiegano con l'assenza di recettori specifici.

Altra alterazioni molto più rare, come l'*anosmia totale* (assenza completa di sensibilità olfattiva) o l'*iposmia* (riduzione del senso dell'odorato), sono dovute, in generale, a infezioni dell'albero respiratorio e sono spesso transitorie. L'anosmia cronica o l'iposmia possono dipendere da alterazioni dell'epitelio olfattivo consecutive ad infezioni, a traumi cranici, che interrompono i nervi olfattivi che passano attraverso i fori del piano cribroso che vengono poi ostruiti da tessuto cicatriziale, o da alcune malattie come il morbo di Parkinson. Allucinazioni olfattive o ripugnanza verso gli odori (*cacosmia*) possono insorgere in conseguenza di attacchi epilettici.

Nei vertebrati l'elaborazione delle informazioni chemosensitive comporta l'uso di meccanismi diversi da quelli impiegati dagli invertebrati

I meccanismi della chemosensibilità sono stati estesamente studiati sia nei vertebrati che negli invertebrati. Certe caratteristiche di questi meccanismi, come l'impiego di cellule chemosensibili fornite di ciglia specializzate o di microvilli che entrano a contatto con l'ambiente esterno, sono stati molto ben conservati dall'evoluzione naturale. L'esame dei meccanismi molecolari dei processi di chemotrasduzione impiegati da numerose specie di invertebrati induce a ritenere che per rilevare gli stimoli chemosensitivi queste specie animali facciano uso, analogamente ai vertebrati, di recettori accoppiati a proteine G. Tuttavia, recenti ricerche condotte sul nematode *Caenorhabditis elegans* indicano che i meccanismi impiegati per distinguere le complesse informazioni presenti nell'ambiente esterno sono alquanto diversi da quelli usati dai vertebrati.

Il sistema nervoso di *C. elegans* comprende soltanto 302 neuroni, ciascuno dei quali ha una particolare localizzazione nel corpo dell'animale. Trentadue di questi neuroni sono cellule chemosensibili e posseggono ciglia che si mettono in contatto con il mezzo esterno. *C. elegans* è in grado di distinguere numerose sostanze volatili e non volatili. Eliminando singole cellule con un raggio laser, è stato possibile determinare quali sono le cellule in

 ISBN 88-408-1256-3

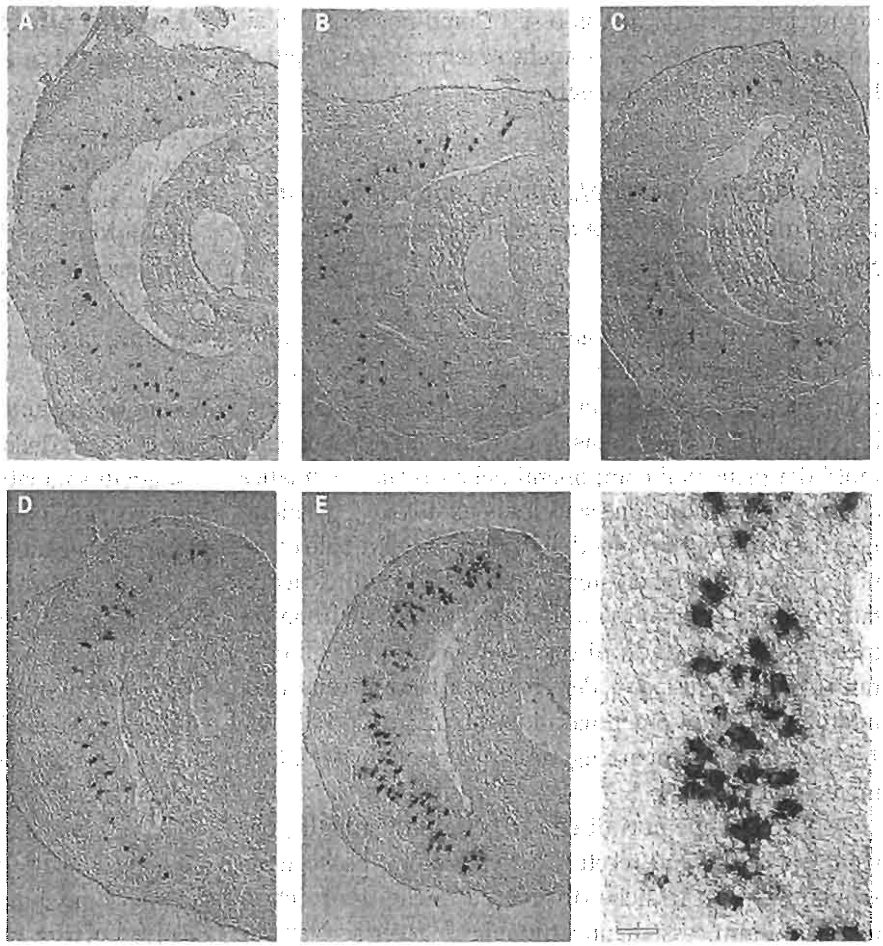


Figura 32.10 Modalità di espressione di probabili recettori dei feromoni nell'organo vomeronasale. Le modalità d'espressione di una famiglia di geni dei recettori dei feromoni è stata studiata, nel Ratto, ibridando, mediante sonde marcate con digossigenina, sezioni istologiche dell'organo vomeronasale. Le sonde erano preparazioni provenienti dai diversi geni dei recettori (A-D) o erano una miscela di sei sonde diverse (E e F). Ogni sonda recettoriale ibridava con una piccola percentuale dei neuroni vomeronasali distribuiti in tutta la regione superiore del neuroepitelio vomeronasale. Con la miscela di sonde, la percentuale dei neuroni che appare ibridata è molto maggiore, il che sta ad indicare che i geni dei diversi recettori vengono espressi in neuroni diversi. Anche se è probabile che i recettori vomeronasali riconoscano i feromoni, non sono state osservate differenze di ibridizzazione fra ratti maschi e femmine (A e B). Scala di calibrazione = 120 μm. (Da Dulac e Axel, 1995.)

grado di rispondere a particolari sostanze. Queste ricerche indicano che le risposte verso sostanze volatili e non volatili sono generalmente mediate da neuroni chemosensitivi diversi. I singoli neuroni rispondono a sostanze diverse, ma ogni neurone è in grado di riconoscere un gruppo di sostanze. Il verme tende ad avvicinarsi a determinate sostanze mentre si allontana da altre e queste risposte di attrazione o di repulsione sono mediate da neuroni chemosensitivi diversi.

Studi di genetica molecolare hanno cominciato a fornire informazioni circa i meccanismi mediante i quali *C. elegans* arriva a distinguere le diverse sostanze. Clonando geni mutati di vermi che non sono in grado di rilevare la presenza di una molecola volatile come il diacetile, è stato identificato il recettore di questa sostanza (Figura 32.11). In realtà, anche se questo recettore non ha alcun rapporto con i recettori olfattivi dei vertebrati, la sua struttura induce a ritenere che anch'esso operi la trasduzione dei segnali interagendo con proteine G. Il recettore del diacetile appartiene a una famiglia di recettori che vengono espressi anche da diversi neuroni chemosensitivi che sono deputati a rilevare sostanze sia volatili che non volatili. Al contrario di quanto accade nel sistema olfattivo dei vertebrati, un unico neurone chemosensitivo di *C. elegans* sembra in grado di esprimere parecchi tipi diversi di questi recettori. Sembra altresì che ogni neurone possa esprimere recettori accoppiati con proteine G appartenenti a famiglie differenti e ciò permetterebbe di prospettare l'ipotesi che ogni neurone sia in grado di impiegare recettori di tipo diverso per rilevare le diverse sostanze presenti nell'ambiente esterno.

Ricerche fisiologiche indicano che un verme in possesso di un solo neurone chemosensitivo è in grado di distinguere parecchie sostanze chimiche. L'espressione di classi diverse di recettori in una sola cellula fa intravedere una possibilità alquanto inconsueta e cioè che la capacità di distinguere molecole differenti possa derivare dall'esistenza di cascate enzimatiche multiple, ciascuna delle quali può essere fonte di segnali e ciascuna delle quali verrebbe attivata da recettori di tipo diverso.

Gli stimoli gustativi vengono identificati dalle cellule gustative del cavo orale

Le cellule gustative sono raccolte nei bottoni gustativi

Le molecole delle quali sentiamo il gusto vengono rilevate da cellule gustative raccolte nei bottoni gustativi localizzati sulla lingua, sul palato, sull'epiglottide, nel faringe e nel terzo superiore dell'esofago. Sulla lingua, i bottoni gustativi sono localizzati soprattutto nelle papille presenti in tutto l'epitelio.

Nella lingua dell'Uomo esistono tre tipi morfologicamente diversi di papille, ciascuno dei quali ha una propria

localizzazione elettiva (Figura 32.12). Nei due terzi anteriori della lingua si possono osservare diverse centinaia di papille di struttura allungata, dette fungiformi. Nel terzo posteriore sono presenti invece le grandi papille circumvallate, ciascuna delle quali è circondata da un solco. I margini posteriori della lingua sono caratterizzati da papille a forma di foglia, dette appunto fogliate, circondate anch'esse da un solco. Le papille fungiformi contengono da uno a cinque bottoni gustativi, mentre ogni papilla circumvallata e fogliata ne contiene diverse centinaia.

In ogni bottone gustativo si possono distinguere morfologicamente quattro tipi cellulari diversi: le cellule basali, le cellule scure, le cellule chiare e le cellule di tipo intermedio (Figura 32.13). Le cellule basali sono cellule piccole e rotondeggianti situate alla base del bottone gustativo e si ritiene che siano cellule staminali dalle quali derivano tutti gli altri tipi cellulari. Le cellule gustative hanno infatti vita breve e vengono rigenerate continuamente. I tre tipi di cellule diverse da quelle basali sembrano rappresentare stadi diversi di differenziazione delle cellule gustative in via di sviluppo. Le cellule chiare dovrebbero rappresentare il prototipo della cellula gustativa matura. Non viene escluso tuttavia che le cellule chiare, scure e di tipo intermedio possano essere, invece, elementi appartenenti a linee cellulari diverse. Tutti questi tipi cellulari vengono ritenuti funzionalmente come cellule gustative; sono elementi bipolari di forma allungata che si estendono dall'apertura del bottone gustativo sulla superficie dell'epitelio fino alla sua base.

Ogni bottone gustativo possiede una piccola apertura situata alla superficie dell'epitelio e detta poro gustativo. Le cento e più cellule gustative di ciascun bottone posseggono microvilli che protrudono nel poro gustativo (Figura 32.13). I microvilli sono la sede della trasduzione sensoriale e costituiscono il solo componente della cellula gustativa in comunicazione con la cavità orale. Al loro polo basale le cellule gustative sono innervate da neuroni sensoriali (fibre afferenti primarie gustative). Sebbene le cellule gustative siano cellule epiteliali non nervose, i loro contatti con le fibre sensoriali hanno le caratteristiche morfologiche delle sinapsi chimiche. Le cellule gustative, inoltre, come i neuroni, sono elettricamente eccitabili e posseggono canali Na^+, K^+ e Ca^{2+} voltaggio-dipendenti in grado di dare origine a potenziali d'azione.

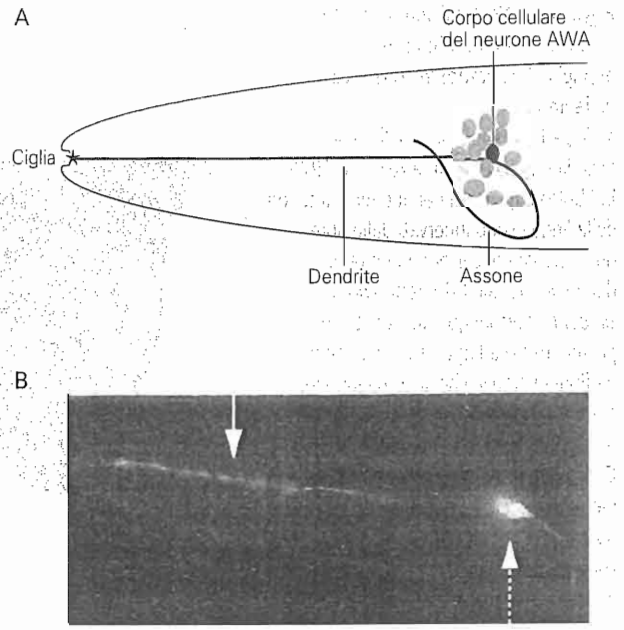


Figura 32.11 Nel nematode *Coenorhabditis elegans* il recettore del diacetile viene espresso in un neurone chemosensitivo specifico. A. Disegno schematico di una veduta laterale dell'estremità anteriore del nematode *C. elegans* che mette in evidenza il corpo cellulare e i processi del neurone chemosensitivo AWA. Il processo dendritico del neurone AWA termina con un gruppo di ciglia esposte alle sostanze presenti nell'ambiente. Il neurone AWA rileva la presenza della sostanza volatile diacetile; gli animali portatori di una mutazione nel gene *odr-10* non sono in grado di riconoscere il diacetile. B. Le modalità di espressione del gene *odr-10* sono state studiate su animali transgenici portatori di un gene di fusione composto da una parte del gene *odr-10* fusa con un gene che codifica una proteina fluorescente (proteina fluorescente in verde). Nella veduta laterale di un animale transgenico, soltanto il neurone AWA appare fluorescente, ad indicare che il gene *odr-10* viene espresso normalmente in questo neurone. Questa osservazione è in buon accordo con la conclusione che il gene *odr-10* codifica il recettore del diacetile. Le frecce indicano il dendrite e il corpo cellulare del neurone AWA. (Da Sengupta e collaboratori, 1996.)

Le quattro qualità del gusto sono mediate da una serie di meccanismi diversi

Il sistema gustativo permette di distinguere quattro qualità fondamentali di stimoli: amaro, salato, aspro e dolce. Il glutammato sodico potrebbe rappresentare una quinta categoria di stimolo alla quale si suol dare il nome di *umami*. I meccanismi molecolari di trasduzione degli stimoli gustativi sono stati studiati con diverse metodiche sperimentali, fra le quali vanno annoverate le tecniche elettrofisiologiche, quelle biochimiche e di biologia molecolare. Tutte queste ricerche hanno dimostrato che ciascun tipo di stimolo gustativo viene trasdotto mediante un meccanismo diverso (Figura 32.14). È stato anche osservato che stimoli di natura diversa possono evocare la medesima sensazione gustativa attraverso meccanismi differenti. Va altresì notato che anche i meccanismi molecolari impiegati dai vertebrati per percepire il gusto di una stessa sostanza possono variare da specie a specie.

In generale, le sostanze gustative entrano in contatto con particolari canali ionici, o con particolari recettori, nella parte apicale della membrana delle cellule gustative. Queste interazioni determinano generalmente la depolarizzazione delle cellule, sia direttamente che mediante l'azione di secondi messaggeri. I potenziali di recettore che ne derivano danno origine a potenziali d'azione nelle cellule gustative che, a loro volta, determinano l'ingresso di Ca^{2+} attraverso canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti e la liberazione di neurotrasmettitori a livello delle sinapsi fra cellule gustative e fibre afferenti. Un meccanismo alternativo può richiedere la liberazione di Ca^{2+} dai depo-

 ISBN 88-408-1256-3

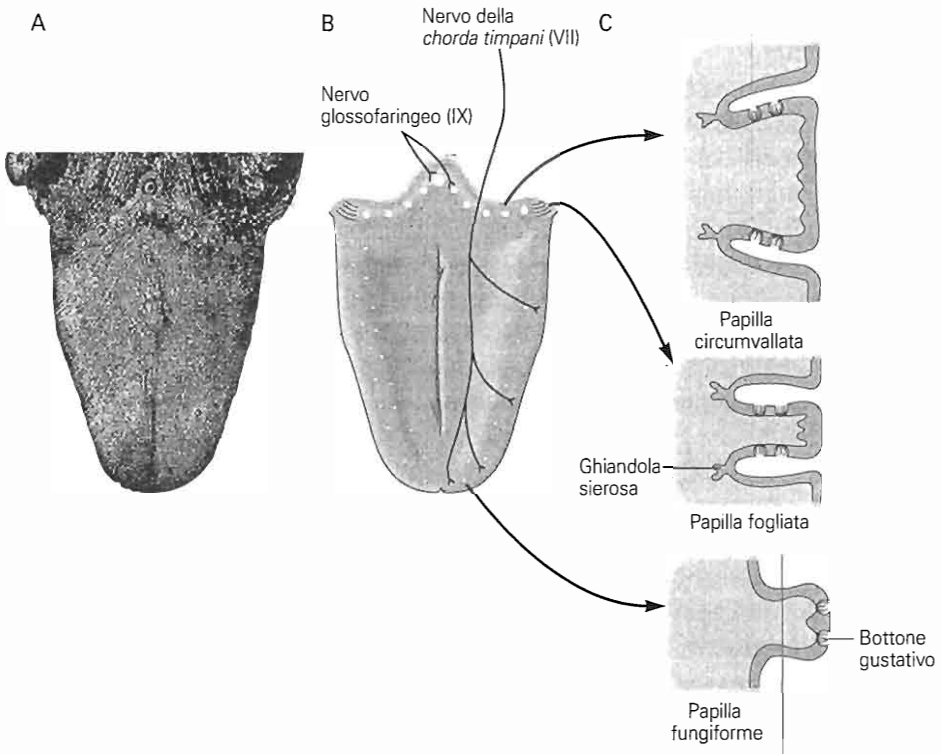


Figura 32.12 Nell'Uomo, i bottoni gustativi sono raccolti in tre tipi di papille localizzate in zone diverse della lingua.
A. Superficie del dorso e della radice della lingua (Da Bloom e Fawcett, 1975.)
B. I bottoni gustativi dei due terzi anteriori della lingua sono innervati dalle fibre gustative che decorrono in un ramo del nervo facciale (VII) detto *chorda timpani*. I bottoni gustativi del terzo posteriore della lingua sono innervati da fibre gustative che si accollano alla branca linguale del nervo glossofaringeo (IX). (Modificata, da Sheperd, 1983.)
C. Sezione trasversale schematica che mette in evidenza i principali tipi di papille gustative. Ciascun tipo è predominante in zone particolari della lingua, come viene indicato dalle frecce che partono da B.

siti intracellulari. Come verrà detto fra poco, il gusto del salato e dell'aspro comportano l'apertura o il blocco di canali ionici da parte di Na^+ (gusto del salato) o di H^+ (gusto dell'aspro), mentre i gusti del dolce e dell'amaro in qualche caso sembrano essere mediati da recettori accoppiati a proteine G specifiche, mentre in altri dipendono da effetti esercitati direttamente su canali ionici.

Dolce

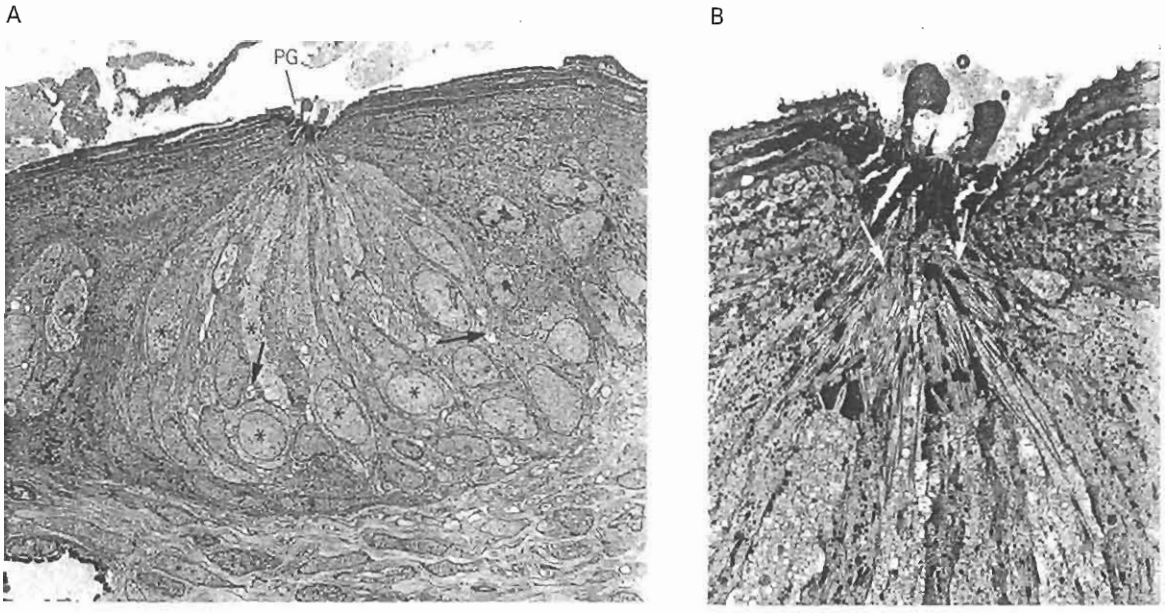
Si pensa che il gusto del dolce sia mediato dal legame di sostanze che noi recepiamo come dolci a recettori specifici presenti sulla membrana apicale delle cellule gustative (Figura 32.14). Per la trasduzione della sensazione del dolce esistono due meccanismi diversi. Nei roditori, uno di questi meccanismi sembra comportare la chiusura, AMPc-dipendente, di canali K^+ situati sulla membrana basolaterale. Poiché questi canali sono normalmente aperti al potenziale di riposo normale, la loro chiusura determina la depolarizzazione della cellula. Secondo tale meccanismo, il legame di una sostanza a recettori per il dolce accoppiati proteine G determina un aumento dell'AMPc intracellulare; l'AMPc attiva una chinasi AMPc-dipendente che, a sua volta, fosforila canali K^+ inattivandoli. Prove dell'esistenza di questa via vengono da ricerche che dimostrano che, nel Topo, le cellule gustative si depolarizzano in risposta alla somministrazione di saccaroso e che tale risposta può venir riprodotta dall'iniezione intracellulare di nucleotidi ciclici o di bloccanti specifici dei canali K^+. Inoltre, il saccaroso può determinare un aumento dose-dipendente di AMPc in bottoni gustativi integri delle papille circonvallate. L'osservazione che aumenti dell'AMPc indotti da sostanze dal gusto dolce necessitano della presenza di GTP rende ancora più probabile l'esistenza di recettori specifici accoppiati a proteine G per le molecole che mediano il senso del dolce.

Nei roditori l'esistenza di un secondo meccanismo per la trasduzione del gusto dolce è suggerita dall'osservazione che alcune sostanze dolcificanti artificiali determinano un aumento di IP_3. Per analogia con quanto è stato osservato in altri tipi di cellule, si ritiene pertanto che alcuni recettori per il dolce trasducano i segnali attraverso l'interazione con una o più proteine G che fanno variare le concentrazioni intracellulari di IP_3 e non di AMPc. È probabile che tali aumenti di IP_3 comportino una liberazione di Ca^{2+} da depositi intracellulari.

Un'ulteriore possibilità è stata prospettata in seguito all'osservazione che topi mutanti per la proteina G gustducina presentano risposte alterate ad alcune sostanze dolci. La gustducina è una sostanza simile alla transducina, che determina l'idrolisi dei nucleotidi ciclici nel sistema visivo. Non è ancora chiaro, a tutt'oggi, quale sia il rispettivo contributo fornito dalla produzione e dalla degradazione dell'AMPc e dal metabolismo dell'IP_3 nei processi di trasduzione del gusto del dolce.

Amaro

Il gusto dell'amaro viene spesso associato alla presenza di prodotti tossici e si ritiene che possa essersi evoluto come mezzo per impedire l'ingestione di queste molecole. Le sensazioni dell'amaro vengono risvegliate da molte sostanze, fra le quali i cationi divalenti, gli alcaloidi, alcuni aminoacidi e il denatonio, che è il più amaro dei composti conosciuti. L'eterogeneità di queste sostanze che noi percepiamo come amare e il fatto che alcune di esse sono permeabili attraverso le membrane (p. es., la chinina) mentre altre non lo sono (p. es., il denatonio) spingo-



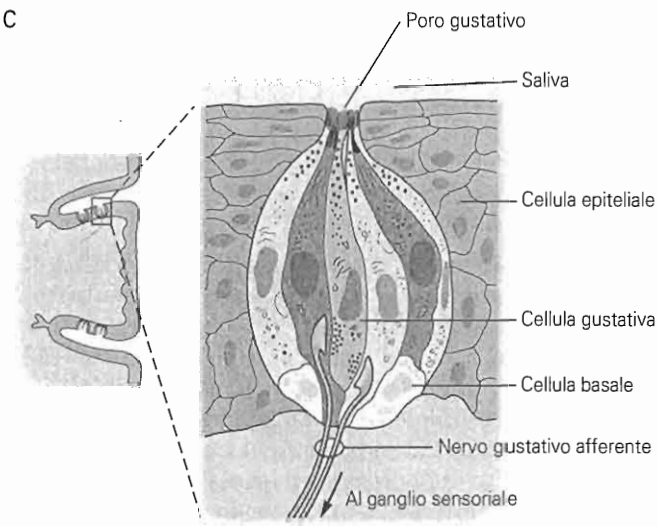


Figura 32.13 Ogni bottone gustativo contiene numerose cellule gustative.

A, B. Microfotografie, eseguite con il microscopio elettronico di trasmissione, di sezioni longitudinali di un bottone gustativo di una papilla fogliata che mettono in evidenza alcuni microvilli (frecce in B) che sporgono nel poro gustativo (PG). Si possono anche osservare i nuclei ed i processi apicali delle cellule gustative (asterischi in A). Le fibre nervose afferenti sono indicate dalle frecce in A. Ingrandimento, circa 860 X. (A, da Royer e Kinnamon, 1991; B, per concessione di Royer e Kinnamon.)

C. Ogni bottone gustativo contiene approssimativamente 50-150 cellule gustative che si estendono dalla base del bottone fino al poro gustativo, dove i microvilli apicali entrano in contatto con le sostanze disciolte nella saliva e nel muco del poro gustativo. L'accesso delle sostanze gustative alle regioni basolaterali di queste cellule viene impedito dalla presenza di giunzioni strette fra una cellula gustativa e l'altra. Le cellule gustative hanno vita breve e vengono rimpiazzate dalle cellule staminali situate alla base del bottone gustativo. È possibile che i tre tipi cellulari presenti nei bottoni gustativi (cellule chiare, cellule scure e cellule di tipo intermedio) rappresentino diversi stadi di differenziazione delle cellule gustative o che appartengano a linee cellulari diverse. Gli stimoli gustativi vengono rilevati all'estremità apicale delle cellule gustative e determinano l'insorgenza di potenziali d'azione e la liberazione di un neurotrasmettitore a livello delle sinapsi che si stabiliscono fra la base delle cellule gustative e le fibre gustative che trasmettono i segnali afferenti al sistema nervoso centrale.

no a pensare che il gusto dell'amaro possa venir trasdotto da più di un meccanismo. Le prove sperimentali raccolte fin ora sono in favore di questa idea.

È possibile che la trasduzione di molte sostanze amare dipenda dal loro legame con recettori di membrana accoppiati a proteine G (Figura 32.14). Infatti, se si mettono in evidenza le cellule gustative mediante coloranti sensibili alla concentrazione dei Ca^{2+} intracellulari, si osserva che dopo esposizione a sostanze come il denatonio tali concentrazioni tendono a variare. È stato inoltre dimostrato che il denatonio ed altre sostanze che fungono da stimoli amari determinano un aumento dell'IP_3 intracellulare e la liberazione di Ca^{2+} dai depositi intracellulari (Figura 32.15). Come è stato osservato in molti altri tipi di cellule, queste variazioni sono tipicamente legate all'attività dei recettori accoppiati a proteine G.

Alcuni recettori delle molecole amare, analogamente ad alcune sostanze dolci, sono accoppiate ad una proteina G specifica delle cellule gustative come la gustducina. Come abbiamo già osservato, la gustducina ha notevoli analogie con la transducina, che è la proteina G presente nei fotorecettori la cui subunità α stimola la fosfodiesterasi del GMPc in risposta agli stimoli visivi. Recenti ricerche inducono a ritenere che anche la gustducina stimoli una fosfodiesterasi delle cellule gustative in grado di ridurre le concentrazioni intracellulari sia di AMPc che di GMPc. I topi nei quali il gene della gustducina è stato eliminato hanno una ridotta capacità di percepire correttamente alcune sostanze amare e taluni composti dolci.

Alcune molecole amare che sono permeabili attraverso le membrane possono venir percepite mediante meccanismi che non comportano l'intervento di proteine G (v. Figura 32.14). Per esempio, la chinina è in grado di bloccare i canali K^+ apicali. Questo meccanismo potrebbe fornire la spiegazione del perché numerose molecole che agiscono come bloccanti dei canali K^+ vengono percepite come amare.

 ISBN 88-408-1256-3

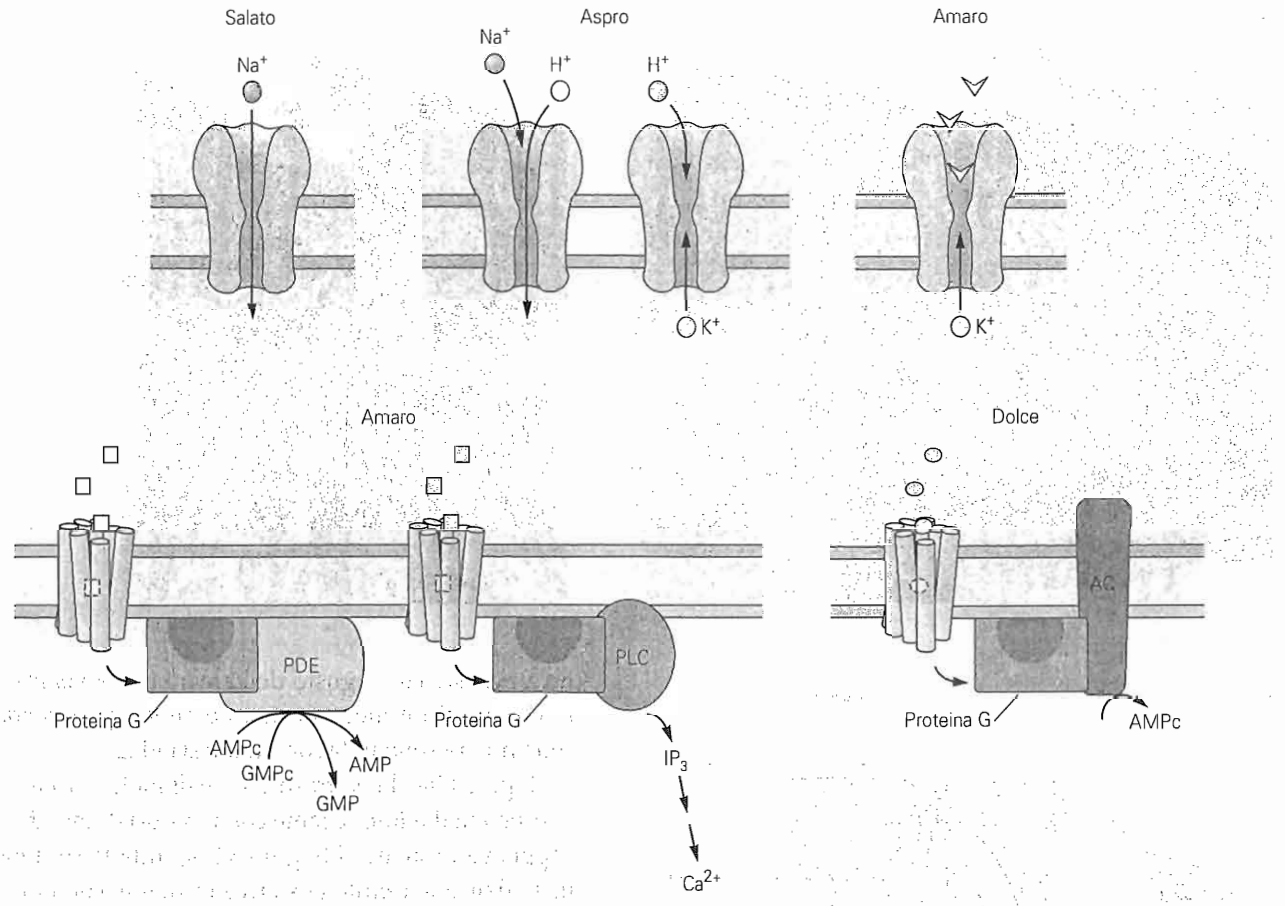


Figura 32.14 I quattro stimoli gustativi fondamentali vengono trasdotti in segnali elettrici mediante meccanismi diversi.
Salato. Il gusto del salato è mediato dall'ingresso di Na^+ attraverso i canali Na^+ sensibili all'amiloride. Aspro. Il gusto aspro può nascere o dal passaggio di H^+ attraverso i canali Na^+ sensibili all'amiloride o dal blocco di canali K^+ apicali che sono normalmente aperti al potenziale di riposo. Amaro. Almeno una delle sostanze amare, la chinina, depolarizza le cellule gustative bloccando i canali K^+ apicali; si ritiene, tuttavia, che la maggior parte delle sostanze amare si leghino a recettori accoppiati a proteine G. Conosciamo almeno due diverse vie di trasduzione del sapore amaro che comportano l'intervento di proteine G. Nella prima di queste vie la proteina G stimola la fosfolipasi C (PLC) facendo aumentare la concentrazione di inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) che, a sua volta, determina liberazione di Ca^{2+} da depositi intracellulari. Nella seconda via, la proteina G gustducina attiva una fosfodiesterasi (PDE), che è in grado di ridurre i livelli intracellulari sia di AMPc che di GMPc. Dolce. Si pensa che anche alcune sostanze dolci si leghino a recettori accoppiati alla gustducina o ad una proteina G che stimola la produzione di IP_3. Altri recettori per il dolce, tuttavia, possono accoppiarsi a una proteina G che interagisce con l'adenilil-ciclasi, facendo aumentare l'AMPc, che a sua volta determina la fosforilazione dei canali K^+ tramite la protein-chinasi A.

Salato

Gli stimoli salati, come le soluzioni di NaCl, vengono trasdotte, almeno in parte, dalla diffusione di Na^+, secondo gradiente elettrochimico, attraverso i canali Na^+ sensibili all'amiloride e dalla conseguente modificazione del potenziale di membrana delle cellule gustative (v. Figura 32.14). In tale senso parlano alcune osservazioni che hanno dimostrato come l'amiloride, nell'Uomo, sia in grado di interferire con la capacità di percezione dei sali di Na^+ e di bloccare la risposta delle fibre della *chorda timpani* all'applicazione di NaCl sulla superficie della lingua. Analogamente, anche la trasduzione dei sali di K^+ potrebbe comportare l'ingresso di questi ioni attraverso i canali K^+ apicali. Le differenze che si osservano nella capacità di percepire il gusto dei diversi sali di Na^+ potrebbero anche dipendere dalla diversa permeabilità dei rispettivi anioni attraverso le giunzioni strette e dalla conseguente diversa capacità di interessare i canali ionici localizzati a livello delle membrane basolaterali delle cellule gustative.

Aspro

La trasduzione delle sostanze che vengono recepite come aspre sembra comportare il passaggio di protoni attraverso i canali ionici apicali o il loro blocco, sempre da parte di protoni. Nel *Necturus maculosus* il gusto dell'aspro è mediato da un blocco dei canali K^+ apicali da parte di H^+ (Figure 32.14 e 32.16). Poiché, in generale, i canali K^+ sono aperti al potenziale di riposo, il loro blocco determina la depolarizzazione della membrana. Nel Criceto, sembra essere in atto un meccanismo diverso. In questa specie animale, il gusto aspro è dovuto ad un ingresso di H^+ attraverso canali Na^+ sensibili all'amiloride (v. Figura 32.14). Si ritiene che questi canali divengano permeabili agli H^+ quando la concentrazione degli Na^+ nella saliva è bassa; se la concentrazione degli Na^+ diviene elevata, i protoni bloccano l'ingresso degli Na^+ attraverso questi canali ed inibiscono pertanto la risposta verso le soluzioni di NaCl. Coerentemente con questa ipotesi, nell'Uomo, gli acidi riducono l'intensità della percezione del salato.

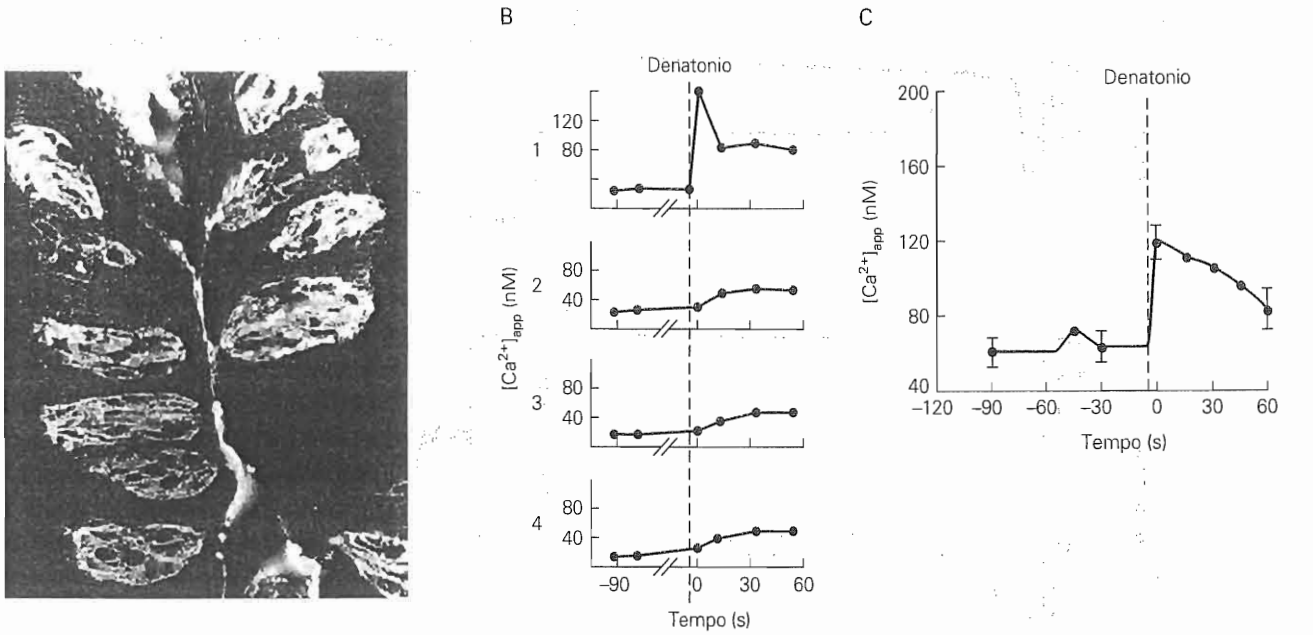


Figura 32.15 Risposta di singole cellule gustative a sostanze amare. (Da Akabas e collaboratori, 1988.)
A. Bottoni gustativi di una papilla circumvallata della lingua del Ratto marcati con un anticorpo monoclonale. Nei bottoni che circondano la parete della papilla le cellule gustative sono riunite in gruppi.
B. Aumento della concentrazione intracellulare dei Ca^{2+} in una cellula gustativa nel corso della risposta a una sostanza amara come il cloruro di denatonio (1). In tre cellule adiacenti che non rispondono a questa sostanza (2, 3, 4) non si osserva alcuna variazione della concentrazione intracellulare di Ca^{2+}. La concentrazione intracellulare di Ca^{2+} è stata valutata mediante il Fura 2 che è un colorante sensibile ai Ca^{2+}.
C. L'aumento intracellulare della concentrazione di Ca^{2+} è dovuto alla sua liberazione dai depositi intracellulari. Infatti, anche immergendo cellule gustative isolate in un mezzo di coltura privo di Ca^{2+}, il denatonio rimane uno stimolo efficace.

Umami

Sono in molti oggi a ritenere che il gusto del glutammato monosodico rappresenti una quinta categoria gustativa, detta umami. Il gusto umami verrebbe trasdotto da un particolare tipo di recettore metabotropico del glutammato che viene anche espresso in alcune regioni cerebrali.

È dunque chiaro che esistono numerosi meccanismi in grado di trasdurre gli stimoli sensoriali che insorgono nelle cellule gustative. Questi meccanismi possono venir ricondotti a due principali categorie: i meccanismi che richiedono l'intervento di recettori specifici di membrana e di secondi messaggeri e quelli che comportano il passaggio diretto delle diverse sostanze attraverso i canali ionici o il blocco dei canali stessi. Le proteine presenti nella saliva possono fornire ulteriori contributi all'insorgenza delle sensazioni gustative o perché si legano con le sostanze stimolanti e provvedono a rilasciarle in corrispondenza delle cellule gustative o, alternativamente, in quanto provvedono a smaltire le sostanze stimolanti stesse.

Le informazioni gustative sono trasmesse alla corteccia attraverso il talamo

Esistono prove sperimentali che tendono a dimostrare che le diverse cellule gustative rispondono in modo differente ai singoli stimoli gustativi. Non è noto, tuttavia, se ciascuna cellula risponda a una sola sostanza gustativa o a una combinazione di sostanze. Ogni cellula gustativa è innervata alla base da branche periferiche delle fibre afferenti primarie gustative (v. Figura 32.13C). Ciascuna fibra sensoriale si ramifica ripetutamente e va ad innervare numerosi bottoni gustativi e, in ogni bottone, parecchie cellule gustative. Pertanto, l'attività elettrica che viene registrata dalle singole fibre sensoriali riflette le informazioni che provengono da numerose cellule gustative. Come abbiamo già detto, la liberazione di neurotrasmettitore da parte delle cellule gustative sulle fibre sensoriali determina l'insorgenza di potenziali d'azione nelle fibre stesse e la trasmissione dei relativi segnali al sistema nervoso centrale.

I bottoni gustativi dei due terzi anteriori della lingua (i bottoni delle papille fungiformi) sono innervati da neuroni sensoriali del ganglio genicolato la cui branca periferica si immette nella *chorda timpani*, che è un ramo del nervo facciale (VII nervo cranico) (Figure 32.12 e 32.17). I bottoni gustativi del terzo posteriore della lingua sono innervati dai neuroni sensitivi del ganglio petroso, le cui branche periferiche si accollano al ramo linguale del nervo glossofaringeo (IX nervo cranico). I bottoni gustativi del palato sono innervati dal nervo gran petroso superficiale, che è un ramo del VII nervo cranico, mentre quelli localizzati sull'epiglottide e nell'esofago ricevono l'innervazione dalla branca laringea superiore del X nervo cranico. Alcuni di questi nervi contengono anche afferenze somatosensitive che innervano la superficie della lingua circostante ai bottoni gustativi.

 ISBN 88-408-1256-3

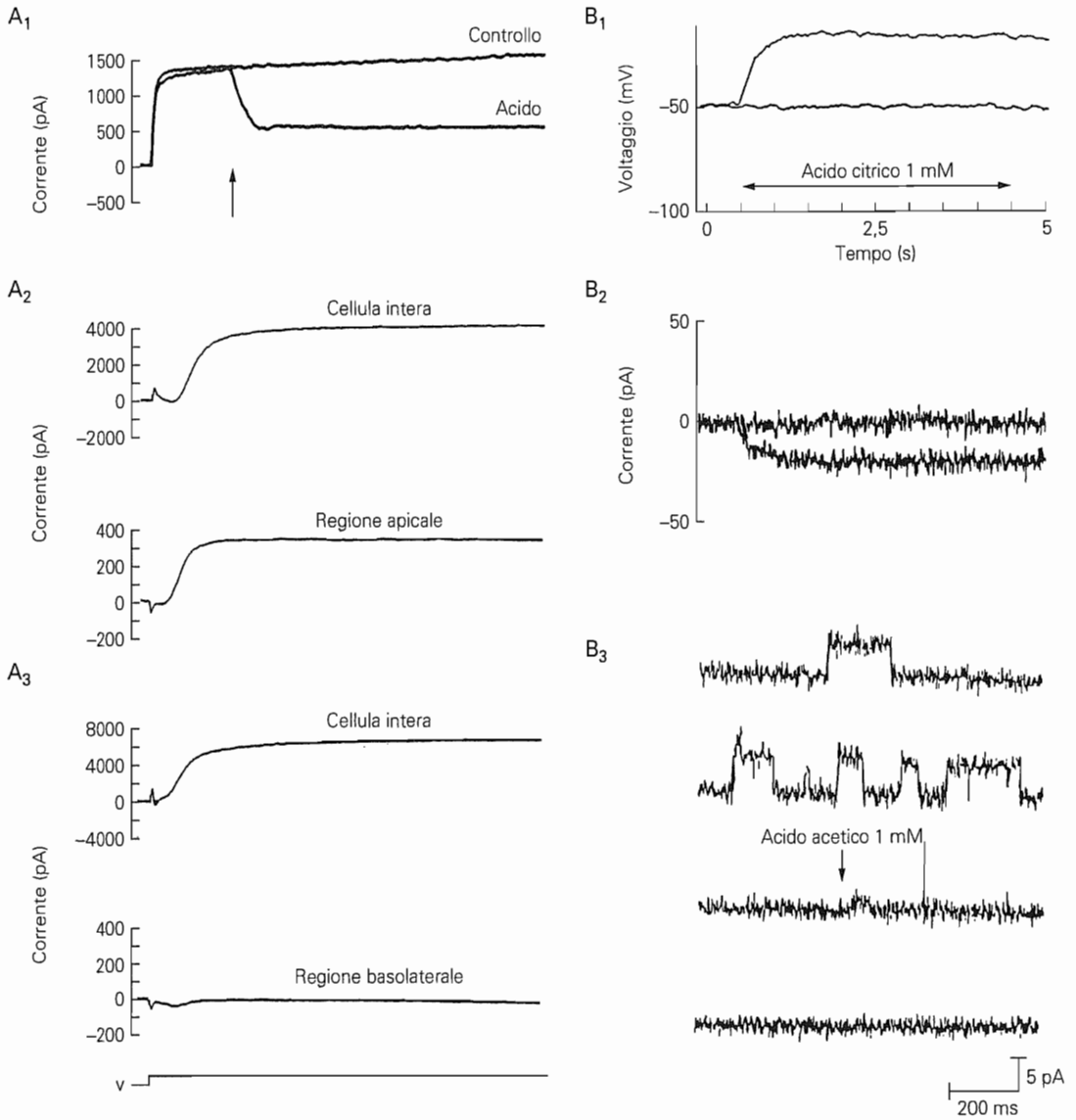


Figura 32.16 La trasduzione dei segnali evocati da sostanze aspre può dipendere dal blocco dei canali apicali K^+.
A. Registrazioni ottenute da cellule gustative isolate di *Necturus maculosus*. 1. L'applicazione focale di acido citrico alla cellula gustativa riduce la corrente totale K^+ registrata in un esperimento di *patch-clamp* nella configurazione *whole-cell*. 2-3. Circa il 10% della corrente K^+ totale viene registrata in corrispondenza della regione apicale della cellula (2) e meno dello 0,5% nella regione basolaterale (3). La corrente di potassio veniva registrata in risposta a una depolarizzazione di 20 mV a partire da un potenziale di −100 mV. (Da Kinnamon e collaboratori, 1988.)
B. Risposte di cellule gustative isolate e di tratti isolati di membrana di Salamandra alla stimolazione mediante acidi. 1. L'acido citrico evoca una depolarizzazione lenta della cellula gustativa, che si accompagnava ad un aumento della resistenza della membrana (non illustrato in figura). 2. In condizioni di blocco del voltaggio la risposta evocata dall'acido era rappresentata da una corrente entrante, che persisteva nel tempo. 3. Una registrazione prolungata da singoli canali K^+ in tratti isolati di membrana di una cellula gustativa nella configurazione *outside-out* permetteva di osservare che i canali venivano bloccati rapidamente (e reversibilmente) dall'acido acetico. (Da Teeter e collaboratori, 1989.)

Le fibre sensoriali che ricevono afferenze dalle cellule gustative e decorrono nei nervi cranici VII, IX e X si immettono a livello bulbare nel tratto solitario (Figura 32.17) e stabiliscono contatti sinaptici con una sottile colonna di neuroni situati nell'area gustativa della parte laterale e rostrale del nucleo del tratto solitario.

I neuroni di questa area gustativa proiettano al talamo, dove vanno a terminare nella zona a piccole cellule (parvicellulare) del nucleo ventrale posteromediale. In quest'area, le cellule connesse con la funzione gustativa formano aggregati distinti da quelli dei neuroni interessati alle altre modalità sensitive della lingua.

I neuroni della regione parvicellulare del talamo che ricevono afferenze gustative proiettano a neuroni localizzati lungo il margine che separa la parte anteriore dell'insula dall'opercolo frontale nella corteccia ipsilaterale (Figura 32.17). Questa regione è posta rostralmente alla rappresentazione somatosensitiva (relativa, cioè, al tatto, al dolore e al caldo e al freddo) della lingua. Si ritiene che da queste proiezioni prendano origine le percezioni consce e discriminative degli stimoli gustativi.

Si pensava un tempo che le cellule gustative che rispondono a ciascuna delle quattro qualità principali del gusto fossero esclusivamente localizzate in diverse zone

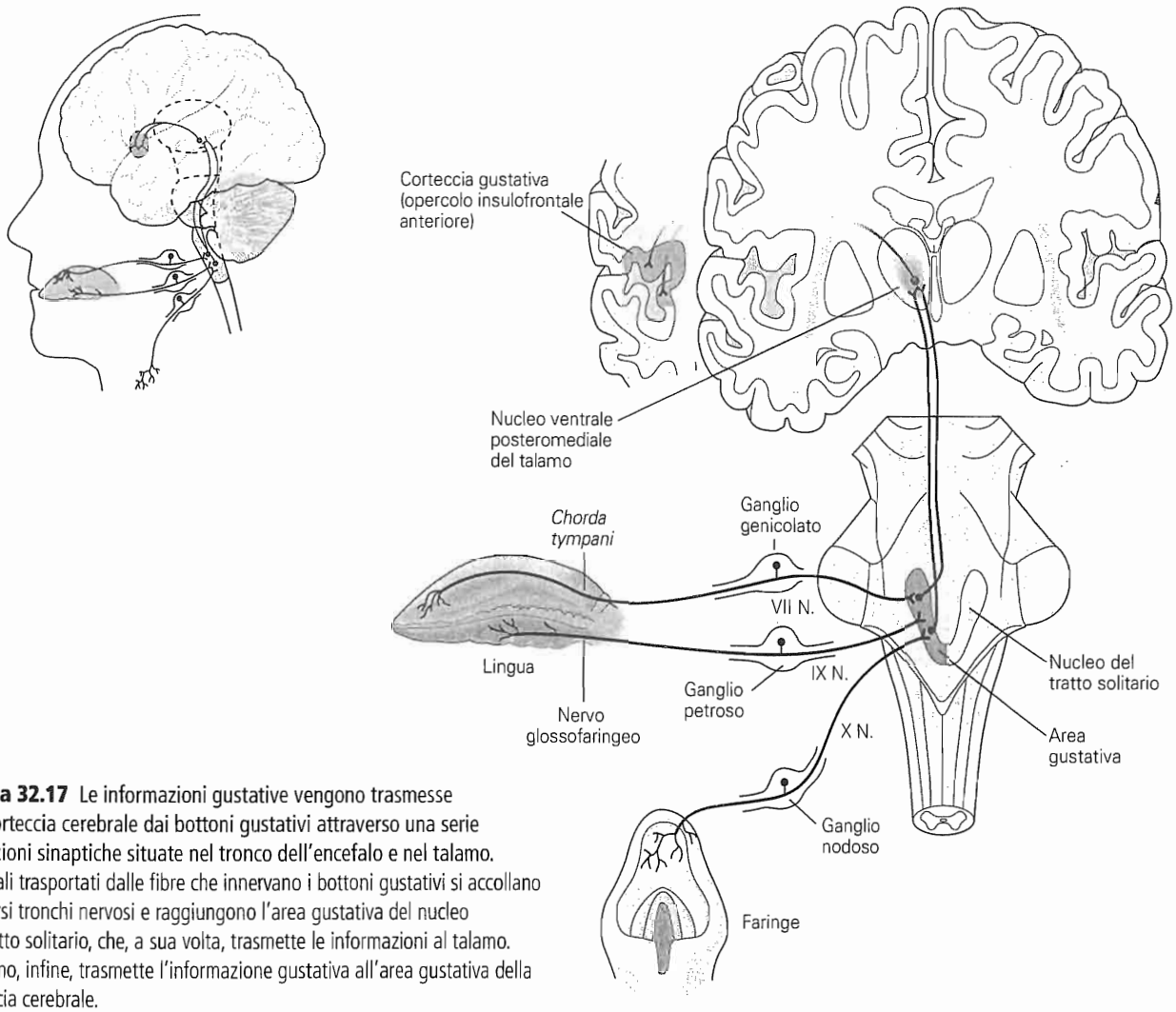


Figura 32.17 Le informazioni gustative vengono trasmesse alla corteccia cerebrale dai bottoni gustativi attraverso una serie di stazioni sinaptiche situate nel tronco dell'encefalo e nel talamo. I segnali trasportati dalle fibre che innervano i bottoni gustativi si accollano a diversi tronchi nervosi e raggiungono l'area gustativa del nucleo del tratto solitario, che, a sua volta, trasmette le informazioni al talamo. Il talamo, infine, trasmette l'informazione gustativa all'area gustativa della corteccia cerebrale.

della lingua. In realtà le cose non stanno così; bottoni gustativi che rispondono al gusto del dolce, del salato, dell'amaro e dell'aspro sono presenti dappertutto sulla lingua. Tuttavia, l'informazione che deriva dalle diverse zone della lingua diviene spazialmente segregata a livello del nucleo del tratto solitario, del talamo e della corteccia.

Le diverse sensazioni gustative dipendono da variazioni del tipo di attività presente nella popolazione delle fibre afferenti

Sorge la domanda di quale sia il meccanismo mediante il quale il sistema gustativo riesce a distinguere un gusto dall'altro. Un primo chiarimento su questo problema è stato ottenuto dalle ricerche sull'attività di singole fibre gustative stimolate mediante gusti diversi. Si è potuto osservare che ciascuna fibra risponde in maniera ottimale ad uno degli stimoli ma è sensibile, in misura diversa, anche ad altri tipi di stimoli. Per esempio, una fibra che risponde molto attivamente al sapore del salato può rispondere anche al sapore acido (aspro), mentre una fibra che dà la propria miglior risposta al sapore acido potrebbe rispondere anche a stimoli del senso dell'amaro (Figura 32.18).

Tutto ciò implica che ciascuna fibra riceve segnali da una popolazione di cellule gustative ciascuna delle quali possiede una propria specificità di risposta. Di conseguenza, è probabile che i diversi gusti vengano codificati dal differente tipo di scarica dell'intera popolazione di fibre o da quello, diverso, anche se parzialmente sovrapposto, dei singoli tipi di fibre. Sotto questo aspetto la codificazione del gusto sarebbe analoga a quella presente in altri sistemi sensoriali, compresi il sistema uditivo e visivo, nei quali gli ultimi stadi di elaborazione dell'informazione sensoriale comportano il confronto dell'attività di diverse cellule che rispondono, preferenzialmente ma non esclusivamente, a certe caratteristiche degli stimoli sensoriali.

Le sensazioni dei diversi sapori sono il risultato di particolari combinazioni di afferenze gustative, olfattive e somatosensitive

Molto di ciò che noi attribuiamo agli aromi del cibo proviene, in realtà, da informazioni che nascono nel sistema olfattivo. Le molecole volatili che si liberano dai cibi e dalle bevande vengono spinte dalla lingua, dalle guance

 ISBN 88-408-1256-3

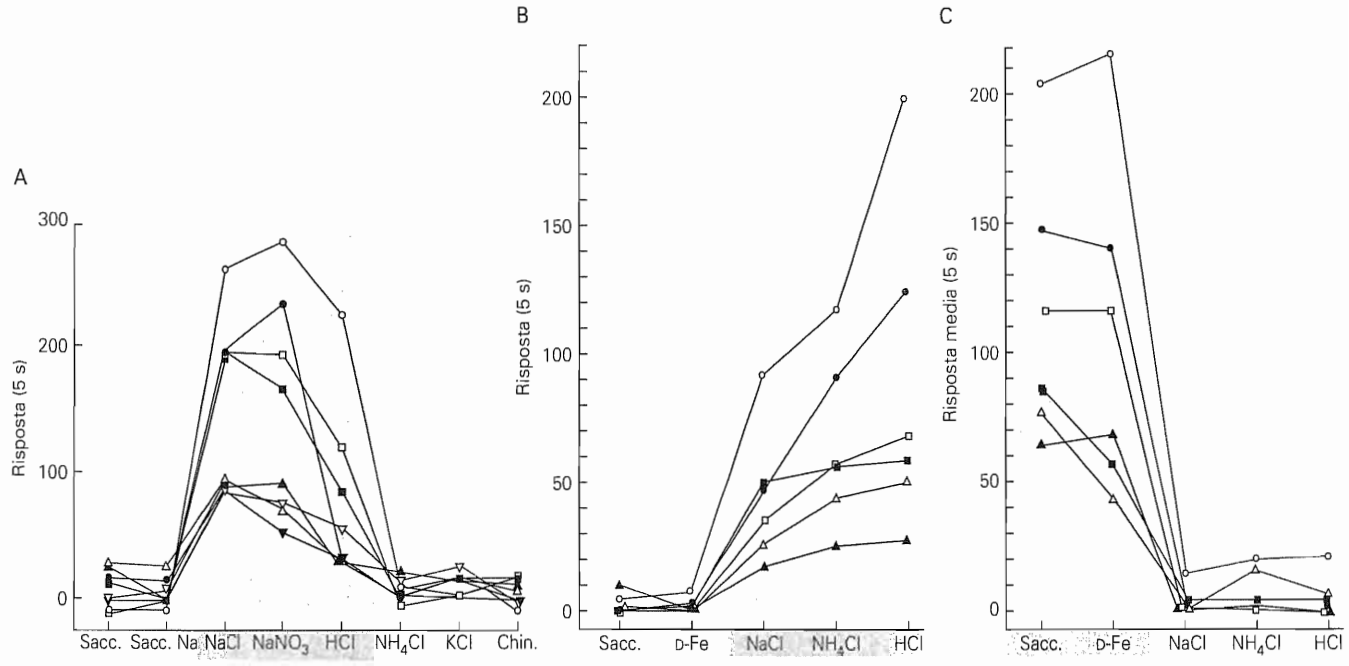


Figura 32.18 Tipi di risposta delle fibre della *chorda timpani* del Criceto. (Da Frank, 1985.)
A. Tipi di risposta di otto fibre che rispondevano più energicamente a due soluzioni di sali sodici che all'HCl. (Sacc = saccaroso; Sacch. Na = saccarato di sodio; NaCl = cloruro di sodio; $NaNO_3$ = nitrato di sodio; HCl = acido cloridrico; NH_4Cl = cloruro di ammonio; KCl = cloruro di potassio; Chin = chinina).
B. Tipi di risposte di sei fibre che rispondevano all'HCl, all'NaCl, e all'NH_4Cl. (D-FE = D-fenilalanina).
C. Tipi di risposta di sei fibre che rispondevano in modo piuttosto specifico al saccaroso e alla D-fenilalanina, che sono entrambe sostanze dolci.

e dai movimenti del faringe che si accompagnano alla masticazione e alla deglutizione verso il retro della cavità nasale. Tuttavia sebbene il contributo al senso del gusto che viene fornito dall'epitelio olfattivo della cavità nasale sia molto importante, noi percepiamo il gusto stesso come qualche cosa che proviene dalla bocca e non dal naso. Si pensa che parte di questo senso di localizzazione sia dovuto al sistema somatosensitivo e che la coincidenza fra la stimolazione somatosensitiva della superficie della lingua ed il passaggio degli odoranti nella parte posteriore della cavità nasale faccia sì che gli odoranti vengano percepiti come aromi boccali.

Anche la sensazione gustativa vera e propria contiene una componente somatosensitiva. Questa componente comprende le informazioni sulla consistenza dei cibi nonché le sensazioni prodotte dai cibi piccanti, da sostanze come la menta o da bevande frizzanti che liberano anidride carbonica.

Una visione d'insieme

I sensi dell'olfatto e del gusto ci danno il mezzo di identificare le molecole volatili presenti nell'ambiente ed i componenti volatili e non volatili dei cibi. Il piano generale e le proprietà funzionali di questi sistemi sono stati ben conservati dall'evoluzione naturale dei vertebrati. Oltre a fornire i mezzi per distinguere le sostanze utili da quelle potenzialmente dannose prima di inghiottirle, in molte specie animali questi sensi specifici assumono grande importanza nelle relazioni predatori-prede e nella regolazione delle relazioni sociali che hanno una fondamentale importanza nella procreazione e nell'allevamento della prole.

Nel sistema olfattivo, gli stimoli chimici vengono rilevati dai neuroni sensoriali olfattivi che trasmettono i segnali raccolti al bulbo olfattivo. Dal bulbo olfattivo le informazioni vengono ritrasmesse, tramite la corteccia olfattiva, a numerose regioni cerebrali, che provvedono sia alla discriminazione conscia degli odori che agli effetti emozionali e comportamentali che ne derivano. La rilevazione dei diversi odoranti viene effettuata da più di 1000 tipi diversi di recettori olfattivi specifici. I neuroni sensoriali olfattivi presenti nelle cavità nasali sono diversi milioni. Ogni recettore viene espresso da parecchie migliaia di neuroni e ciascuno di questi neuroni è in grado di esprimere un solo tipo di recettore.

I neuroni che esprimono lo stesso tipo di recettore olfattivo sono localizzati in zone particolari dell'epitelio nasale, dove sono tuttavia frammisti a neuroni che esprimono altri tipi di recettori. Nel bulbo olfattivo gli assoni dei neuroni olfattivi convergono su un numero limitato di glomeruli situati in punti distinti. Si ritiene che il bulbo olfattivo contenga una mappa sensoriale ben organizzata nella quale le informazioni che provengono dai diversi odoranti viene focalizzata in corrispondenza di glomeruli diversi. Ogni odorante può venir identificato da diversi recettori e ciascun recettore può, a sua volta, riconoscere odoranti diversi. È probabile pertanto che l'identità di un odorante particolare non venga codificata da

un solo glomerulo, specifico per quell'odorante in particolare, ma da un gruppo ben circoscritto di glomeruli, ciascuno dei quali serve come uno degli elementi che compongono il codice complesso deputato al riconoscimento di un gruppo di sostanze odoranti. L'informazione olfattiva viene analizzata e resa più fine da circuiti locali interni al bulbo olfattivo, prima di venir trasmessa alla corteccia olfattiva. Non sono ancora noti i meccanismi con cui viene codificata l'informazione olfattiva nella corteccia.

Gli stimoli gustativi vengono rilevati nel cavo orale da cellule gustative, che sono elementi epiteliali specializzati che si raccolgono in particolari strutture dette bottoni gustativi. Le cellule gustative sono innervate da fibre sensoriali che trasmettono i loro segnali alla regione gustativa del nucleo del tratto solitario. Da qui, l'informazione gustativa viene trasmessa alla corteccia (attraverso una stazione talamica). Le cellule gustative sono in grado di identificare quattro qualità gustative fondamentali: amaro, dolce, salato e aspro. Il dolce ed alcune sostanze amare vengono identificati da recettori accoppiati a proteine G specifiche, presenti nelle cellule gustative, mentre altre molecole amare sono in grado di stimolare direttamente le cellule gustative mediante interazioni dirette con i canali ionici. L'identificazione del senso del salato consegue all'ingresso di ioni Na^+ attraverso canali Na^+ specifici, mentre il senso dell'aspro può dipendere sia dall'ingresso di protoni attraverso i canali Na^+ che dal blocco dei canali K^+ apicali da parte dei protoni.

L'identificazione delle sostanze gustative si traduce nell'insorgenza di potenziali di recettore e nella conseguente liberazione di neurotrasmettitore a livello delle sinapsi formate dalle cellule gustative con le fibre sensoriali. Ogni fibra sensoriale prende contatto con diverse cellule gustative e ogni cellula gustativa stabilisce a sua volta sinapsi con numerose fibre sensoriali. Ogni fibra sensoriale trasporta l'informazione che proviene da una varietà di stimoli gustativi ma, in generale, uno degli stimoli appare prevalente. Pertanto l'identità degli stimoli del gusto sembra essere codificata dal particolare tipo di afferenze che provengono da molte fibre diverse e che forniscono le singole componenti dei diversi stimoli gustativi. La vasta gamma di aromi che ciascuno di noi è in grado di riconoscere deriva da una combinazione di componenti gustative, olfattive e somatosensitive.

Linda B. Buck

LETTURE SCELTE

Axel R. 1995. The molecular logic of smell. Sci Am 273:154–159.

Bartoshuk LM, Beauchamp GK. 1994. Chemical senses. Annu Rev Psychol 45:419–449.

Breer H, Boekhoff I, Krieger J, Raming K, Strotmann J, Tareilus E. 1992. Molecular mechanisms of olfactory signal transduction. In: DP Corey, SD Roper (eds). *Society of General Physiologists Series*, 47:93–108. New York: Rockefeller Univ. Press.

Buck LB. 1995. Unraveling chemosensory diversity. Cell 83:349–352.

Buck LB. 1996. Information coding in the vertebrate olfactory system. Annu Rev Neurosci 19:517–544.

Firestein S. 1992. Electrical signals in olfactory transduction. Curr Opin Neurobiol 2:444–448.

Gilbertson TA. 1993. The physiology of vertebrate taste reception. Curr Opin Neurobiol 3:532–539.

Kauer JS. 1987. Coding in the olfactory system. In: TE Finger, WL Silver (eds). *Neurobiology of Taste and Smell*, pp. 205–231. New York: Wiley.

Kauer JS, Cinelli AR. 1993. Are there structural and functional modules in the vertebrate olfactory bulb? Microsc Res Tech 24:157–167.

Margolskee RF. 1993. The biochemistry and molecular biology of taste transduction. Curr Opin Neurobiol 3:526–531.

Pfaff DW, ed. 1985. *Taste, Olfaction, and the Central Nervous System*. New York: Rockefeller Univ. Press.

Reed RR. 1992. Signaling pathways in odorant detection. Neuron 8:205–209.

Roper SD. 1989. The cell biology of vertebrate taste receptors. Annu Rev Neurosci 12:329–353.

Schiffmann SS. 1983. Taste and smell in disease. N Engl J Med 308:1337–1343.

Scott JW, Wellis DP, Riggott MJ, Buonviso N. 1993. Functional organization of the main olfactory bulb. Microsc Res Tech 24:142–156.

Shepherd GM. 1994. Discrimination of molecular signals by the olfactory receptor neuron. Neuron 13:771–790.

Shepherd GM, Greer CA. 1990. Olfactory bulb. In: GM Shepherd (ed). *The Synaptic Organization of the Brain*, 3rd ed., pp. 133–169. New York: Oxford Univ. Press.

Sullivan SL, Ressler KJ, Buck LB. 1995. Spatial patterning and information coding in the olfactory system. Curr Opin Genet Dev 5:516–523.

BIBLIOGRAFIA

Akabas MH, Dodd J, Al-Awqati Q. 1988. A bitter substance induces a rise in intracellular calcium in a subpopulation of rat taste cells. Science 242:1047–1050.

Amoore JE. 1977. Specific anosmia and the concept of primary odors. Chem Senses Flavor 2:267–281.

Avenet P, Hoffman F, Lindemann B. 1988. Transduction in taste receptor cells requires cAMP-dependent protein kinase. Nature 331:351–354.

Bakalyar HA, Reed RR. 1990. Identification of a specialized adenylyl cyclase that may mediate odorant detection. Science 250:1403–1406.

Behe P, DeSimone JA, Avenet P, Lindemann B. 1990. Membrane currents in taste cells of the rat fungiform papilla: evidence for two types of Ca^{2+} currents and inhibition of K^+ currents by saccharin. J Gen Physiol 96:1061–1084.

Berghard A, Buck LB. 1996. Sensory transduction in vomeronasal neurons: evidence for Gαo, Gαi2, and adenylyl cyclase II as major components of a pheromone signaling cascade. J Neurosci 16:909–918.

Berghard A, Buck LB, Liman ER. 1996. Evidence for distinct

 ISBN 88-408-1256-3

signaling mechanisms in two mammalian olfactory sense organs. Proc Natl Acad Sci U S A 93:2365–2369.

Bloom W, Fawcett DW. 1975. *A Textbook of Histology*, 10th ed, pp. 392–410. Philadelphia: Saunders.

Bruch RC, Teeter JH. 1990. Cyclic AMP links amino acid chemoreceptors to ion channels in olfactory cilia. Chem Senses 15:419–430.

Buck L, Axel R. 1991. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. Cell 65:175–187.

Chaudhari N, Yang H, Lamp C, Delay E, Cartford C, Than T, Roper S. 1996. The taste of monosodium glutamate: membrane receptors in taste cells. J Neurosci 16:3817–3826.

Dawson TM, Arriza JL, Jaworksy DE, Borisy FF, Attramadal H, Lefkowitz RJ, Ronnett GV. 1993. Beta-adrenergic receptor kinase-2 and beta-arrestin-2 as mediators of odorant-induced desensitization. Science 259:825–829.

Dhallan RS, Yau KW, Schrader KA, Reed RR. 1990. Primary structure and functional expression of a cyclic nucleotide-activated channel from olfactory neurons. Nature 347: 184–187.

Dulac C, Axel R. 1995. A novel family of genes encoding putative pheromone receptors in mammals. Cell 83:195–206.

Firestein S, Picco C, Menini A. 1993. The relation between stimulus and response in olfactory receptor cells of the tiger salamander. J Physiol 468:1–10.

Gilbertson TA, Avenet P, Kinnamon SC, Roper SD. 1992. Proton currents through amiloride-sensitive Na^+ channels in hamster taste cells: role in acid transduction. J Gen Physiol 100:803–824.

Guthrie KM, Anderson AJ, Leon M, Gall C. 1993. Odor-induced increases in c-*fos* mRNA expression reveal an anatomical "unit" for odor processing in olfactory bulb. Proc Natl Acad Sci U S A 90:3329–3333.

Heck GL, Mierson S, DeSimione JA. 1984. Salt taste transduction occurs through an amiloride-sensitive sodium transport pathway. Science 223:403–405.

Jones DT, Reed RR. 1989. G_{olf}: an olfactory neuron-specific G protein involved in odorant signal transduction. Science 244:790–795.

Jourdan F, Duveau A, Astic L, Holley A. 1980. Spatial distribution of [^{14}C]2-deoxyglucose uptake in the olfactory bulbs of rats stimulated with two different odors. Brain Res 188:139–154.

Kinnamon SC, Dionne VE, Beam KG. 1988. Apical localization of K^+ channels in taste cells provides the basis for sour taste transduction. Proc Natl Acad Sci U S A 85:7023–7027.

McLaughlin SK, McKinnon PJ, Margolskee RF. 1992. Gustducin is a taste-cell-specific G protein closely related to the transducins. Nature 357:563–569.

Mori K, Mataga N, Imamura K. 1992. Differential specificities of single mitral cells in rabbit olfactory bulb for a homologous series of fatty acid odor molecules. J Neurophysiol 67:786–789.

Morrison EE, Constanzo RM. 1990. Morphology of the human olfactory epithelium. J Comp Neurol 297:1–13.

Nakamura T, Gold GH. 1987. A cyclic nucleotide-gated conductance in olfactory receptor cilia. Nature 325:442–444.

Pace U, Hanski E, Salomon Y, Lancet D. 1985. Odorant-sensitive adenylate cyclase may mediate olfactory reception. Nature 316:255–258.

Pevsner J, Reed RR, Feinstein PG, Snyder SH. 1988. Molecular cloning of odorant-binding protein: member of a ligand carrier family. Science 241:336–339.

Pfaffmann C. 1955. Gustatory nerve impulses in rat, cat and rabbit. J Neurophysiol 18:429–440.

Raming K, Krieger J, Strotmann J, Boekhoff I, Kubick S, Baumstark C, Breer H. 1993. Cloning and expression of odorant receptors. Nature 361:353–356.

Ressler KJ, Sullivan SL, Buck LB. 1993. A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium. Cell 73:597–609.

Ressler KJ, Sullivan SL, Buck LB. 1994. Information coding in the olfactory system: evidence for a stereotyped and highly organized epitope map in the olfactory bulb. Cell 79:1245–1255.

Royer SM, Kinnamon JC. 1991. HVEM Serial-section analysis of rabbit foliate taste buds. I. Type III cells and their synapses. J Comp Neurol 306:49–72.

Ruiz-Avila L, McLaughlin SK, Wildman D, McKinnon PJ, Robicon A, Spickofsky N, Margolskee RF. 1995. Coupling of bitter receptor to phosphodiesterase through transducin in taste receptor cells. Nature 376:80–85.

Saucier D, Astic L. 1986. Analysis of the topographical organization of olfactory epithelium projections in the rat. Brain Res Bull 16:455–462.

Schiffman SS, Lockhead E, Maes FW. 1983. Amiloride reduces the taste intensity of Na^+ and Li^+ salts and sweeteners. Proc Natl Acad Sci U S A 80:6136–6140.

Sengupta P, Chou JH, Bargmann CI. 1996. *odr-10* encodes a seven transmembrane olfactory receptor required for responses to the odorant diacetyl. Cell 84:899–909.

Sengupta P, Colbert HA, Kimmel BE, Dwyer N, Bargmann CI. 1993. The cellular and genetic basis of olfactory responses in *Caenorhabditis elegans*. Ciba Found Symp 179:235–244.

Shepherd GM. 1994. Discrimination of molecular signals by the olfactory receptor neuron. Neuron 13:771–790.

Stewart WB, Kauer JS, Shepherd GM. 1979. Functional organization of rat olfactory bulb analyzed by the 2-deoxyglucose method. J Comp Neurol 185:715–734.

Sullivan SL, Adamson MC, Ressler KJ, Kozak CA, Buck LB. 1996. The chromosomal distribution of mouse odorant receptor genes. Proc Natl Acad Sci U S A 93:884–888.

Teeter JH, Sugimoto K, Brand JG. 1989. Ionic currents in taste cells and reconstituted taste epithelial membranes. In: JG Brand, JH Teeter, RH Cagan, MR Kare (eds). *Chemical Senses*. Vol. 1, *Receptor Events and Transduction in Taste and Olfaction*, pp. 151–170. New York: Marcel Dekker.

Tonosaki K, Funakoshi M. 1988. Cyclic nucleotides may mediate taste transduction. Nature 331:354–356.

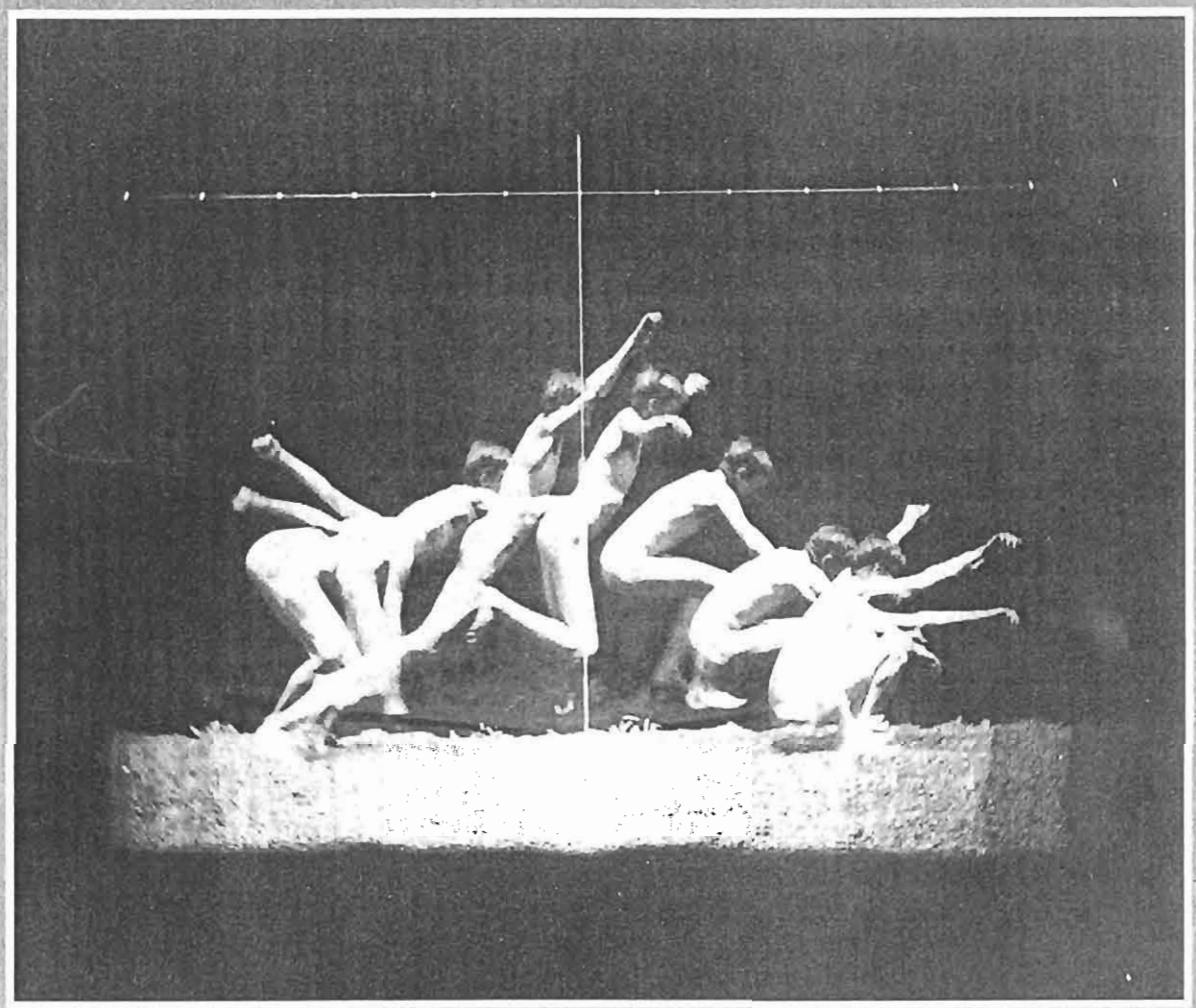
Troemel ER, Chou JH, Dwyer ND, Colbert HA, Bargmann CI. 1995. Divergent seven transmembrane receptors are candidate chemosensory receptors in *C. elegans*. Cell 83:207–218.

Vassar R, Ngai J, Axel R. 1993. Spatial segregation of odorant receptor expression in the mammalian olfactory epithelium. Cell 74:309–318.

Vassar R, Chao SK, Sitcheran R, Nunez JM, Vosshall LB, Axel R. 1994. Topographic organization of sensory projections to the olfactory bulb. Cell 79:981–991.

Wong GT, Gannon KS, Margolskee RF. 1996. Transduction of bitter and sweet taste by gustducin. Nature 381:796–800.

Parte VI



Parte VI

Capitolo 33 **L'organizzazione del movimento**

Capitolo 34 **Le unità motrici e l'azione dei muscoli**

Capitolo 35 **I processi patologici delle unità motrici**

Capitolo 36 **I riflessi spinali**

Capitolo 37 **La locomozione**

Capitolo 38 **Il movimento volontario**

Capitolo 39 **Il controllo dello sguardo**

Capitolo 40 **Il sistema vestibolare**

Capitolo 41 **La postura**

Capitolo 42 **Il cervelletto**

Capitolo 43 **I nuclei della base**

PAGINA PRECEDENTE

Movimento in atto. Uno studio di movimento di Thomas Eakins, 1885. Eakins, che fu uno dei più grandi pittori d'America, spesso fotografava, insieme ad i suoi allievi, uomini e donne in movimento per ottenere materiale di studio per i suoi quadri. Eakins era particolarmente interessato al corpo in movimento e condivideva questo interesse con due contemporanei che sono stati due pionieri dello studio della locomozione degli animali: Eadweard Muybridge, che lavorò anche a Philadelphia, all'Università di Pennsylvania, e Etienne Jules Marey, che operò a Parigi. (Riprodotta con l'autorizzazione della Pennsylvania Academy of Fine Arts. La fotografia è una stampa moderna all'argento riprodotta da un negativo originale in vetro ed è stata pubblicata in Danly S. e Lebold C., 1994, *Eakins and the Photograph.* Washington: The Smithsonian Institute Press.)

VI Il movimento

I nostri sistemi sensoriali formano rappresentazioni interne del nostro corpo e del mondo esterno. Una delle principali funzioni di queste rappresentazioni interne è quella di guidare il movimento. Anche l'esecuzione di un compito particolarmente semplice, come quello di prendere un bicchiere d'acqua, richiede la disponibilità delle informazioni visive necessarie per costruire una rappresentazione interna della posizione del bicchiere nello spazio. Questo semplice atto richiede anche la disponibilità di informazioni propriocettive sulla base delle quali costruire una rappresentazione interna del corpo in modo tale che al braccio possano essere inviati comandi motori appropriati. Le azioni dirette ad uno scopo possono essere eseguite solo grazie al fatto che le regioni del sistema nervoso centrale che controllano il movimento hanno accesso al flusso di informazioni che continuamente raggiungono il sistema nervoso centrale. L'azione integrativa del sistema nervoso, cioè la decisione di eseguire un particolare movimento piuttosto che un altro, dipende perciò dall'interazione fra i sistemi motori ed i sistemi sensoriali.

I sistemi motori sono organizzati secondo una gerarchia di tipo funzionale, e ciascuno dei livelli che li compongono è implicato in decisioni diverse. Il livello più elevato, che è anche il più astratto, deve risolvere il seguente quesito: perché devo fare questo movimento? Questo livello è rappresentato dalla corteccia frontale dorsolaterale. Il livello successivo è implicato nella formazione del piano del movimento, che viene elaborato per il tramite di interazioni fra la corteccia parietale posteriore e la corteccia premotoria. In queste interazioni la corteccia premotoria specifica le caratteristiche spaziali di un movimento in base alle informazioni sensoriali sull'ambiente e sulla posizione del corpo nello spazio che riceve dalla corteccia parietale posteriore. Il livello più basso dell'organizzazione gerarchica coordina le caratteristiche spaziotemporali specifiche della contrazione dei muscoli implicati nell'esecuzione del movimento pianificato. Tale azione di coordinazione viene eseguita dai circuiti motori del midollo spinale.

Parecchie vie anatomicamente distinte proiettano in parallelo dai centri motori superiori al midollo spinale. Al di sopra del midollo spinale vi è il tronco dell'encefalo, e al di sopra del tronco dell'encefalo vi sono il cervelletto ed i nuclei della base, che sono formazioni che modulano le azioni dei sistemi del tronco dell'encefalo. Queste strutture sovraspinali sono dirette dai centri motori della corteccia cerebrale. Al pari di quanto accade nei sistemi sensoriali, la maggior parte delle aree motorie del tronco dell'encefalo e della corteccia cerebrale sono organizzate in maniera somatotopica, in quanto i movimenti di parti adiacenti del corpo sono controllate da aree contigue del sistema nervoso centrale a ciascun livello dell'organizzazione gerarchica dei sistemi motori.

I meccanismi che stanno alla base di alcune funzioni dei sistemi motori e di certi disturbi conseguenti a processi patologici che interessano i sistemi motori stessi pos-

sono oggi venir spiegati come alterazioni dei meccanismi biochimici di regolazione dei sistemi di neurotrasmissione. Infatti, la scoperta che nei pazienti affetti dal morbo di Parkinson alcuni tipi di neuroni dei nuclei della base sono carenti di quantità funzionalmente adeguate di dopamina ha costituito la prima indicazione di rilievo che anche altri processi patologici, sia di natura neurologica che psichiatrica, possano venir provocati da alterazioni dei sistemi di neurotrasmissione. Mano a mano che verrà identificato un numero sempre più elevato dei geni e delle proteine che sono implicati nelle funzioni motorie, tanto più saremo in condizione di capire gli eventi molecolari essenziali per l'azione integrativa del sistema nervoso. Analogamente, le tecniche di visualizzazione cerebrale, che sono in grado di identificare le aree del sistema nervoso centrale implicate negli aspetti cognitivi del controllo motorio, potranno aiutarci a capire in quale modo l'attenzione, l'intenzione e l'apprendimento motorio vengano integrati per la genesi di atti motori finalizzati.

33 L'organizzazione del movimento

- **I sistemi motori generano movimenti riflessi, ritmici e volontari**
  - I movimenti riflessi e ritmici dipendono da schemi stereotipati di contrazioni muscolari
  - I movimenti volontari sono diretti ad uno scopo e la loro accuratezza aumenta con la pratica attraverso meccanismi a feed-back e meccanismi anticipatori
- **I movimenti volontari sono regolati da principi di natura psicofisica**
  - I movimenti volontari possiedono alcune caratteristiche invarianti e sono generati da programmi motori
  - Il tempo di reazione varia in funzione della quantità di informazioni che vengono elaborate
  - Nei movimenti volontari la velocità è inversamente correlata con la precisione
- **I sistemi motori sono organizzati in maniera gerarchica**
  - Il midollo spinale, il tronco dell'encefalo e il proencefalo contengono circuiti motori progressivamente più complessi
  - Il cervelletto e i nuclei della base influenzano i sistemi motori della corteccia cerebrale e del tronco dell'encefalo
  - Le lesioni delle vie motorie producono segni positivi e negativi
- **Il movimento viene eseguito dai motoneuroni spinali**
- **Il tronco dell'encefalo modula l'azione dei circuiti spinali**
- **La corteccia cerebrale modula l'azione dei motoneuroni del tronco dell'encefalo e del midollo spinale**
  - La corteccia cerebrale agisce sui motoneuroni sia direttamente che indirettamente
  - La corteccia cerebrale agisce sui motoneuroni del tronco dell'encefalo attraverso il tratto corticobulbare
  - La corteccia motrice è influenzata da segnali afferenti corticali e sottocorticali
- **Una visione d'insieme**

Nella parte precedente del libro abbiamo esaminato in quale modo il sistema nervoso centrale costruisce rappresentazioni interne del mondo esterno integrando informazioni provenienti da sistemi sensoriali diversi. Queste rappresentazioni forniscono il contesto di riferimento in cui i sistemi motori pianificano, coordinano ed eseguono i programmi motori responsabili dei movimenti diretti ad uno scopo. In questa parte del libro vedremo in quale modo i sistemi motori del cervello e del midollo spinale ci permettono di mantenere l'equilibrio e la postura, di muovere il corpo, gli arti e gli occhi e di comunicare attraverso il linguaggio e la gestualità. A differenza dei sistemi sensoriali, che trasformano energia fisica in segnali nervosi, i sistemi motori generano i movimenti trasformando segnali nervosi nella forza contrattile dei muscoli.

Come le nostre attitudini percettive riflettono la capacità dei sistemi sensoriali di rilevare, analizzare e valutare il significato degli stimoli fisici, così l'agilità e la destrezza riflettono la capacità dei sistemi motori di pianificare, coordinare ed eseguire i movimenti. La perfetta piroetta del danzatore classico, il potente rovescio del tennista, la raffinata tecnica nell'uso delle dita del pianista e i movimenti coordinati degli occhi del lettore richiedono tutti una notevole abilità motoria che nessun robot riesce a conseguire. Eppure, una volta addestrati, i sistemi motori eseguono i programmi motori necessari per questi movimenti di destrezza in modo naturale e, per molti aspetti, automatico.

La capacità dell'Uomo di compiere movimenti fini mentre esegue compiti cognitivi, come per esempio pensare mentre usa degli utensili o parlare mentre passeggia, richiede una flessibilità ed una destrezza che nessun altro animale possiede. Un aspetto sorprendente della funzione motoria è costituito dalla mancanza di sforzo con cui eseguiamo la maggior parte dei compiti motori complessi senza pensare affatto al movimento delle articolazioni e alla contrazione dei muscoli impegnati nel movimento stesso. Anche se siamo consapevoli dell'intenzione di eseguire un particolare compito, come guidare l'automo-

 ISBN 88-408-1256-3

bile, o di pianificare una sequenza di azioni, e a volte siamo anche in grado di decidere il momento dell'azione, in generale i dettagli dei movimenti che eseguiamo si susseguono in modo apparentemente automatico. Il giocatore di tennis non ha bisogno di decidere in modo conscio quali muscoli contrarre per rispondere al servizio con un rovescio o che movimenti del capo e del corpo deve eseguire per intercettare la palla. Di fatto, se il giocatore comincia a pensare ad ogni movimento prima di eseguirlo, l'esecuzione dei movimenti risulta alterata. Perciò, per controllare il movimento, momento per momento, non è necessario alcun processo conscio.

L'eleganza e la facilità di esecuzione dei movimenti normali, eseguiti in modo automatico, dipende da un flusso continuo di informazioni di natura visiva, somatosensitiva e posturale che raggiungono i sistemi motori. La capacità di esercitare un normale controllo motorio "senza sforzo" viene di norma persa se i sistemi motori sono privati del flusso continuo di informazioni sensoriali fornite dai sistemi visivo, somatico e vestibolare. La visione è particolarmente importante per la guida dei movimenti in quanto fornisce informazioni cognitive indispensabili sulla sede e la forma degli oggetti. Il cieco deve esplorare lo spazio facendosi guidare da segnali tattili e propriocettivi, il che richiede più tempo, e per localizzare gli oggetti deve fare affidamento su rappresentazioni contenute nei magazzini della memoria in misura maggiore di quanto non facciano le persone in grado di vedere. Analogamente, i movimenti diventano imprecisi e la postura instabile quando viene persa la sensibilità degli arti e quando si modifica la postura. Anche la perdita delle afferenze vestibolari altera la capacità di mantenere l'equilibrio e l'orientamento.

Gli aspetti progressivamente più complessi dei compiti motori vengono specificati da livelli via via più elevati dell'organizzazione gerarchica dei sistemi motori. Quest'organizzazione gerarchica di rappresentazioni motorie dipende dalla corrispondente organizzazione gerarchica delle rappresentazioni sensitive: ad ogni livello, dal midollo spinale alla corteccia cerebrale, vengono estratte informazioni sensitive progressivamente più complesse. La prova fondamentale che le varie componenti dei sistemi motori sono organizzate in modo gerarchico è stata ottenuta per la prima volta nel secolo diciottesimo con ricerche che hanno dimostrato che il midollo spinale isolato dal tronco dell'encefalo e dal proencefalo è in grado di generare alcune forme di comportamento organizzato. Queste forme relativamente automatiche di comportamento comprendono comportamenti ritmici, come la respirazione e i ritmi deambulatori, e attività riflesse, come il riflesso rotuleo o quello della tosse. Queste risposte organizzate a stimoli sensoriali sono diverse a seconda del livello di sezione del nevrasse e, perciò, le caratteristiche differenziali di queste risposte possono essere utilizzate in campo clinico come indicatori del livello di sezione o dell'integrità delle vie afferenti ed efferenti.

Poiché queste forme di attività motoria sono molto stereotipate, a differenza dei movimenti volontari che invece presentano una ricchezza senza fine di variazioni espressive, ci si convinse inizialmente che i riflessi e i movimenti volontari fossero controllati da meccanismi neuronali qualitativamente diversi. All'inizio del ventesimo secolo Charles Sherrington ipotizzò che i movimenti volontari fossero costituiti da una catena di risposte riflesse collegate fra di loro dal sistema nervoso centrale. Anche se quest'ipotesi non si rivelò corretta, è stato dimostrato successivamente che il midollo spinale contiene circuiti locali che coordinano le attività riflesse e che questi circuiti partecipano anche al controllo dei movimenti volontari più complessi generati dai centri cerebrali superiori.

In questo capitolo dapprima passeremo in rassegna i principi che regolano i vari tipi di movimenti e di azioni. Vedremo in quale modo gli studi di psicofisica del movimento descrivano le relazioni che intercorrono fra le azioni che si intendono eseguire e la messa in atto di queste azioni, analogamente a quanto fanno le ricerche di psicofisica sensoriale che analizzano le relazioni quantitative che intercorrono fra stimoli fisici ed esperienza sensoriale (Capitolo 2). Le caratteristiche relazioni che emergono da questi studi forniscono importanti indicazioni su come operino i sistemi motori. Infine, prenderemo in esame l'organizzazione anatomica complessiva dei sistemi motori, dai circuiti riflessi locali del midollo spinale ai sistemi del tronco dell'encefalo e della corteccia cerebrale che coordinano le contrazioni dei singoli muscoli che prendono parte all'esecuzione di azioni complesse dirette ad uno scopo.

I sistemi motori generano movimenti riflessi, ritmici e volontari

Così come esistono modalità sensoriali diverse, parimenti si distinguono categorie diverse di movimenti: movimenti riflessi, ritmici e volontari.

I movimenti riflessi e ritmici dipendono da schemi stereotipati di contrazioni muscolari

I riflessi sono schemi coordinati *involontari* di contrazioni e rilasciamenti muscolari prodotti da stimoli periferici. In generale, essi si presentano come risposte isolate negli animali nei quali siano state sezionate le vie motorie che connettono i centri superiori con il midollo spinale (questi animali vengono detti, a seconda del livello della sezione, animali *decerebrati* o *spinali*). Le caratteristiche spaziali e temporali delle contrazioni muscolari dei vari riflessi sono diverse e dipendono dai recettori sensoriali che vengono stimolati. I recettori muscolari generano i riflessi da stiramento, mentre quelli cutanei producono i riflessi di retrazione. Nei riflessi i muscoli che si contraggono in risposta ad uno stimolo variano con la sede di stimolazione; tale fenomeno è stato denominato *segno locale*. Se le condizioni esterne non variano, un certo stimolo produce sempre la

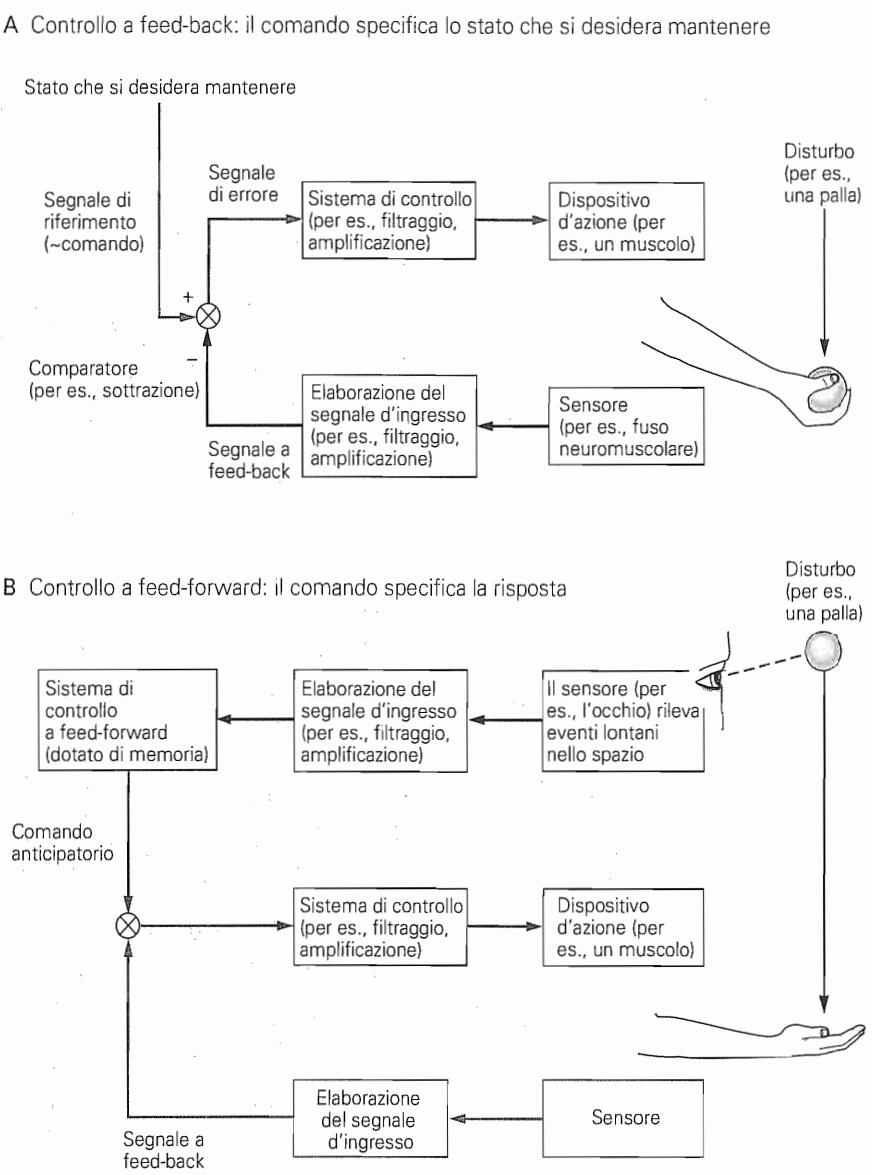


Figura 33.1 Circuiti di controllo a feed-back e a feed-forward.
A. In un sistema di controllo a feed-back, un segnale proveniente da un sensore viene confrontato, ad opera di un comparatore, con un segnale di riferimento. Il segnale di errore, cioè la differenza fra questi due segnali, viene inviato ad un sistema di controllo e provoca una variazione, proporzionale ad esso, a livello dell'uscita destinata al dispositivo d'azione. Per esempio, se il compito da eseguire è quello di tener fisso l'angolo del gomito, i muscoli sono il dispositivo d'azione e il gomito è il sistema da controllare. Il segnale di riferimento specifica la contrazione muscolare necessaria per mantenere costante l'angolo dell'articolazione. Il segnale a feed-back viene fornito da informazioni propriocettive e visive relative all'angolo assunto dall'articolazione del gomito. La differenza fra l'angolo assunto dall'articolazione del gomito e quello di riferimento determina il grado di attivazione dei muscoli estensori e flessori. B. Il controllo a feed-forward o anticipatorio si basa su informazioni acquisite prima dell'attivazione dei sensori che forniscono il segnale a feed-back. Questo meccanismo è essenziale per l'esecuzione dei movimenti rapidi. Per esempio, una persona che intende afferrare una palla utilizza le informazioni visive sulla direzione del movimento iniziale della palla per ricostruire la traiettoria successiva della palla in modo tale da poter eseguire un movimento in grado di intercettarla. Perché questo movimento sia accurato occorre conoscere in anticipo la traiettoria della palla ed i fattori che potrebbero influire su di essa, quale la rotazione impressa alla palla dal lanciatore. Nello schema riportato in figura è stata inserita una risposta a feed-back che influenza direttamente i primi disturbi rilevati dal sensore. Nel caso del controllo a feed-forward ciò non sempre avviene.

stessa risposta. Tuttavia, sia l'intensità della risposta che il segno locale dei riflessi possono essere modulati da meccanismi in grado di modificare i segnali che gli interneuroni e i motoneuroni spinali ricevono dalle fibre afferenti a seconda del contesto comportamentale. I riflessi verranno analizzati in modo approfondito nel Capitolo 35.

La comprensione dei meccanismi attraverso i quali nei riflessi spinali i segnali in ingresso vengono trasformati nei segnali d'uscita è importante perché i sistemi motori utilizzano i circuiti riflessi spinali per coordinare l'attività dei muscoli che prendono parte all'esecuzione dei movimenti finalizzati. Inoltre, nella pratica clinica l'esame dei riflessi spinali viene utilizzato per accertare l'integrità delle vie afferenti ed efferenti e per determinare il livello delle lesioni.

Le attività motorie ripetitive ritmiche comprendono la masticazione, la deglutizione, il grattamento e le contrazioni alternate dei flessori e degli estensori di entram-

 ISBN 88-408-1256-3

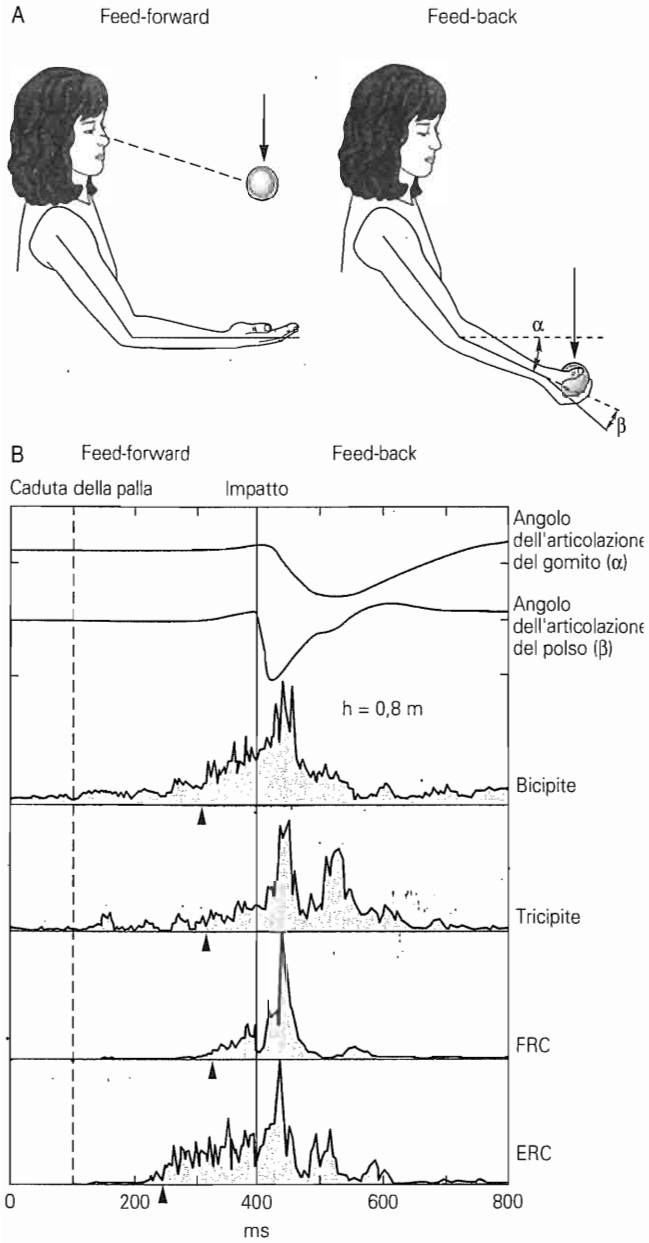


Figura 33.2 Per poter afferrare una palla occorrono controlli a feed-forward e a feed-back.
A. Rappresentazione schematica dell'esperimento. La palla viene fatta cadere da un'altezza scelta dallo sperimentatore.
B. Risposte medie date da un soggetto che doveva afferrare una palla che veniva fatta cadere da un'altezza di 0,8 m. I tracciati si riferiscono, dall'alto in basso, all'angolo dell'articolazione del gomito (α), all'angolo dell'articolazione del polso (β) e all'attività EMG rettificata dei muscoli bicipite, tricipite, flessore radiale del carpo (FRC) ed estensore radiale del carpo (ERC). Le risposte anticipatorie, prima dell'impatto della palla, sono costituite dalla coattivazione del bicipite e del tricipite e dei muscoli che agiscono a livello del carpo (punte di frecce). Dopo l'impatto si ha una modificazione transitoria del riflesso da stiramento con un'ulteriore coattivazione dei muscoli flessori ed estensori (invece di una inibizione reciproca).

bi i lati del corpo caratteristiche delle attività locomotorie dei quadrupedi. I circuiti preposti a queste attività motorie ritmiche ripetitive si trovano nel midollo spinale e nel tronco dell'encefalo. Queste forme di attività motoria possono manifestarsi spontaneamente, anche se, in generale, vengono generate da stimoli periferici che attivano i circuiti che le mediano.

I movimenti volontari sono diretti ad uno scopo e la loro accuratezza aumenta con la pratica attraverso meccanismi a feed-back e meccanismi anticipatori

A differenza dei riflessi, i movimenti volontari si propongono di raggiungere uno scopo specifico. Naturalmente, essi possono essere avviati anche da eventi esterni, come accade, per esempio, quando premiamo sul pedale del freno se vediamo che il semaforo diventa rosso o corriamo velocemente per afferrare a volo una palla. I movimenti volontari vengono perfezionati con la pratica che ci permette di prevedere e di evitare gli ostacoli presenti nell'ambiente e di correggere le eventuali perturbazioni del corpo che questi ostacoli possono provocare.

Il sistema nervoso impara a correggere le perturbazioni esterne in due modi. In primo luogo, utilizza i segnali sensoriali che normalmente riceve per agire direttamente sull'arto che esegue il movimento. Questo controllo istante per istante viene detto controllo a *feed-back*. In secondo luogo, il sistema nervoso utilizza informazioni di una o più modalità diverse, come la visione, l'udito o il tatto, per rilevare le perturbazioni cui sta per andare incontro il movimento e mettere in atto, prima dell'inizio del movimento, particolari strategie basate sull'esperienza pregressa. Questo meccanismo anticipatorio viene denominato controllo a *feed-forward*. La comprensione delle operazioni nervose che stanno alla base di questi due meccanismi di controllo è di fondamentale importanza per capire in che modo i sistemi motori controllano la postura ed il movimento.

Nel controllo a feed-back (detto anche *servo-controllo*) i segnali provenienti dai recettori di senso vengono confrontati con un *segnale di riferimento*, che rappresenta la condizione che si desidera mantenere. La differenza fra questi due tipi di segnali, o *segnale di errore*, viene utilizzata per regolare l'uscita motoria (Figura 33.1A). In un sistema a feed-back negativo o proporzionale, l'errore così calcolato produce immediatamente una variazione compensatoria a livello dell'uscita motoria. Poiché questo sistema forma un circuito chiuso, l'uscita del sistema a feed-back può essere modificata cambiando il segnale di riferimento stesso. Per esempio, nel caso della regolazione automatica della temperatura di una stanza la temperatura ambientale viene rilevata da un termometro e viene poi confrontata con il valore di temperatura che si desidera mantenere e che è specificato nel termostato. Se la temperatura è inferiore al valore desiderato, si accende un dispositivo di riscaldamento; al contrario, se è troppo alta, questo dispositivo si spegne.

I sistemi a feed-back sono caratterizzati da un *guadagno*. Un sistema con guadagno elevato opera in modo energico per minimizzare le deviazioni dal livello ottimale. Tuttavia, i sistemi con guadagno elevato possono diventare instabili se il ritardo della trasmissione dei segnali all'interno del circuito diviene relativamente grande, come può avvenire, per esempio, quando l'intervallo

di tempo necessario per trasmettere al muscolo, partendo dai neuroni sensitivi e attraverso interneuroni e motoneuroni, le informazioni relative ad un cambiamento di contrattilità risulta relativamente lungo. Il ritardo fra i segnali in ingresso e i segnali d'uscita viene detto *ritardo di fase*. Se esso è lungo e le condizioni esterne cambiano rapidamente, le correzioni a feed-back possono risultare inappropriate nel momento in cui diventano operative. In molti sistemi a feed-back il guadagno viene mantenuto ad un livello relativamente basso per evitare che le correzioni producano grandi errori se le condizioni vengono modificate. Nei sistemi a basso guadagno, tuttavia, i disturbi vengono corretti lentamente perché occorre ripetere più volte piccole correzioni.

Il controllo a feed-back è particolarmente importante per il mantenimento della posizione degli arti o delle forze che vengono applicate agli oggetti tenuti con le mani. Meccanocettori muscolari molto sensibili (i fusi neuromuscolari, che prenderemo in esame nel Capitolo 36) e afferenze cutanee provenienti dalle dita forniscono importanti segnali a feed-back per l'esecuzione di questo tipo di compiti motori. Se queste informazioni vengono a mancare si manifestano notevoli disturbi nella postura e nel movimento. Queste informazioni vengono a mancare quando vengono danneggiate le fibre di grande diametro che ritrasmettono i segnali dei meccanocettori. I pazienti che presentano patologie di questo tipo non solo non sono in grado di avvertire il movimento delle loro articolazioni, ma non riescono neppure a rilevare con le dita la presenza degli oggetti. Essi non sono neanche in condizione di mantenere la mano in una determinata posizione o di afferrare stabilmente un oggetto. Dopo pochi secondi la forza e la posizione dell'arto cominciano a "deviare" dalle condizioni di riferimento perché non viene rilevata la fatica cui vanno incontro le fibre muscolari mantenute contratte.

A differenza dei sistemi a feed-back, i sistemi di controllo a feed-forward o anticipatori agiscono prima che le perturbazioni diventino operative. Quando entriamo in una casa, possiamo accendere immediatamente il riscaldamento o chiudere le finestre per impedire che la casa diventi fredda. Questo tipo di controllo viene spesso denominato controllo a *circuito aperto* per mettere in risalto il fatto che i segnali sensoriali a feed-back non sono in grado di influenzare direttamente il tempo di comparsa della risposta. Tuttavia, questo termine è alquanto fuorviante, perché suggerisce che le azioni controllate in questo modo siano indipendenti dai segnali sensoriali. In effetti, il controllo a feed-forward per poter agire correttamente deve basarsi su informazioni sia provenienti dagli organi di senso che desunte dall'esperienza (Figura 33.1B). Perciò, il termine controllo *anticipatorio* risulta più appropriato.

Il controllo a feed-forward viene utilizzato ampiamente dai sistemi motori per il controllo della postura e del movimento. Quando solleviamo un braccio stando in piedi, i muscoli delle gambe si contraggono prima di quelli del braccio cosicché lo spostamento del centro della massa corporea non ci fa cadere. Anche senza alcun

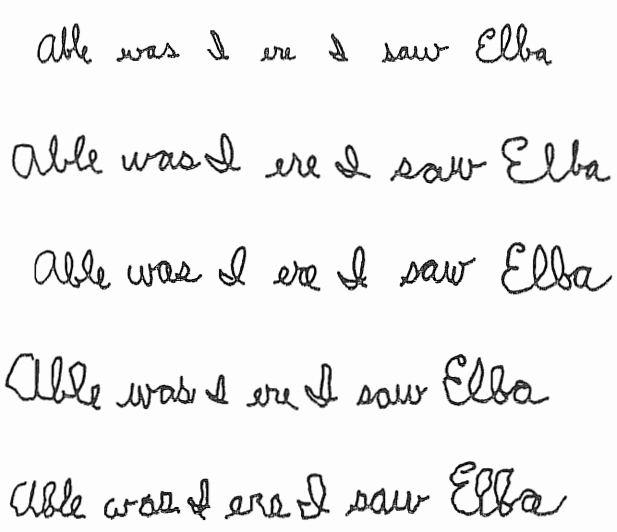


Figura 33.3 È possibile scrivere utilizzando parti diverse del corpo. Gli esempi riportati in figura sono stati scritti con la mano destra (dominante) (A), con la mano destra, ma con il polso immobilizzato (B), con la mano sinistra (C), con la penna tenuta fra i denti (D) e con la penna fissata al piede (E). La capacità di esprimere lo stesso comportamento motorio da parte di gruppi muscolari diversi è stata denominata equivalenza motoria. (Da Raibert, 1977.)

movimento degli arti la contrazione dei muscoli delle gambe viene continuamente modificata per compensare le variazioni del centro di massa che si verificano durante la respirazione.

Nel controllo a feed-forward l'esperienza ha un ruolo importante. L'atto di afferrare una palla è una risposta a feed-forward avviata da un segnale visivo. L'informazione visiva circa la parte iniziale della traiettoria della palla viene utilizzata per predire il percorso che farà la palla. È solo dopo che la palla colpisce la mano e tende a spostarla che il controllo a feed-back può iniziare a regolare la posizione della mano. Il controllo a feed-forward permette di calcolare il tempo in cui avverrà l'impatto con la palla e, di conseguenza, consente di contrarre i muscoli del braccio che si oppongono alla forza dell'impatto prima che la palla raggiunga la mano (Figura 33.2). È interessante far rilevare che questa contrazione anticipatoria precede l'impatto con la palla sempre dello stesso intervallo temporale, indipendentemente dall'altezza dalla quale la palla viene vista cadere. Questa osservazione suggerisce che il giocatore utilizza l'esperienza pregressa (la nozione che la palla viene costantemente accelerata dalla gravità) per selezionare in modo accurato il tempo d'avvio della contrazione muscolare.

Cosa accade dopo l'impatto con la palla? Di norma, lo stiramento rapido di un muscolo evoca un riflesso controllato da circuiti spinali: il muscolo stirato si contrae e il suo antagonista si rilascia. Ma quando si è pronti ad afferrare una palla che sta cadendo, il repentino stiramento muscolare prodotto dall'impatto con la palla evoca la contrazione *sia* del muscolo agonista *che* di quello antagonista. Queste contrazioni rendono più rigida l'articolazione del gomito e perciò smorzano in via transitoria il movi-

 ISBN 88-408-1256-3

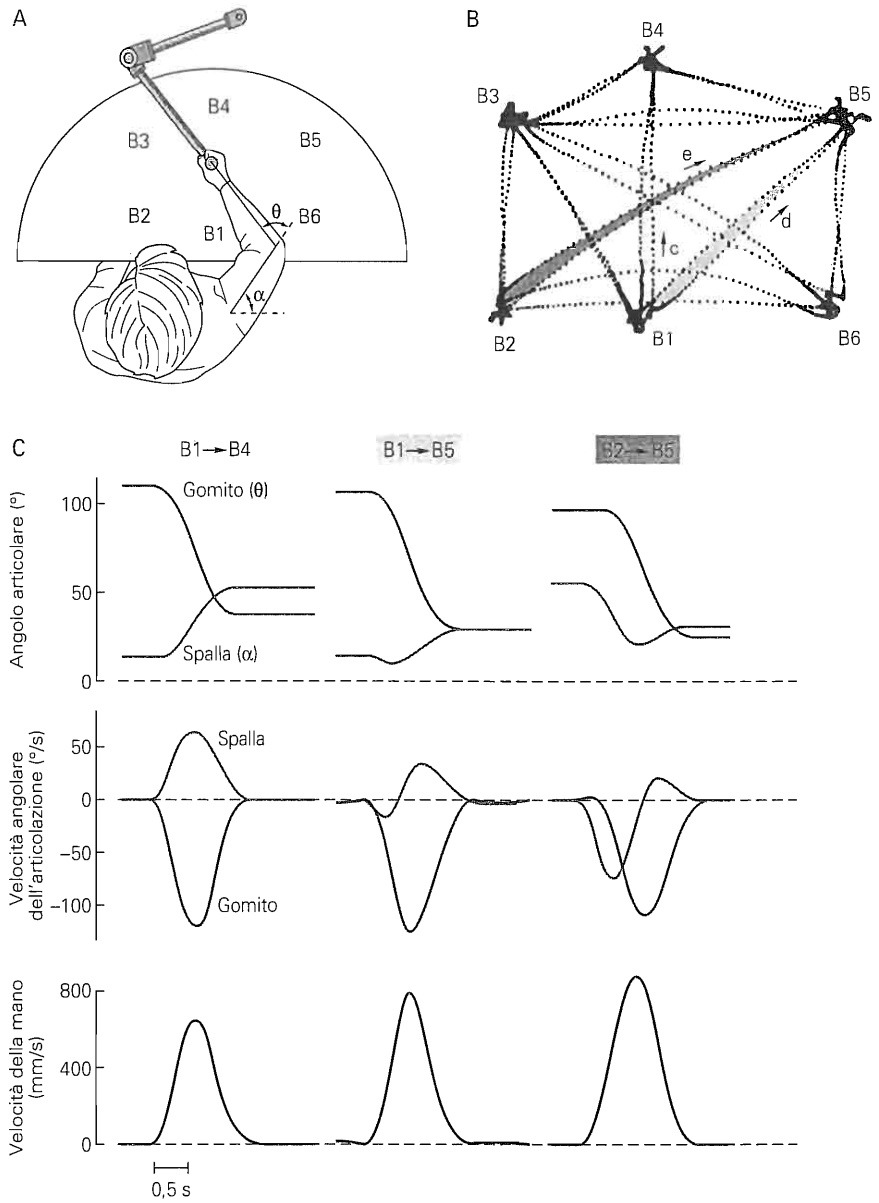


Figura 33.4 Il sistema nervoso centrale pianifica i movimenti di raggiungimento come traiettorie della mano.
A. Dispositivo sperimentale. Il soggetto sta seduto davanti ad un tavolo a sezione semicircolare e tiene in mano la maniglia di un braccio artificiale dotato di due snodi articolari che può essere spostato sul piano del tavolo e registra la posizione della mano. Il soggetto è istruito a muovere la mano verso diversi bersagli (B1-B6).
B. Percorsi seguiti da un soggetto nei movimenti della mano verso una serie di bersagli.
C. Dati cinematici delle traiettorie c, d ed e riprodotte nella parte B.
Tutte le traiettorie sono approssimativamente rettilinee e tutti i profili della velocità dei movimenti della mano hanno la stessa forma e sono proporzionali alla distanza percorsa dalla mano stessa. Al contrario, i profili delle variazioni degli angoli delle articolazioni del gomito e della spalla, nei tre movimenti, sono diversi. Il fatto che la mano segua traiettorie rettilinee e che i profili di velocità siano simili suggerisce che la pianificazione dei movimenti venga fatta facendo riferimento alla mano in quanto questi parametri variano in modo lineare. La pianificazione dei movimenti rispetto alle articolazioni richiederebbe l'elaborazione di combinazioni non lineari degli angoli articolari.

mento dell'articolazione. Questi rapidi aggiustamenti a feed-back possono essere mediati solo da circuiti spinali.

L'atto di afferrare una palla permette di mettere in risalto tre principi chiave che stanno alla base del controllo a feed-forward del movimento. In primo luogo, il controllo a feed-forward è essenziale per l'esecuzione di azioni rapide. In secondo luogo, esso dipende dalla capacità del sistema nervoso di predire le conseguenze di eventi sensoriali come, per esempio, quelli relativi al luogo dove andrà a finire la palla che sta cadendo. In terzo luogo, i meccanismi a feed-forward possono modificare le azioni promosse dai meccanismi a feed-back del midollo spinale.

I movimenti volontari sono regolati da principi di natura psicofisica

Il compito che i sistemi motori svolgono è l'opposto di quello svolto dai sistemi sensoriali. L'elaborazione sensoriale genera una rappresentazione interna del mondo esterno o delle condizioni in cui si trova il corpo, mentre

l'elaborazione motoria *comincia* dalla rappresentazione interna relativa al risultato del movimento che si desidera compiere. Nonostante ciò, come l'analisi psicofisica dei processi di elaborazione sensoriale fornisce indicazioni sulle capacità e sulle limitazioni dei sistemi sensoriali, così l'analisi psicofisica delle prestazioni motorie fornisce informazioni rilevanti sui meccanismi attraverso i quali il sistema nervoso centrale genera i movimenti volontari.

Le ricerche di psicofisica, in generale, comportano l'esame di soggetti che eseguono particolari compiti (come premere un pulsante, eseguire un movimento di puntamento o compiere un movimento per afferrare un oggetto) a seguito della presentazione di un segnale. Istruzioni visive o acustiche possono essere utilizzate per fornire ai soggetti l'istruzione per ritardare una risposta o per modificarla. Si può arrivare all'identificazione dei circuiti fisiologici che mediano il comportamento associando agli studi di psicofisica l'uso di tecniche di visualizzazione del sistema nervoso centrale o di registrazione extracellulare da singoli neuroni (registrazione da "singole unità") in primati vigili che eseguono particolari compiti motori.

Gli studi di psicofisica hanno dimostrato che i movimenti volontari sono governati da particolari leggi che possono essere modificate con l'esperienza. Tre di queste leggi sono state analizzate in modo approfondito perché rivestono un significato pratico particolare. In primo luogo, il sistema nervoso centrale si prefigura il risultato delle azioni motorie in modo indipendente dal tipo di effettore che viene utilizzato e dalle modalità attraverso le quali le azioni vengono compiute. In secondo luogo, il tempo necessario per rispondere ad uno stimolo dipende dalla quantità di informazioni che debbono essere analizzate per poter eseguire il compito motorio. In terzo luogo, la velocità di esecuzione dei movimenti è inversamente correlata con la loro precisione. Analizzeremo una dopo l'altra ciascuna di queste tre leggi che regolano i movimenti volontari.

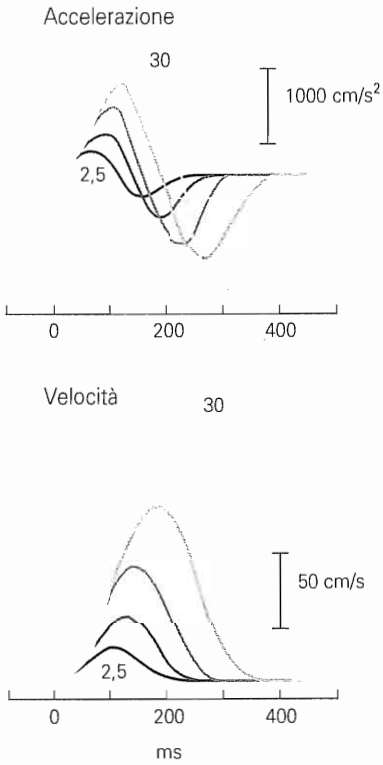


Figura 33.5 L'accelerazione e la velocità dei movimenti di raggiungimento variano in funzione della distanza del bersaglio. Nei grafici sono stati riprodotti i valor medi dell'accelerazione e della velocità dei movimenti della mano eseguiti da un soggetto per raggiungere bersagli disposti alla distanza di 2,5, 5, 10 e 30 cm dalla posizione di partenza e che venivano presentati secondo una successione casuale. Durante il movimento il soggetto non era in condizione di vedere il movimento della mano. I profili dell'accelerazione e della velocità variavano in modo lineare in funzione della distanza del bersaglio. Il fatto che in questi profili sia presente un solo picco indica che l'ampiezza del movimento viene specificata prima dell'inizio del movimento stesso. In caso contrario, il primo picco avrebbe dovuto essere identico per tutte le distanze dei bersagli e si sarebbero dovuti osservare picchi secondari dovuti ad aggiustamenti a feed-back.

I movimenti volontari possiedono alcune caratteristiche invarianti e sono generati da programmi motori

All'inizio degli anni intorno al 1950 lo psicologo Donald Hebb osservò che le diverse azioni motorie hanno in comune importanti caratteristiche anche quando vengono eseguite in modi diversi. Per esempio, la nostra scrittura rimane pressoché la stessa indipendentemente dalle dimensioni delle lettere o dell'arto o segmento corporeo utilizzati per scrivere (Figura 33.3). A questo fenomeno Hebb diede il nome di *equivalenza motoria*.

L'esistenza dell'equivalenza motoria suggerisce che il movimento diretto ad uno scopo sia rappresentato a livello cerebrale in forma astratta piuttosto che in termini di una serie di movimenti articolari o di contrazioni muscolari. La traiettoria della mano che si porta verso un bersaglio è relativamente rettilinea indipendentemente dalla sua posizione iniziale e finale. Via via che la mano si avvicina al bersaglio la velocità della mano dapprima aumenta e poi si riduce fino ad annullarsi. Al contrario, il movimento delle singole articolazioni disposte in serie (spalla, gomito e polso) è molto più complesso e varia notevolmente a seconda delle rispettive posizioni iniziali e finali. Poiché la rotazione di ogni singola articolazione fa compiere alla mano un arco di cerchio, per poter produrre una traiettoria rettilinea le articolazioni del gomito e della spalla debbono ruotare in modo concomitante. In alcune direzioni il gomito deve ruotare in misura maggiore della spalla, in altre avviene l'opposto. Quando la mano si sposta da un lato del corpo all'altro, una delle articolazioni o entrambe debbono ruotare in direzione opposta a metà della traiettoria (Figura 33.4).

Se il sistema nervoso centrale elabora la rappresentazione del movimento prima della sua esecuzione, deve pianificare l'ampiezza del movimento oppure deve valutare in maniera continua la distanza fra la mano ed il bersaglio ed utilizzare l'informazione visiva per arrestare il movimento una volta che il bersaglio è stato raggiunto?

 ISBN 88-408-1256-3

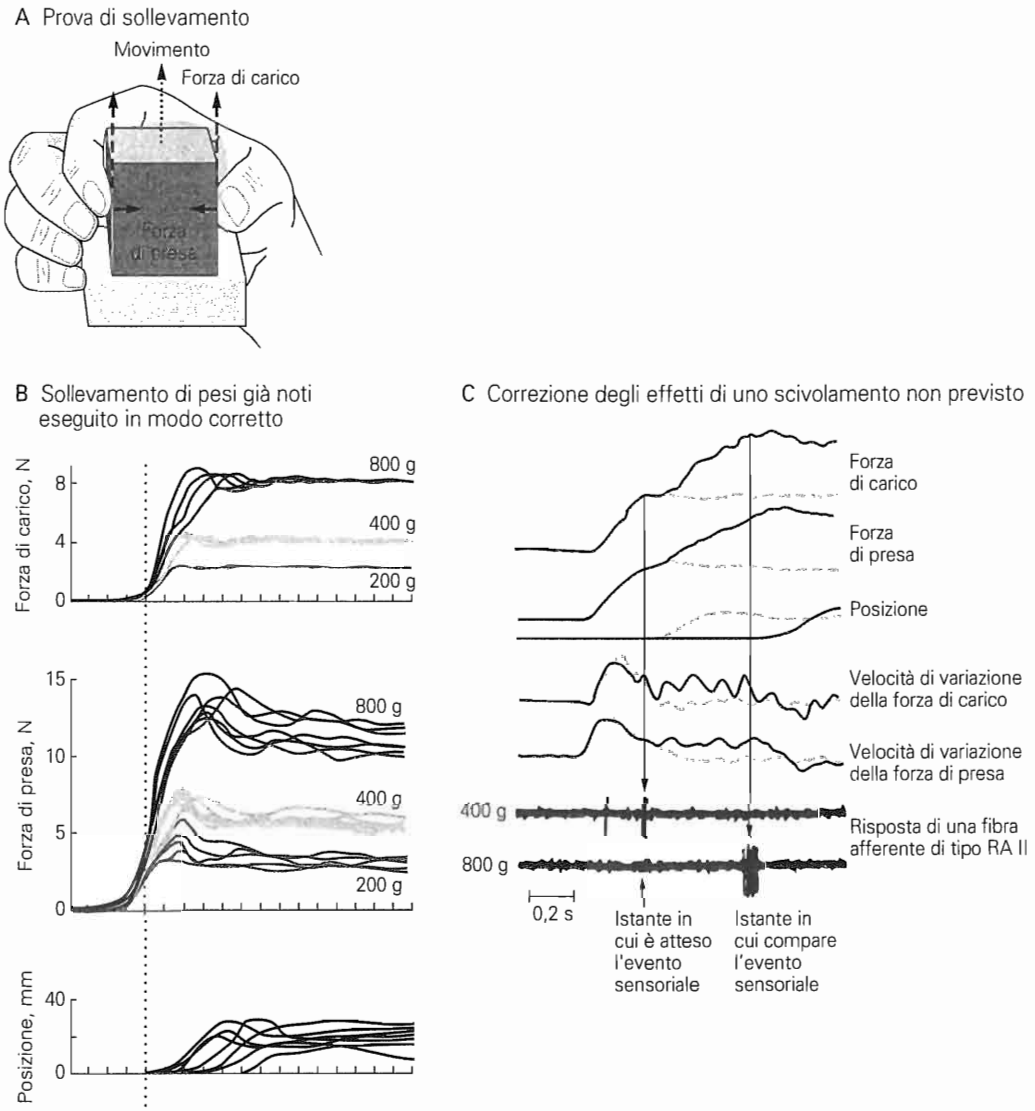


Figura 33.6 Quando viene sollevato un oggetto sdrucciolevole, vengono usati meccanismi di controllo a feed-back e a feed-forward.
A. Il soggetto solleva un oggetto da un tavolo. I recettori sensoriali rilevano la forza di carico applicata all'oggetto per vincere la gravità e l'inerzia, la forza della presa ed il movimento in direzione verticale. La scarica dei recettori viene registrata mediante microelettrodi inseriti in corrispondenza di assoni dei nervi periferici identificati funzionalmente. Questa tecnica è stata denominata microneuronografia.
B. Quando il soggetto conosce già il peso dell'oggetto, le forze che vengono applicate sono adeguate per sollevare l'oggetto stesso. I tre gruppi di tracciati riportati in figura (ciascuno dei quali è stato ottenuto da 24 repliche della prova test) si riferiscono alla forza di carico, alla forza di presa e alla posizione di tre oggetti di peso diverso (200, 400 e 800 g) sollevati dal soggetto. La forza di presa aumenta in proporzione al peso dell'oggetto e varia in modo graduato secondo un profilo di forza pre-programmato. (Si noti che i profili di forza hanno la stessa forma ma ampiezze diverse.)
C. Quando il peso è più elevato di quello atteso dal soggetto, l'oggetto tende a scivolare dalle dita. Dopo aver fatto sollevare in parecchie prove un oggetto di 400 g (**linee tratteggiate**), al soggetto veniva dato un oggetto di 800 g (**linee continue**). Nel corso di ogni prova di sollevamento dell'oggetto di 400 g, l'attivazione di un corpuscolo del Pacini genera a livello di una fibra afferente una raffica di potenziali d'azione che dà l'avvio alla fase di sostegno dell'oggetto e durante la quale la forza di presa rimane costante. Quando viene sollevato l'oggetto di 800 g, l'assenza di questa scarica dovuta allo scivolamento dell'oggetto innesca un aumento lento della forza che ha termine quando comincia il movimento (il sollevamento dell'oggetto).

Se il sistema nervoso centrale si dovesse basare principalmente sulla visione per arrestare il movimento, nei movimenti di ampiezza diversa la velocità iniziale della mano dovrebbe essere relativamente simile. Invece, sia la velocità che l'accelerazione del movimento della mano variano in modo proporzionale alla loro distanza dal bersaglio (Figura 33.5). Ciò vuol dire che l'ampiezza del movimento viene pianificata prima dell'inizio del movimento stesso. La rappresentazione di questa pianificazione del movimento viene detta *programma motorio*. Il programma motorio specifica le caratteristiche spaziali del movimento e gli angoli di rotazione delle articolazioni. La cosiddetta *cinematica del movimento* indica collettivamente tutte queste caratteristiche. Il programma motorio deve anche specificare le forze necessarie per ruotare le articolazioni (momenti di forza) al fine di produrre il movimento che si desidera compiere. L'insieme di queste forze costituisce la cosiddetta *dinamica del movimento*.

I programmi motori non solo specificano le caratteristiche cinematiche e dinamiche del movimento, ma det-

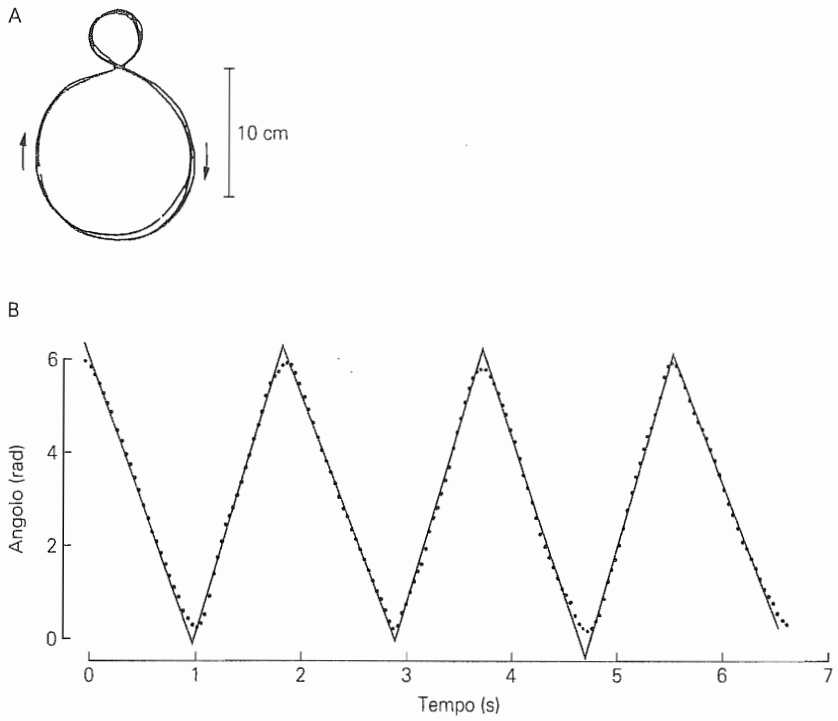


Figura 33.7 I movimenti complessi sono composti da segmenti di movimenti distinti. (Da Lacquaniti, Terzuolo e Viviani, 1983.)
A. Numero "otto" tracciato da un soggetto.
B. Il movimento continuo necessario per tracciare il numero otto è costituito da una serie di spostamenti angolari della mano che aumentano e diminuiscono regolarmente. Queste variazioni hanno luogo ad intervalli regolari durante i quali la mano compie approssimativamente la stessa rotazione angolare (*isogonia*). La durata di ciascun movimento della mano è la stessa indipendentemente dal percorso compiuto dalla mano stessa. A quest'ultima caratteristica è stato dato il nome di *isocronia*. Ricerche condotte su movimenti più complessi, quali quelli eseguiti per fare una serie di scarabocchi casuali, hanno dimostrato che anch'essi presentano una segmentazione simile. Questi studi hanno messo in evidenza anche l'esistenza di una relazione stabile fra la velocità di movimento della mano e grado di curvatura della sua traiettoria. La velocità varia come una funzione continua della curvatura, elevata alla potenza di 2/3. Questa regola della potenza dei 2/3 vale praticamente per tutti i movimenti e comporta un rallentamento obbligatorio del movimento della mano se i segmenti di movimento hanno maggiore curvatura ed un aumento della sua velocità quando i segmenti di movimento sono rettilinei.

tano anche le regole sulle modalità di risposta a certe caratteristiche delle informazioni sensoriali. Quando viene sollevato un oggetto tenuto fra il pollice e l'indice, la forza della presa dell'oggetto e l'accelerazione della mano vengono regolate in funzione di quanto si ritiene che sia sdrucciolevole l'oggetto e di quanto sia il suo peso presunto, mediante meccanismi di controllo a feed-forward. Se l'attivazione dei recettori cutanei indica che l'oggetto potrebbe scivolare fra le dita, la forza della presa viene immediatamente aumentata mediante un meccanismo di controllo rapido a feed-back operato da circuiti spinali. Di questi circuiti si suol dire che vengono "aperti" durante la fase di sollevamento dell'oggetto in quanto la risposta che essi mediano non si manifesta se gli stessi recettori vengono stimolati quando la mano non è in movimento (Figura 33.6).

Il sistema nervoso scompone le azioni complesse in movimenti elementari dalle caratteristiche spaziali e temporali molto stereotipate. Per esempio, il movimento apparentemente continuo che viene fatto per tracciare il numero otto è composto in effetti da una serie di segmenti di movimento di durata costante, indipendentemente dalla loro ampiezza (Figura 33.7). I singoli elementi spaziotemporali che compongono un movimento sono stati denominati *elementi basilari del movimento* o *schemi del movimento*. Al pari delle linee, degli ovali e dei quadrati dei programmi di grafica computerizzata, gli elementi basilari del movimento possono variare per dimensioni e durata. Si ritiene che le rappresentazioni nervose di azioni complesse, come la prensione, la scrittura manuale, la scrittura a macchina o il disegno, siano costituite da un insieme di questi semplici elementi spaziotemporali.

Il tempo di reazione varia in funzione della quantità di informazioni che vengono elaborate

Il tempo di reazione, vale a dire il tempo che intercorre fra la presentazione di uno stimolo e l'inizio di una risposta volontaria, fornisce indicazioni circa la quantità di informazioni che vengono elaborate dal sistema nervoso centrale nell'intervallo temporale compreso fra lo stimolo e la risposta. Il tempo di reazione dipende anche da altri fattori, quali la distanza che i segnali nervosi debbono percorrere e la modalità dello stimolo.

I tempi di reazione volontari sono significativamente più lunghi delle latenze delle risposte riflesse evocate con stimoli equivalenti. Per esempio, i tempi di reazione delle risposte volontarie a stimoli propriocettivi sono compresi fra gli 80 e i 120 ms, mentre le latenze più brevi dei

 ISBN 88-408-1256-3

riflessi monosinaptici a stiramenti muscolari della stessa ampiezza sono di appena 40 ms. La maggior durata dei tempi di reazione delle risposte volontarie dipende dal fatto che fra l'ingresso afferente e l'uscita motoria è interposto un maggior numero di sinapsi. Perciò, le risposte volontarie a stimoli visivi compaiono dopo intervalli temporali ancora più lunghi (150-180 ms) per la presenza di un numero maggiore di stazioni sinaptiche a livello retinico. Sfortunatamente non è possibile risalire dai tempi di reazione di un movimento al numero di sinapsi interposte fra lo stimolo e la risposta perché il tempo di sommazione delle sinapsi è estremamente variabile.

Il tempo di reazione è più breve se il soggetto conosce già la risposta che deve dare quando viene presentato lo stimolo, mentre è più lungo quando esso deve scegliere, fra diverse possibili risposte. Per esempio, se ad un soggetto vengono presentati, invece di un solo stimolo, più stimoli, ciascuno dei quali richiede una risposta diversa, il tempo aggiuntivo necessario per scegliere la risposta corretta viene detto *effetto della scelta*. Il tempo di reazione aumenta sistematicamente mano a mano che aumenta il numero delle scelte possibili (Figura 33.8A). Nel caso di compiti complessi i tempi di reazione variano da mezzo secondo ad un secondo. Dall'analisi dell'effetto della scelta sui tempi di reazione è scaturita l'ipotesi che le risposte volontarie vengano elaborate per tappe successive, ciascuna delle quali è costituita dalla selezione della risposta appropriata fra risposte alternative diverse (Figura 36.8B). I tentativi fatti per misurare la velocità di analisi delle informazioni sono arrivati alla conclusione che sono necessari intervalli temporali di 100-150 ms per elaborare un singolo bit di informazione, che è una velocità molto più bassa di quella dei piccoli personal computer.

Tuttavia, è ormai noto che più stimoli e più risposte possono essere elaborati in parallelo (Scheda 33.1). L'elaborazione in parallelo permette di ovviare alla lentezza della elaborazione in serie. L'efficienza dell'elaborazione in parallelo aumenta continuamente con l'apprendimento.

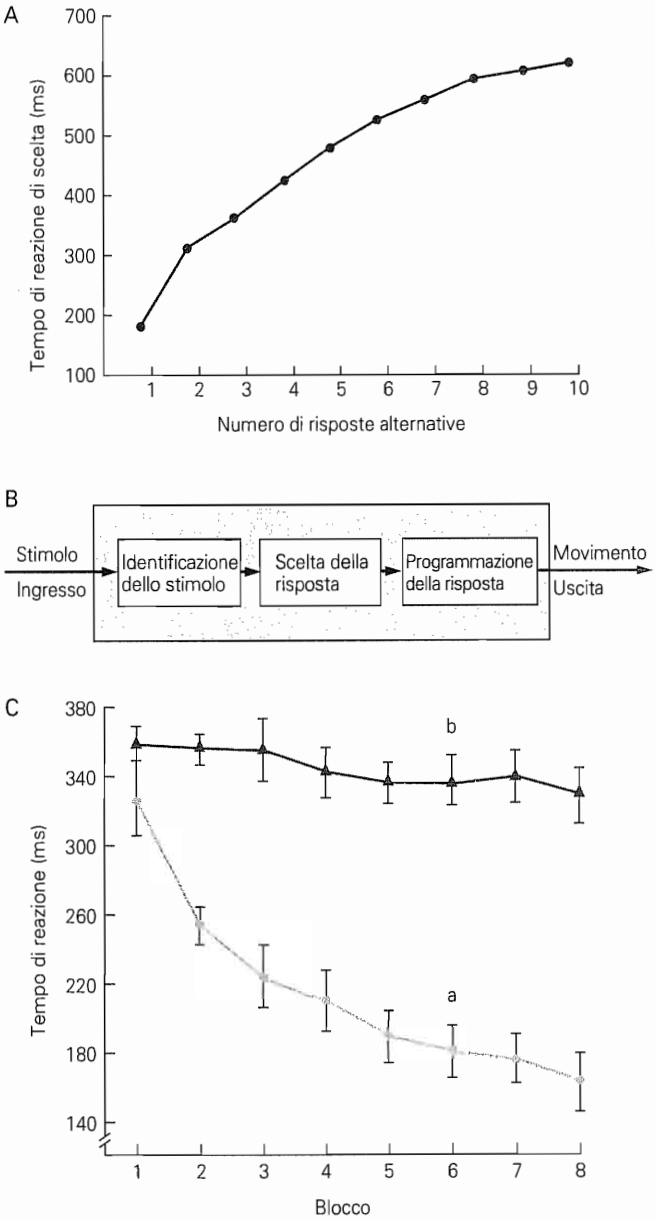


Figura 33.8 Il tempo di reazione aumenta con l'aumento del numero di scelte possibili e diminuisce con l'apprendimento.
A. Il tempo di reazione aumenta in modo non lineare con l'aumento del numero di risposte alternative che il soggetto può dare.
B. Secondo questo modello non più recente ma pur tuttavia ancora utile, fra la presentazione dello stimolo e la risposta motoria possono essere distinte tre fasi: l'identificazione dello stimolo, la scelta della risposta e la programmazione della risposta scelta.
C. Il tempo di reazione diminuisce con l'apprendimento perché gli stimoli diventano prevedibili. Nel grafico ciascun blocco rappresenta 10 repliche di una sequenza di 10 prove. Nel corso di ciascuna prova uno stimolo luminoso veniva presentato in corrispondenza di una sede fra quattro possibili ed i soggetti dovevano premere un pulsante posto al di sotto dello stimolo luminoso. Con un gruppo di soggetti (a) in un blocco veniva ripetuta la stessa sequenza di 10 prove e si osservava una notevole riduzione del tempo di reazione. Con un altro gruppo di soggetti (b) la posizione dello stimolo variava in ogni prova in modo casuale e non si osservava nessuna significativa riduzione del tempo di reazione.

Nei movimenti volontari la velocità è inversamente correlata con la precisione

Nell'ultimo decennio del diciannovesimo secolo lo psicologo Robert Woodworth dimostrò che i movimenti rapidi sono meno accurati di quelli lenti. Ciò è dovuto, almeno in parte, al fatto che nei movimenti rapidi c'è meno tempo a disposizione per le correzioni a feed-back. Infatti, i movimenti più rapidi hanno una durata inferiore degli stessi tempi di reazione. Ma la mancanza di tempo per le correzioni non spiega completamente perché i movimenti rapidi siano meno accurati e più variabili di quelli lenti. Infatti, anche i movimenti più rapidi eseguiti senza feed-back visivo presentano una maggiore variabilità sia per quanto concerne l'ampiezza che per quanto riguarda la velocità.

Parecchi fattori contribuiscono all'aumento della variabilità all'aumentare della velocità. Uno di questi è il reclutamento di successive unità motrici necessario per generare rapidi incrementi di forza, perché l'eccitabilità

dei motoneuroni è soggetta a variazioni casuali. Vedremo nel prossimo capitolo che un progressivo aumento di forza può venir prodotto reclutando un numero progressivamente minore di motoneuroni. Pertanto, quando aumenta la forza, la fluttuazione del numero di motoneuroni reclutati provoca fluttuazioni proporzionatamente maggiori di forza e quindi di velocità. Questa relazione di proporzionalità viene mantenuta per la maggior parte della gamma delle forze contrattili che possono essere sviluppate e giustifica l'aumento proporzionale della variabilità che si osserva mano a mano che aumentano la velocità del movimento (Figura 33.10) e la distanza del bersaglio. Nella Figura 33.10 è stata riportata la retta che descrive la relazione inversa che intercorre fra velocità e precisione e, come si può osservare, la sua pendenza è analoga a quella che descrive graficamente la legge di Weber-Fechner, che riguarda le caratteristiche delle discriminazioni sensoriali.

La variabilità è anche dovuta al fatto che i soggetti possono non essere certi di quali siano le forze e i carichi che si oppongono al movimento. Tuttavia, questa incertezza diminuisce con la pratica e quindi sia l'accuratezza che la velocità del movimento aumentano con l'esercizio. Per esempio, una scimmia addestrata ad afferrare una maniglia e a spostarla verso una serie di bersagli impara ad anticipare le forze che si oppongono al movimento e programma i suoi movimenti accuratamente prima del loro inizio. Col tempo, la traiettoria verso ciascun bersaglio diventa sempre più rettilinea e meno variabile (Figura 33.11).

Nelle competizioni sportive e nei compiti che richiedono notevoli abilità motorie il sistema nervoso centrale finisce con l'apprendere a tener conto anche delle più piccole variazioni della postura, dei carichi esterni e di altri fattori che potrebbero influenzare la traiettoria del movimento. Questo principio è illustrato in modo ottimale nel caso dei provetti tiratori di pistola che riescono ad essere molto precisi in quanto premono il grilletto in sincronia con i loro tremori involontari. Solo i principianti cercano di restare immobili quando premono il grilletto.

I sistemi motori sono organizzati in maniera gerarchica

Il midollo spinale, il tronco dell'encefalo e il proencefalo contengono circuiti motori progressivamente più complessi

I sistemi motori sono in grado di eseguire, ad elevata velocità e con grande accuratezza, tipi diversi di atti motori, sia riflessi e ritmici che volontari, perché nella loro organizzazione funzionale sono presenti due proprietà. In primo luogo, l'analisi delle informazioni sensoriali e dei comandi da convogliare ai motoneuroni e ai muscoli viene operata da aree del midollo spinale, del tronco dell'encefalo e del proencefalo interconnesse fra di loro in modo gerarchico. Ciascun livello possiede circuiti in grado di organizzare o regolare risposte motorie complesse per il tramite delle loro connessioni afferenti ed efferenti. In secondo luogo, le informazioni sensoriali relative al movimento vengono analizzate a livello di sistemi diversi che operano in parallelo. L'organizzazione gerarchica dei sistemi motori è illustrata nella Figura 33.12.

Il midollo spinale rappresenta il livello più basso di questa organizzazione di tipo gerarchico. Esso contiene i circuiti neuronali che mediano vari riflessi e movimenti automatici di tipo ritmico, come la locomozione e il grattamento. Circuiti simili che mediano movimenti riflessi della faccia e della bocca si trovano nel tronco dell'encefalo. Il circuito neuronale più semplice è monosinaptico, essendo composto solo da un neurone sensitivo primario e da un motoneurone, mentre la maggior parte dei riflessi sono mediati da circuiti polisinaptici, nei quali uno o più neuroni sono interposti fra il neurone sensitivo primario e il motoneurone.

Gli interneuroni e i motoneuroni ricevono anche connessioni da assoni provenienti dai centri superiori. I segnali ritrasmessi da questi neuroni sovraspinali possono modificare le risposte riflesse agli stimoli periferici facilitando o inibendo popolazioni diverse di interneuroni. Questi segnali coordinano anche le azioni motorie per il tramite di questi interneuroni. Per esempio, quando viene flessa un'articolazione, i comandi discendenti che attivano il muscolo flessore inibiscono il muscolo estensore che si oppone alla flessione, attraverso lo stesso interneurone inibitorio che viene attivato nel riflesso da stiramento. Tuttavia, tutti i comandi motori finiscono con il convergere sui motoneuroni, i cui assoni lasciano il midollo spinale o il tronco dell'encefalo per innervare i muscoli scheletrici. Perciò, seguendo la terminologia di Sherrington, i motoneuroni vengono considerati "la via finale comune" di tutte le azioni motorie.

Il livello successivo dell'organizzazione gerarchica è il tronco dell'encefalo. Due sistemi di neuroni del tronco dell'encefalo, i sistemi mediali e quelli laterali, ricevono afferenze dalla corteccia cerebrale e da nuclei sottocorticali e proiettano al midollo spinale. I *sistemi discendenti mediali* sono implicati nel controllo della postura ed integrano informazioni visive, vestibolari e somatosensitive. I *sistemi discendenti laterali* controllano in misura maggiore i muscoli distali degli arti e perciò sono importanti per i movimenti finalizzati, specialmente per quelli del braccio e della mano. Altri circuiti del tronco dell'encefalo controllano i movimenti degli occhi e del capo.

La corteccia costituisce il livello più elevato dell'organizzazione gerarchica del controllo motorio. La corteccia motrice primaria e parecchie aree premotorie proiettano direttamente al midollo spinale attraverso il tratto corticospinale e controllano anche i tratti motori che prendono origine dal tronco dell'encefalo. Le aree premotorie sono importanti per la coordinazione e la pianificazione delle sequenze complesse di movimenti. Esse ricevono informazioni dalle cortecce associative parietali posterio-

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 33.1

Elaborazione in parallelo del movimento

Quanto tempo occorre per specificare compiutamente un programma motorio (per esempio, la direzione o l'ampiezza di un movimento)? La risposta che si può dare a questa domanda è diversa a seconda che i singoli parametri siano specificati in stadi di elaborazione successivi o attraverso un'elaborazione in parallelo. Questo problema è stato affrontato per la prima volta da David Rosenbaum nel corso di un esperimento che si proponeva specificatamente lo scopo di appurare se il ritardo nei tempi di reazione di scelta poteva essere ridotto fornendo ai soggetti informazioni parziali circa la risposta attesa.

In questo esperimento la scelta che il soggetto doveva fare concerneva la mano che doveva muovere, la direzione del movimento da eseguire e la sua ampiezza. Com'era da attendersi, i tempi di reazione erano più lunghi quando il soggetto non disponeva di alcuna informazione preliminare e diventavano progressivamente più brevi mano a mano che disponeva di maggiori informazioni. Queste osservazioni indicavano che il sistema nervoso centrale è in grado di programmare singole caratteristiche del movimento prima della sua esecuzione.

Con questo esperimento, tuttavia, non è possibile determinare se singole caratteristiche del movimento possano essere programmate, mentre è in corso la preparazione dell'azione, attraverso vie distinte poste in parallelo. È possibile iniziare una risposta prima che vengano specificate completamente tutte le sue caratteristiche? In altri termini, è possibile adottare strategie diverse quando qualcuno dei parametri non è ancora noto? Per determinare se l'ampiezza e la direzione di un movimento possano essere programmati attraverso vie distinte poste in parallelo e quanto tempo occorre per programmare queste caratteristiche è necessario esaminare come si modificano le risposte in funzione del tempo disponibile per specificare una particolare caratteristica. Quest'obiettivo è stato raggiunto utilizzando il *paradigma della risposta sincronizzata* (Figura 33.9A). I soggetti erano addestrati ad iniziare una risposta

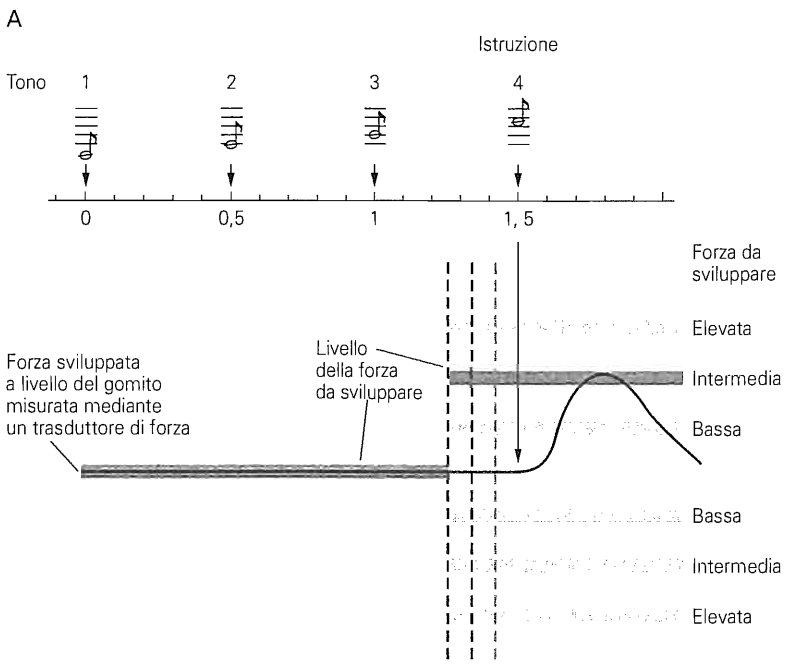


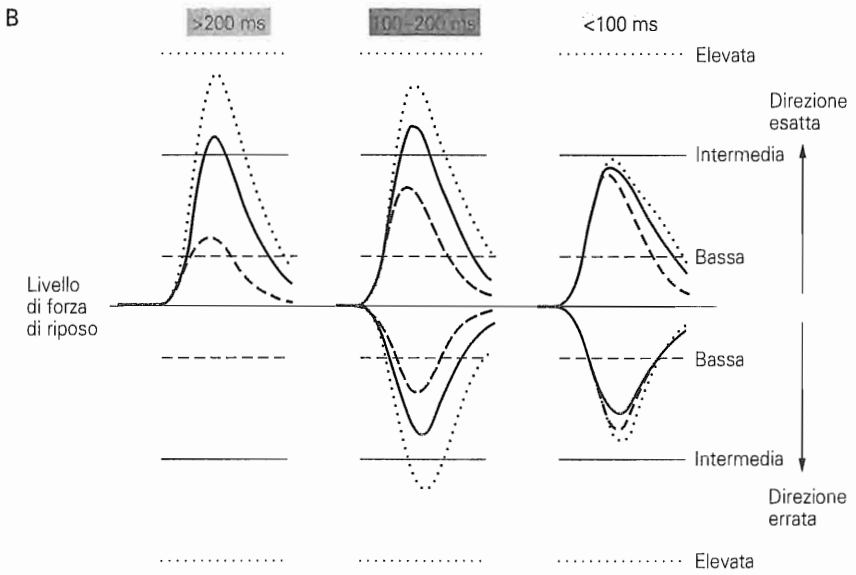
Figura 33.9
A. Paradigma di risposta sincronizzata. In ciascuna prova venivano presentati al soggetto quattro toni in successione, di intensità crescente, ad intervalli di 0,5 s. Il soggetto, il cui braccio era stato in precedenza immobilizzato, veniva istruito a produrre un impulso di forza a livello del gomito (cioè una breve flessione o una estensione isometrica del gomito) in modo sincrono con la presentazione del quarto tono. Il soggetto veniva istruito anche a cercare di far raggiungere all'impulso di forza il valore di picco del livello specificato, ad un tempo imprecisato nell'intervallo fra il terzo ed il quarto tono ma di non cercare di correggere la risposta se non fosse stato in grado di raggiungere il valore di riferimento. I livelli di forza che il soggetto doveva raggiungere erano sei, tre di questi comportavano un movimento di flessione (deflessione verso l'alto) e gli altri tre un movimento di estensione (deflessione verso il basso).
B. Valor medio dell'andamento nel tempo della forza delle risposte. I tracciati di sinistra si riferiscono a risposte iniziate almeno 200 ms dopo la specificazione della forza che bisognava raggiungere. Queste risposte erano completamente pre-programmate prima della loro esecuzione. L'andamento nel tempo della forza era altamente stereotipato ed il picco di forza corrispondeva a quello richiesto; inoltre, nessuna delle risposte era

ri e prefrontali (v. Capitolo 19) e proiettano alla corteccia motrice primaria e al midollo spinale.

La grande varietà dei circuiti riflessi presenti nel midollo spinale e nel tronco dell'encefalo semplifica le istruzioni che la corteccia cerebrale deve inviare ai livelli inferiori. Facilitando alcuni circuiti ed inibendone altri, i livelli superiori fanno sì che le afferenze sensoriali che raggiungono i livelli inferiori possano contribuire a determi-

semplice in modo sincrono con un segnale acustico facilmente prevedibile (come avviene nella danza). Mediante segnali visivi venivano fornite ai soggetti indicazioni circa l'ampiezza e la direzione di ciascuna risposta. Il fatto che i soggetti fossero istruiti a cominciare la risposta facendo riferimento al segnale acustico impediva loro di iniziare la risposta in corrispondenza della presentazione del segnale visivo, che poteva fornire informazioni solo sull'ampiezza e la direzione del movimento.

L'influenza del tempo a disposizione per l'elaborazione della risposta sulle caratteristiche della traiettoria del movimento veniva valutata variando in modo sistematico il tempo intercorrente fra il momento in cui veniva presentata l'informazione relativa all'ampiezza e alla direzione del movimento atteso e l'inizio del movimento stesso. Quando i soggetti dovevano cominciare a dare la risposta prima di conoscerne le caratteristiche, assegnavano all'ampiezza ed alla direzione valori precostituiti (*valori di default*) basandosi sulle loro aspettative. Quando due direzioni erano ugualmente probabili, le risposte nelle due direzioni avevano la stessa frequenza. Dopo la presentazione dei segnali visivi e l'elaborazione delle informazioni relative all'ampiezza e alla direzione del movimento, la specificazione della risposta avviene entro circa 200 ms. È interessante rilevare che l'ampiezza viene specificata progressivamente sia per i movimenti nella direzione corretta che per i movimenti nella direzione errata. Perciò, la specificazione dell'ampiezza e della direzione del movimento vengono operate in parallelo. Poiché alcune caratteristiche dei movimenti, quali il profilo a campana della distribuzione della loro velocità, il grado di linearità della loro traiettoria e il tempo per la loro esecuzione, erano le stesse sia per le risposte di "default" che per le risposte parzialmente o completamente specificate (Figura 33.9B), si può concludere che questi movimenti non vengono modificati in modo sostanziale durante la loro esecuzione. Risultati simili sono stati ottenuti anche nel caso dei movimenti della mano nello spazio.



nella direzione errata (verso l'alto piuttosto che verso il basso). I tracciati di destra si riferiscono alle risposte iniziate 0-100 ms dopo la presentazione dell'istruzione relativa alla forza da sviluppare, cioè prima che fosse possibile elaborare le informazioni concernenti l'ampiezza e la direzione del movimento. Metà delle risposte erano nella direzione esatta e metà nella direzione errata. Nonostante ciò, l'andamento nel tempo della forza di queste risposte di "default" è simile a quello delle risposte completamente pre-programmate e la loro ampiezza si colloca sempre al centro della gamma delle ampiezze. I tracciati al centro si riferiscono alle risposte iniziate 100-200 ms dopo la presentazione del segnale relativo all'istruzione della forza da sviluppare. Le risposte nella direzione esatta cominciavano ad essere parzialmente graduali: le risposte in cui bisognava sviluppare livelli di forza bassi ed elevati erano rispettivamente minori o maggiori delle risposte nelle quali bisognava sviluppare livelli intermedi di forza. Un seconda caratteristica di rilievo, tuttavia, è data dal fatto che la graduazione della forza era ugualmente evidente sia per le risposte nella direzione esatta che per quelle nella direzione errata. Questa osservazione dimostra che l'ampiezza e la direzione vengono specificate in modo indipendente. (Da Favilla e collaboratori, 1988.)

nare i dettagli temporali di un movimento nel corso della sua esecuzione. In questo modo, la selezione dei tempi di attivazione dei muscoli agonisti ed antagonisti viene operata dai circuiti spinali e perciò non occorre che vengano specificati in modo accurato i tempi in cui convogliare i segnali discendenti. Gli schemi di coordinazione dei circuiti spinali sono relativamente stereotipati. Un gatto con una sezione spinale a livello cervicale, se viene sorretto, è

 ISBN 88-408-1256-3

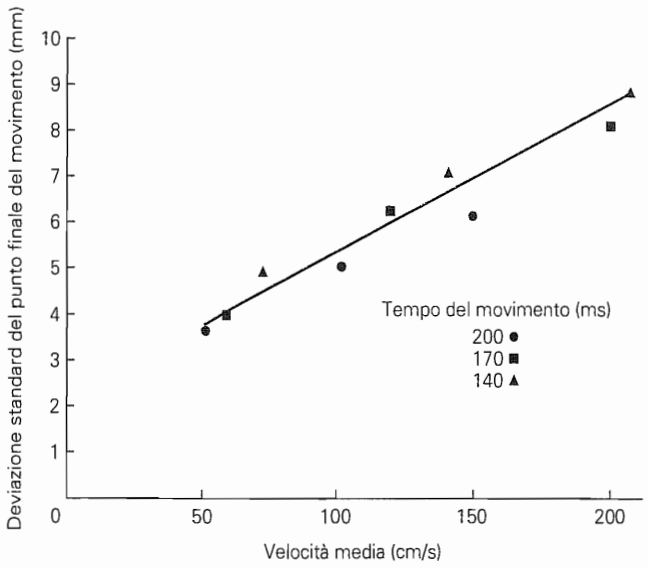


Figura 33.10 L'accuratezza del movimento varia in modo inversamente proporzionale alla sua velocità. I soggetti tenevano in mano uno stilo e dovevano colpire una sbarretta rettilinea disposta perpendicolarmente alla direzione in cui muovevano lo stilo. I soggetti non potevano vedere la mano e perciò non erano in grado di correggere il movimento. Per valutare la variabilità del movimento del braccio è stata utilizzata la deviazione standard dell'ampiezza dei movimenti che è stata riportata nel grafico in funzione del valor medio della velocità del movimento (per tre distinti tempi del movimento). Come si può osservare, la variabilità aumentava in funzione della velocità e quindi della forza che produceva il movimento. (Da Schmidt e collaboratori, 1979.)

in grado di camminare su un tappeto mobile e di portare la zampa al di là di un ostacolo con cui è venuto in contatto. Tuttavia, il gatto spinale non è in grado di sollevare la zampa *prima* dell'impatto con l'ostacolo, come invece può fare un animale intatto, perché questo movimento richiede il controllo dell'arto ad opera di informazioni visive. Questo controllo anticipatorio, a sua volta, richiede l'intervento della corteccia motrice, che sopprime l'attività del circuito oscillatorio che coordina la locomozione.

Il cervelletto e i nuclei della base influenzano i sistemi motori della corteccia cerebrale e del tronco dell'encefalo

Oltre a questi tre livelli gerarchici (midollo spinale, tronco dell'encefalo e corteccia cerebrale), anche due altre formazioni cerebrali partecipano alla pianificazione e all'esecuzione del movimento. Il cervelletto e i nuclei della base fanno parte di circuiti a feed-back che controllano le aree motorie della corteccia cerebrale e del tronco dell'encefalo. Infatti, essi ricevono afferenze da varie aree corticali e proiettano alle aree motorie della corteccia cerebrale attraverso il talamo. Le proiezioni dirette di queste due formazioni alla corteccia raggiungono regioni distinte del talamo e stabiliscono contatti con diverse aree corticali. Anche le afferenze che queste formazioni ricevono dalla corteccia cerebrale sono diverse. Il cervelletto ed i nuclei della base non inviano significative proiezioni al midollo spinale, ma sono tuttavia in grado di influenzare l'attività dei motoneuroni del tronco dell'encefalo.

Sebbene il contributo specifico del cervelletto e dei nuclei della base all'azione motoria non sia stato ancora definito con chiarezza, è indubbio che entrambe queste formazioni sono necessarie perché i movimenti e gli atteggiamenti posturali abbiano la loro caratteristica scorrevolezza. Le lesioni di ciascuna di queste formazioni provocano l'insorgenza di manifestazioni patologiche caratteristiche. Malattie degenerative dei nuclei della base, quali il morbo di Parkinson o quello di Huntington, provocano la comparsa di movimenti involontari, di anormalità della postura e, come hanno documentato recenti indagini, di alterazioni dei processi cognitivi. Nel corso degli ultimi anni si è progressivamente accumulata una serie di prove che suggeriscono che i nuclei della base sono implicati nei processi motivazionali e nella scelta dei piani comportamentali che assicurano l'adattamento alle varie condizioni ambientali (Capitolo 43). Le lesioni di origine vascolare ed alcuni processi di natura degenerativa su base familiare del cervelletto provocano la comparsa dell'atassia cerebellare, che è caratterizzata dalla perdita di coordinazione e di accuratezza dei movimenti degli arti. I circuiti cerebellari sono implicati nella selezione delle caratteristiche temporali e nella coordinazione dei movimenti in via di svolgimento e nell'apprendimento delle abilità motorie (Capitolo 42).

Le lesioni delle vie motorie producono segni positivi e negativi

Il neurologo John Hughlings Jackson, vissuto nel diciannovesimo secolo, pose mano a una serie di indagini cliniche che furono fondamentali per la comprensione dei meccanismi funzionali delle diverse regioni della corteccia cerebrale. Hughlings Jackson fu anche il primo ad osservare che le lesioni del sistema nervoso centrale provocano la comparsa sia di segni negativi che di segni positivi. I segni negativi dipendono dalla perdita di particolari funzioni controllate dal sistema leso quale, per esempio, la perdita della forza muscolare. I segni positivi, detti anche *fenomeni di liberazione*, sono costituiti da risposte anormali e stereotipate che derivano dalla sottrazione di un'inibizione tonica sui circuiti neuronali che mediano queste risposte. Quando nel Gatto viene eliminato il controllo cerebrale sui centri motori del tronco dell'encefalo, i movimenti del capo e del collo evocano riflessi posturali che non si osservano mai negli animali intatti.

Nell'Uomo le lesioni che interrompono le vie discendenti dalla corteccia cerebrale o dal tronco dell'encefalo provocano paresi dei movimenti volontari (segno negativo) mentre aumentano il tono muscolare dando origine a una manifestazione clinica fondamentale di quella condizione patologica che vien detta *spasticità*. In questa condizione, al pari di quanto avviene nella rigidità da decere-

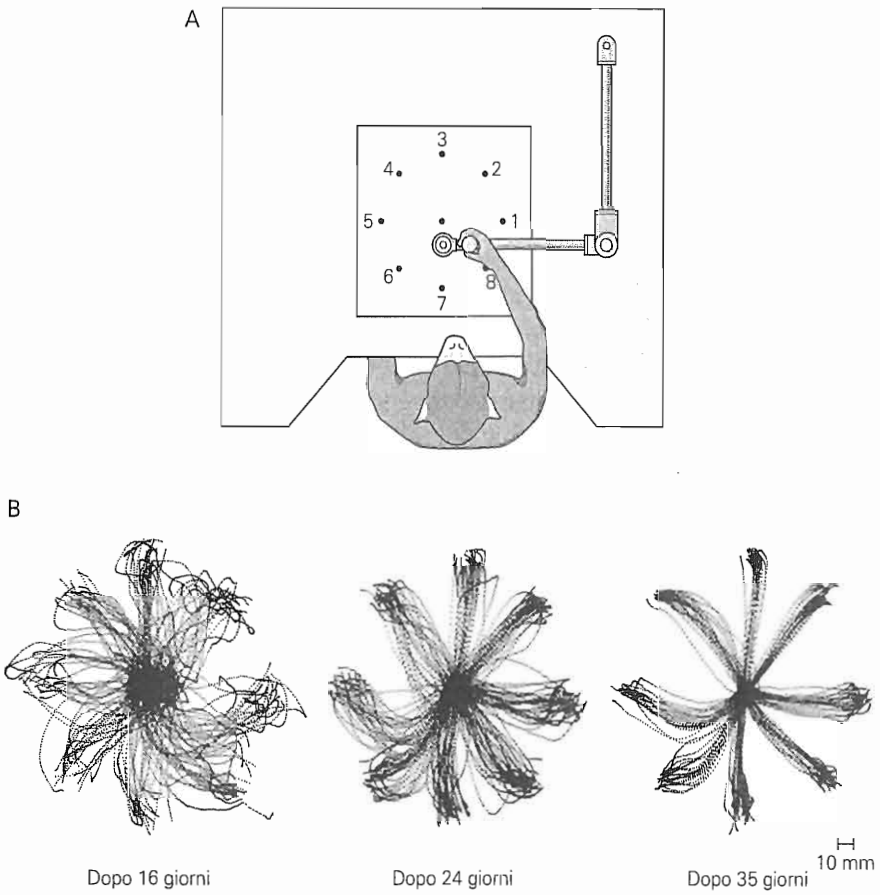


Figura 33.11 L'accuratezza del movimento di raggiungimento aumenta con l'apprendimento.
A. Una scimmia veniva fatta sedere davanti ad un tavolo e doveva muovere sulla superficie del tavolo (partendo dalla posizione riportata nella figura) una maniglia posta all'estremità di un dispositivo meccanico, dotato di un braccio snodato, per raggiungere diversi bersagli (indicati con i numeri 1-8) disposti in modo da formare un cerchio. La scimmia doveva spostare la maniglia dal centro del cerchio verso il bersaglio illuminato dall'accensione di una lampada e doveva coprirlo con un cerchio di plexiglass situato all'estremità del dispositivo. B. Registrazioni delle traiettorie dei movimenti di una scimmia in fasi successive di addestramento. Le traiettorie diventavano progressivamente più rettilinee con la pratica e parallelamente aumentava l'accuratezza dei movimenti, come risulta dalla diminuzione della dispersione (variabilità) delle traiettorie. (La persistenza delle curvature nelle traiettorie dei movimenti diretti verso i bersagli 4, 5 e 6 dipende dai vincoli meccanici dell'apparato sperimentale.)

brazione, i riflessi da stiramento sono abnormemente attivi. Il medico si trova spesso a dover stabilire se la paresi di un paziente dipenda da una malattia che interessa i sistemi discendenti che dalla corteccia cerebrale e dal tronco dell'encefalo si portano ai motoneuroni o da una malattia che interessa direttamente i motoneuroni o i loro assoni. Sebbene entrambe le condizioni patologiche producano paresi, in quanto si determina una diminuzione dei segnali nervosi che raggiungono i muscoli, tre importanti differenze permettono di distinguere fra queste condizioni. In primo luogo, le malattie che interessano le vie discendenti provocano spasticità, mentre quelle che colpiscono i motoneuroni non determinano spasticità. In secondo luogo, le malattie che colpiscono direttamente i motoneuroni causano atrofia da denervazione e riduzione della massa muscolare, mentre queste manifestazioni sono assenti quando si verifica una lesione delle vie discendenti. In terzo luogo, le lesioni dei sistemi discendenti tendono ad avere una distribuzione più diffusa a livello dei muscoli degli arti e della faccia e spesso interessano grandi gruppi di muscoli quali, per esempio, i flessori. Al contrario, la degenerazione di gruppi localizzati di motoneuroni tende ad interessare i muscoli in modo irregolare e può perfino colpire singoli muscoli. Le lesioni dei nervi provocano paresi a carico dei muscoli innervati dai singoli nervi.

Passiamo ora in rassegna l'organizzazione dei tre livelli gerarchici (il midollo spinale, il tronco dell'encefalo e la corteccia cerebrale) e il modo in cui essi controllano i muscoli prossimali e distali.

Il movimento viene eseguito dai motoneuroni spinali

Le fibre afferenti primarie dei recettori periferici cutanei e profondi (Capitolo 22) si ramificano diffusamente prima di terminare a livello di lamine diverse della sostanza grigia del midollo spinale, dove stabiliscono connessioni con quattro tipi di neuroni: (1) interneuroni locali, i cui assoni rimangono confinati nello stesso segmento spinale o in segmenti adiacenti; (2) neuroni propriospinali, le cui terminazioni assonali raggiungono segmenti spinali lontani; (3) neuroni di proiezione, i cui assoni ascendono in direzione dei centri cerebrali superiori; e (4) motoneuroni, i cui assoni escono dal sistema nervoso centrale e vanno ad innervare i muscoli. Prenderemo in esame dapprima i motoneuroni e poi gli interneuroni e i neuroni propriospinali, che sono tutti tipi di neuroni che rivestono grande importanza per il controllo motorio.

I corpi cellulari dei motoneuroni che innervano i singoli muscoli sono disposti nei pool motoneuronali, o *nuclei motori*, che formano colonne longitudinali di cellule che occupano da uno a quattro segmenti spinali. L'organizzazione spaziale dei vari nuclei motori segue la cosiddetta *regola prossimo-distale*. Secondo questa regola, i motoneuroni che innervano i muscoli più prossimali sono disposti nel midollo spinale in posizione mediale rispetto a quelli che innervano i muscoli più distali, che occupano posizioni progressivamente più laterali. Pertanto, per quanto riguarda l'arto superiore, i motoneuroni che

 ISBN 88-408-1256-3

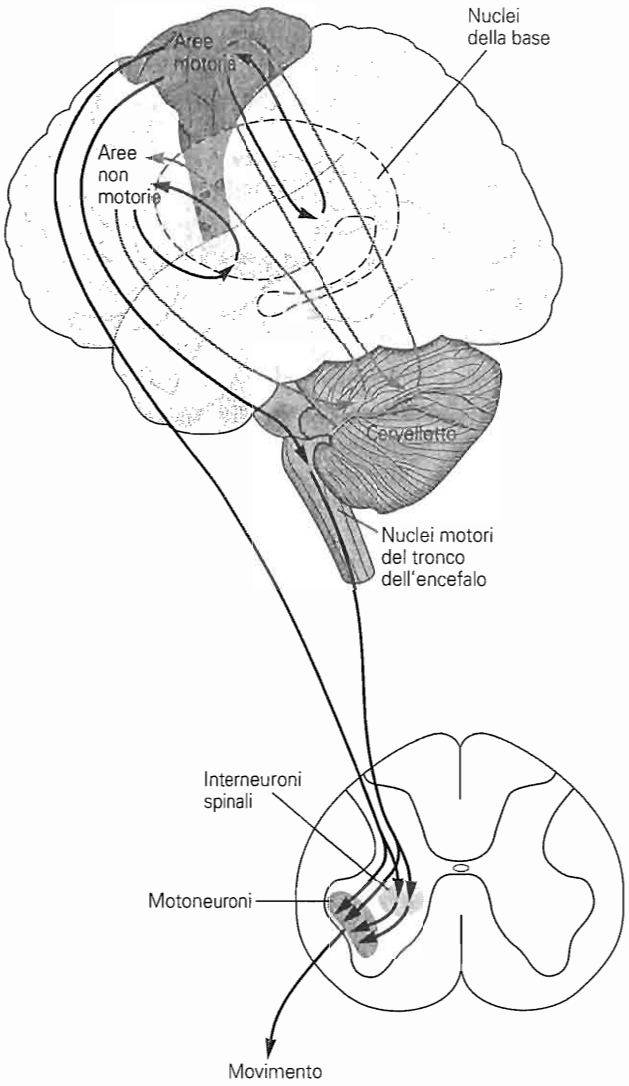


Figura 33.12 I sistemi motori hanno tre livelli di controllo organizzati in modo seriale e in parallelo: il midollo spinale, il tronco dell'encefalo e il proencefalo. Le aree motorie della corteccia cerebrale possono influenzare il midollo spinale sia direttamente che attraverso i sistemi discendenti del tronco dell'encefalo. Tutti e tre i livelli di controllo dei sistemi motori ricevono afferenze sensoriali e vengono influenzati da due sistemi sottocorticali indipendenti: i nuclei della base ed il cervelletto. (I nuclei della base ed il cervelletto agiscono sulla corteccia cerebrale attraverso nuclei di ritrasmissione del talamo, che per chiarezza non sono stati riportati nello schema della figura.)

innervano i muscoli assiali, del cingolo scapolare, del gomito del polso e delle dita sono disposti in senso mediolaterale (Figura 33.13). La separazione dei motoneuroni che innervano i muscoli assiali e prossimali da quelli che innervano i muscoli distali viene conservata per tutta l'estensione del midollo spinale.

La specializzazione funzionale dei nuclei motori mediali e laterali si ripercuote anche nell'organizzazione degli interneuroni locali del midollo spinale. Gli interneuroni della parte più mediale della zona intermedia del midollo spinale proiettano ai nuclei motori mediali, che controllano i muscoli assiali di entrambi i lati del corpo. Gli interneuroni disposti lateralmente proiettano solo ai motoneuroni che innervano i muscoli ipsilaterali dei cingoli, mentre quelli situati in posizione ancora più laterale contraggono sinapsi con i motoneuroni che innervano i muscoli ipsilaterali più distali (Figura 33.13).

Gli assoni dei neuroni propriospinali ascendono e discendono nella sostanza bianca del midollo spinale e terminano sia su interneuroni che su motoneuroni di altri segmenti (Figura 33.13). Gli assoni dei neuroni propriospinali mediali decorrono nelle colonne mediale e ventrale, sono piuttosto lunghi e le loro terminazioni si ramificano abbondantemente. Alcuni di questi assoni possono estendersi per l'intera lunghezza del midollo spinale e coordinano i movimenti del collo e della pelvi. Questo tipo di organizzazione fa sì che i muscoli assiali, che sono innervati da molti segmenti spinali, possano contrarsi in modo coordinato durante gli aggiustamenti posturali.

I neuroni propriospinali disposti più lateralmente interconnettono un minor numero di segmenti spinali e stabiliscono connessioni topograficamente meno diffuse. Questo tipo di organizzazione fornisce una spiegazione del fatto che i muscoli più distali abbiano una maggiore indipendenza d'azione e perciò possano presentare schemi di attivazione molto diversi fra di loro. Anche se i muscoli della spalla e del gomito vengono usati per dirigere la mano che deve afferrare gli oggetti in diverse direzioni, i movimenti della spalla e del gomito sono molto più stereotipati e meno differenziati di quelli del polso e del gomito. Il controllo delle dita richiede il massimo grado di differenziazione. Anche i movimenti di singole dita richiedono contrazioni molto differenziate e coordinate di molti muscoli (Capitolo 38).

Il tronco dell'encefalo modula l'azione dei circuiti spinali

Il tronco dell'encefalo contiene, oltre ai nuclei motori che controllano i muscoli facciali, molti gruppi di neuroni che proiettano alla sostanza grigia del midollo spinale. Queste proiezioni discendenti sono state suddivise dal neuroanatomico olandese Hans Kuypers in due gruppi principali: le vie mediali e laterali del tronco dell'encefalo.

Le vie mediali formano il sistema di controllo della postura sulla base del quale le aree motorie corticali possono poi organizzare movimenti molto più differenziati. Queste vie costituiscono la componente filogeneticamente più antica dei sistemi motori discendenti e sono formate da tre tratti principali: i tratti vestibolospinali (mediale e laterale), reticolospinali (mediale e laterale) e tettospinale. Questi tratti discendono nelle colonne ventrali ipsilaterali del midollo spinale e terminano prevalentemente sugli interneuroni e i neuroni propriospinali lunghi della parte ventromediale della zona intermedia (Figura 33.14A) influenzando i motoneuroni che innervano i muscoli assiali e prossimali. Essi terminano anche direttamente su alcuni motoneuroni, e segnatamente su quelli che innervano i muscoli assiali. Il fatto che i singoli assoni abbiano un'ampia area di terminazione è importante perché ciò permette

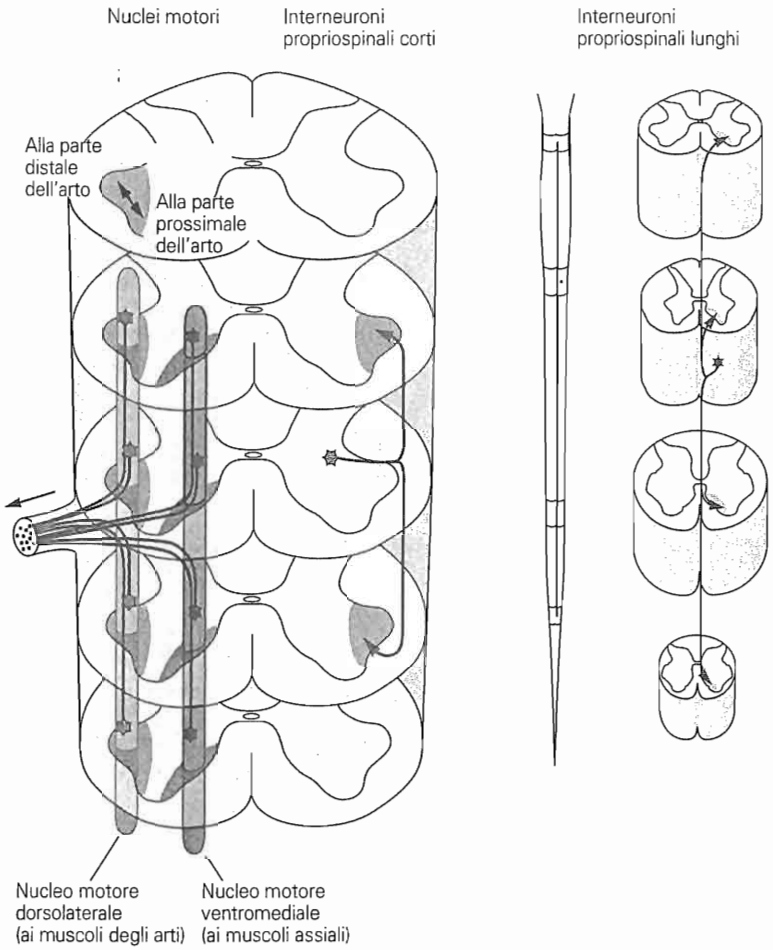


Figura 33.13 I nuclei motori del midollo spinale sono disposti lungo due assi a seconda della loro funzione. I nuclei mediali contengono i motoneuroni che innervano i muscoli assiali del collo e della schiena. Nei nuclei laterali i motoneuroni più mediali innervano i muscoli prossimali, mentre quelli più laterali innervano i muscoli distali. I nuclei motori mediali sono interconnessi fra di loro da neuroni propriospinali dotati di assoni lunghi che attraversano numerosi segmenti del midollo spinale, mentre i nuclei laterali sono interconnessi da neuroni propriospinali con assone corto che connettono pochi segmenti spinali.

loro di esercitare il proprio controllo su diversi nuclei motori funzionalmente correlati fra di loro.

Le vie laterali del tronco dell'encefalo sono implicate maggiormente nel controllo dei movimenti degli arti diretti ad uno scopo, quali i movimenti di raggiungimento e di manipolazione. Esse terminano sugli interneuroni della parte dorsolaterale della sostanza grigia spinale e perciò influenzano i motoneuroni che controllano i muscoli distali degli arti. La principale via discendente laterale del tronco dell'encefalo è il *tratto rubrospinale*, che si origina dalla porzione magnocellulare del nucleo rosso del mesencefalo. Le fibre rubrospinali raggiungono il midollo spinale dove decorrono nella parte dorsale della colonna laterale (Figura 33.14B). Nel Gatto e nella Scimmia il tratto rubrospinale è importante per il controllo dei muscoli distali degli arti che vengono usati per manipolare gli oggetti. Nelle scimmie antropomorfe e nell'Uomo questa funzione è svolta il larga misura dal sistema corticospinale.

La corteccia cerebrale modula l'azione dei motoneuroni del tronco dell'encefalo e del midollo spinale

La capacità di organizzare atti motori complessi e di eseguire con precisione movimenti fini dipende da segnali di controllo provenienti dalle aree motorie della corteccia cerebrale. I comandi motori vengono convogliati in due tratti. Le fibre corticobulbari controllano i nuclei motori del tronco dell'encefalo che innervano i muscoli facciali, mentre le fibre corticospinali controllano i motoneuroni spinali che innervano i muscoli del tronco e degli arti. Inoltre, la corteccia cerebrale influenza indirettamente l'attività dei motoneuroni spinali agendo sulle vie discendenti del tronco dell'encefalo.

La corteccia cerebrale agisce sui motoneuroni sia direttamente che indirettamente

Alla fine del diciannovesimo secolo Gustav Fritsch e Eduard Hitzig scoprirono che la stimolazione elettrica della corteccia cerebrale provoca movimenti della parte contralaterale del corpo. La stimolazione sistematica della corteccia cerebrale dei primati ha dimostrato l'esistenza, nelle aree frontali, di mappe somatotopiche del corpo. Inoltre, lesioni della regione del braccio e della gamba della corteccia motrice provocano la comparsa di degenerazioni assonali rispettivamente a livello cervicale e lombare. Queste osservazioni dimostrano che le aree somatotopiche della corteccia cerebrale proiettano ai corrispondenti bersagli del midollo spinale. La corteccia motrice primaria si trova a livello del giro precentrale, in corrispondenza dell'area 4 di Brodmann. Altre mappe motorie sono state identificate nell'area 6, che è la corteccia premotoria. (Queste mappe e il loro contributo al control-

 ISBN 88-408-1256-3

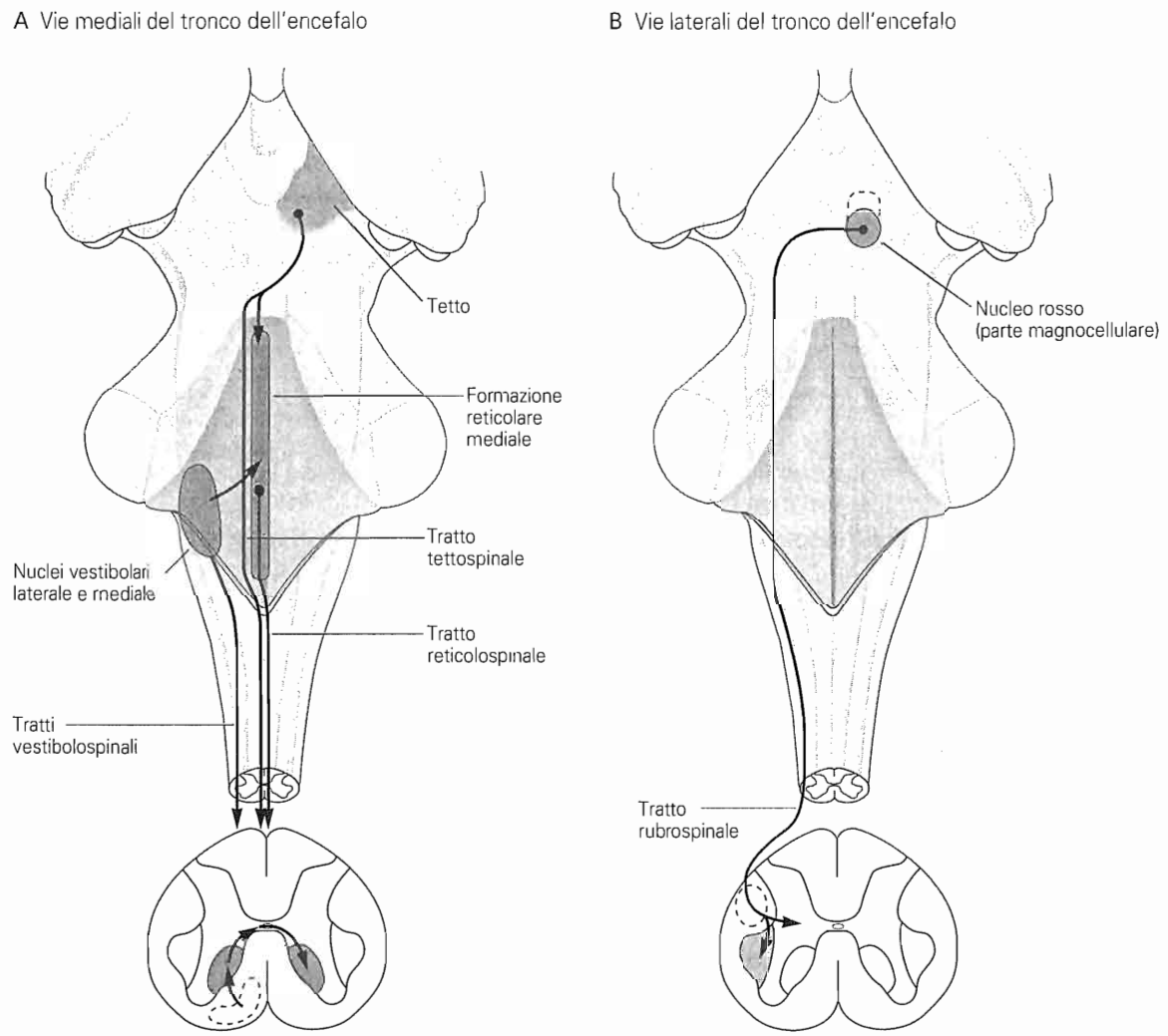


Figura 33.14 Le vie discendenti mediali e laterali del tronco dell'encefalo controllano gruppi diversi di neuroni e gruppi diversi di muscoli.
A. Le principali componenti delle vie mediali sono i tratti reticolospinali, vestibolospinali mediale e laterale e tettospinale, che discendono nella colonna ventrale e terminano a livello dell'area ventromediale della sostanza grigia del midollo spinale.
B. La principale via laterale è il tratto rubrospinale, che si origina dalla porzione magnocellulare del nucleo rosso. Il tratto rubrospinale discende nella colonna dorsolaterale contralaterale e termina a livello dell'area dorsolaterale della sostanza grigia del midollo spinale.

lo motorio saranno presi in esame nel Capitolo 38, nel contesto dell'analisi del movimento volontario.) Gli assoni dei neuroni corticospinali che proiettano al midollo spinale decorrono insieme nel tratto corticospinale, che è un cospicuo fascio composto da circa 1 milione di assoni. Circa un terzo di questi si origina dal giro precentrale del lobo frontale. Un altro terzo prende origine dall'area 6. I rimanenti assoni si originano dalle aree 3, 2 e 1 della corteccia somatosensitiva e regolano la ritrasmissione dei segnali afferenti a livello del corno dorsale.

Le fibre corticospinali decorrono insieme alle fibre corticobulbari nel braccio posteriore della capsula interna e si portano insieme ad esse nella parte ventrale del mesencefalo. Nel ponte queste fibre si suddividono in piccoli fasci che decorrono fra i nuclei pontini. Successivamente le fibre corticospinali si raggruppano di nuovo a livello del bulbo, dove formano la piramide bulbare, che costituisce un importante punto di repere in corrispondenza della superficie ventrale del bulbo. A livello della giunzione del bulbo con il midollo spinale circa tre quarti delle fibre attraversano la linea mediana e formano la decussazione delle piramidi. Le fibre che si incrociano discendono nella parte dorsale della colonna laterale (colonna dorsolaterale) del midollo spinale, formando il tratto corticospinale laterale. Le fibre non crociate discendono nella colonna ventrale, formando il tratto corticospinale ventrale (Figura 33.15).

Le suddivisioni laterale e ventrale del tratto corticospinale terminano approssimativamente a livello delle stesse regioni della sostanza grigia del midollo spinale in cui terminano i sistemi laterale e mediale che si originano dal tronco dell'encefalo. Il tratto corticospinale laterale proietta principalmente ai nuclei motori della parte laterale del corno ventrale e agli interneuroni della parte laterale della zona intermedia. Il tratto corticospinale ventrale proietta bilateralmente alla colonna ventromediale e alla vicina zona intermedia, che controllano i motoneuroni che innervano i muscoli assiali.

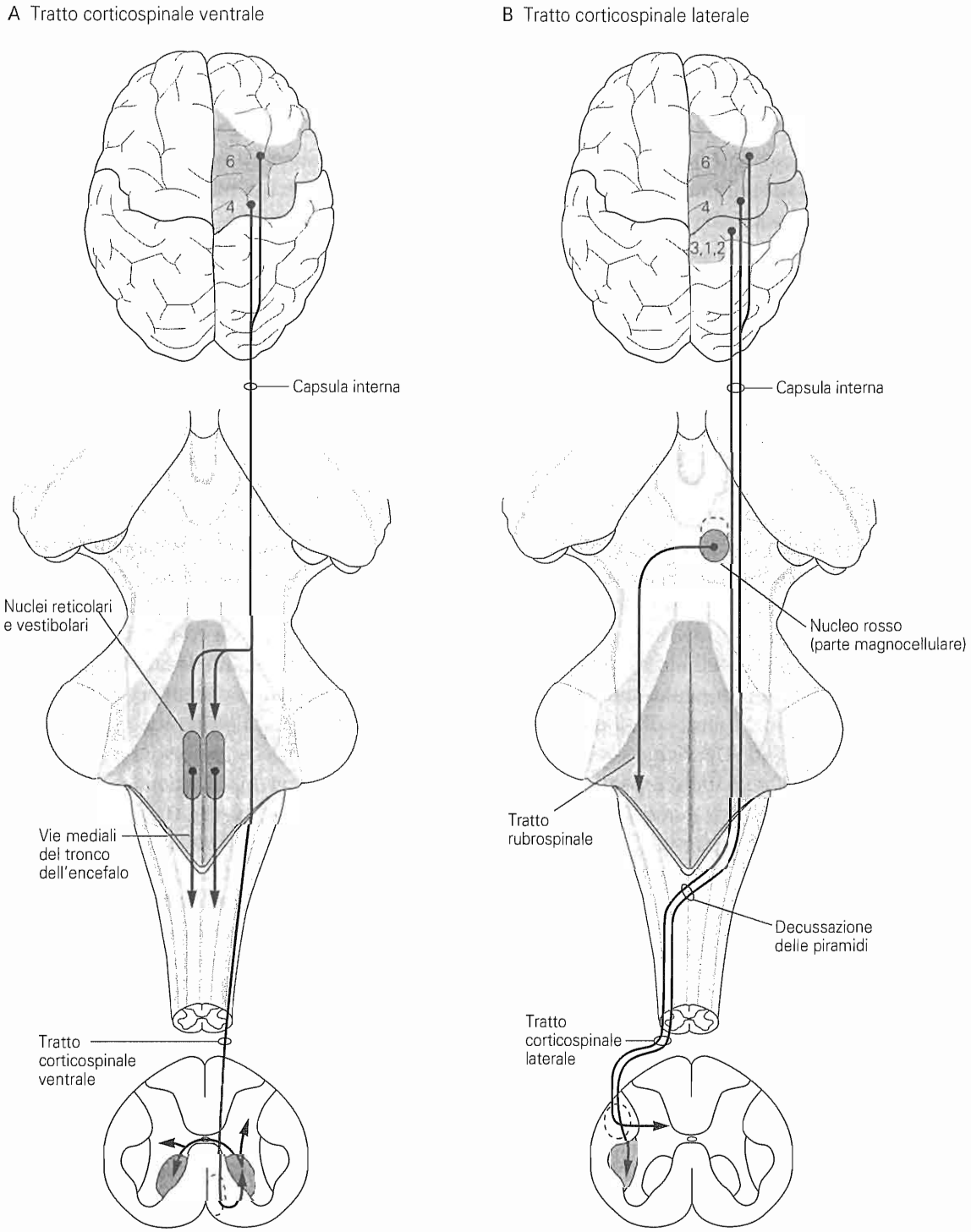


Figura 33.15 La corteccia cerebrale controlla direttamente i motoneuroni del midollo spinale attraverso due vie discendenti.
A. Il tratto corticospinale ventrale prende origine principalmente dai neuroni premotori dell'area 6 di Brodmann e dalle regioni dell'area 4 che controllano il collo ed il tronco. Le fibre discendenti terminano bilateralmente nel midollo spinale ed inviano collaterali alle vie mediali del tronco dell'encefalo.
B. Il tratto corticospinale laterale si origina da due aree motorie (aree 4 e 6 di Brodmann) e da tre aree sensitive (3, 2 e 1). Esso attraversa la linea mediana a livello della decussazione delle piramidi, discende nella colonna dorsolaterale e termina nella sostanza grigia del midollo spinale. Le fibre provenienti dalla corteccia somatosensitiva terminano principalmente a livello della porzione mediale del corno dorsale. Tuttavia, rami collaterali proiettano ai nuclei delle colonne dorsali. Queste terminazioni permettono ai centri superiori di modificare attivamente i segnali sensitivi.

La corteccia cerebrale agisce sui motoneuroni del tronco dell'encefalo attraverso il tratto corticobulbare

Le fibre corticobulbari che controllano i muscoli del capo e della faccia terminano a livello dei nuclei motori e sensitivi (dei nervi cranici) del tronco dell'encefalo. Nell'Uomo le fibre corticobulbari stabiliscono connessioni monosinaptiche con i motoneuroni dei nuclei motori del trigemino, del facciale e dell'ipoglosso. Il nucleo motorio del trigemino ed il nucleo facciale ricevono proiezioni corticali da entrambi gli emisferi. I motoneuroni che innervano i muscoli della parte superiore della faccia ricevono

 ISBN 88-408-1256-3

approssimativamente un ugual numero di fibre da entrambi gli emisferi, mentre quelli che innervano i muscoli della parte inferiore della faccia ricevono prevalentemente proiezioni dall'emisfero contralaterale. Ne consegue che lesioni che interessano le fibre corticobulbari di un solo lato producono esclusivamente la paresi dei muscoli della parte inferiore contralaterale della faccia. I movimenti degli occhi sono controllati da un apposito sistema (Capitolo 41).

La corteccia motrice è influenzata da segnali afferenti corticali e sottocorticali

Le principali afferenze corticali alle aree motorie della corteccia cerebrale provengono dalle aree associative prefrontali, parietali e temporali. Queste afferenze sono dirette soprattutto alla corteccia premotoria e all'area motrice supplementare. Esistono, tuttavia, anche proiezioni dalla corteccia somatosensitiva primaria alla corteccia motrice primaria. Altre afferenze corticocorticali provengono dall'emisfero contralaterale e decorrono nel corpo calloso. Le fibre callosali interconnettono aree omologhe dei due emisferi. Tuttavia, le rappresentazioni delle dita dei due emisferi non ricevono fibre callosali e perciò sono indipendenti le une dalle altre. Come vedremo nei Capitoli 41, 42 e 43, le principali afferenze sottocorticali alle aree corticali motorie provengono dal talamo, dove nuclei diversi convogliano segnali provenienti dai nuclei della base e dal cervelletto.

Una visione d'insieme

Lo scopo principale dei complessi processi di elaborazione ed immagazzinamento delle informazioni che hanno luogo nel sistema nervoso centrale è quello di permetterci di interagire con il nostro ambiente. Tutte le forme di comportamento motorio finalizzato sono governate da azioni integrate dei diversi sistemi motori cerebrali. Nonostante ciò, le prime acquisizioni sui meccanismi nervosi che stanno alla base delle azioni motorie sono state ottenute dall'analisi delle capacità motorie che rimangono dopo separazione del midollo spinale e del tronco dell'encefalo dai centri cerebrali superiori o dopo lesioni localizzate del sistema nervoso centrale. La scoperta dei riflessi spinali ha dimostrato che il midollo spinale contiene circuiti nervosi in grado di generare movimenti semplici e coordinati.

I riflessi non differiscono così profondamente dai movimenti volontari come si pensava in passato. Essi sono evocati da segnali sensoriali specifici e quindi la sede e l'intensità delle risposte sono in rapporto con la sede e l'intensità degli stimoli. Tuttavia, queste relazioni sensitivo-motorie non sono immutabili e, come vedremo nel Capitolo 36, le risposte riflesse mediate dai circuiti riflessi possono essere modificate dai segnali provenienti dai livelli superiori del sistema nervoso centrale. I movimenti volontari, pur essendo in larga misura modificabili, ubbidiscono anch'essi a regole ben definite.

I comandi motori sono organizzati in maniera gerarchica. Il tronco dell'encefalo integra i riflessi spinali per l'esecuzione di diversi movimenti automatici che controllano la postura e la locomozione. Parecchie aree corticali, interconnesse fra di loro e che proiettano ai sistemi discendenti del tronco dell'encefalo e al midollo spinale, sono in grado di dare inizio e controllare movimenti volontari più complessi. Tuttavia, a differenza dei livelli inferiori dei sistemi motori, le aree motorie corticali non vengono influenzate solo da afferenze sensoriali periferiche, ma ricevono anche importanti informazioni da aree associative sensoriali e da aree prefrontali, che integrano le informazioni sensoriali che esse vanno ricevendo dalla periferia, con informazioni già immagazzinate, relative a conoscenze acquisite in precedenza. Inoltre, l'attività delle aree motorie della corteccia cerebrale viene modulata da due formazioni sottocorticali, i nuclei della base ed il cervelletto.

Le vie corticospinale e corticobulbare sono le vie più efficienti e dirette mediante le quali la corteccia cerebrale controlla i motoneuroni che innervano i muscoli. La corteccia cerebrale controlla i motoneuroni anche indirettamente attraverso le sue proiezioni ai sistemi discendenti del tronco dell'encefalo. La ridondanza di vie rende possibile significativi recuperi funzionali in caso di lesioni cerebrali circoscritte. Al contrario, l'unica via attraverso la quale la corteccia può controllare i muscoli delle mani e delle dita è costituita dalla proiezione diretta dalla corteccia motrice primaria ai motoneuroni che innervano i muscoli distali. Perciò, le lesioni di questa via provocano la perdita permanente dei movimenti fini che vengono eseguiti per manipolare gli oggetti di piccole dimensioni.

Tre caratteristiche dell'organizzazione gerarchica dei sistemi motori sono particolarmente importanti. In primo luogo, le afferenze a ciascuna componente creano una mappa somatotopica del corpo e questa organizzazione somatotopica viene conservata a livello dell'uscita di ciascuna componente. Per esempio, le regioni della corteccia motrice primaria che controllano la mano ricevono afferenze dalle aree della corteccia premotoria che controllano la mano ed influenzano le fibre delle vie discendenti del tronco dell'encefalo che controllano i movimenti della mano. In secondo luogo, ogni livello del controllo motorio riceve informazioni sensoriali periferiche che vengono utilizzate per modificare l'uscita motoria di quel livello. Inoltre, ogni livello contiene popolazioni distinte di neuroni che proiettano in parallelo ai nuclei di ritrasmissione sensoriali e ad altre strutture, incluse il talamo ed il cervelletto. Queste vie ricorrenti forniscono ai sistemi sensoriali e ad altri sistemi di elaborazione informazioni relative ai comandi motori che vengono via via emessi e permettono ai centri motori superiori di controllare le informazioni che ricevono, ritrasmettendo solo quelle che sono rilevanti per l'esecuzione di un dato compito.

In terzo luogo, i programmi motori vengono continuamente affinati con l'apprendimento. Le ricerche di visualizzazione cerebrale e gli studi fisiologici hanno dimostrato che con l'apprendimento si verificano modificazioni e variazioni delle sedi anatomiche di rappresentazione dei programmi motori, e che tali modificazioni si instaurano mano a mano che i nuovi comportamenti motori vengono ripetuti e divengono automatici. Anche se l'apprendimento motorio viene acquisito principalmente con la pratica, i soggetti che eseguono comportamenti fini ed accurati spesso non sono in grado di riferire cosa hanno appreso. L'apprendimento motorio perciò viene spesso detto apprendimento "implicito", per distinguerlo dall'acquisizione "esplicita" di nuove conoscenze che generalmente vengono espresse mediante considerazioni verbali.

Claude Ghez
John Krakauer

LETTURE SCELTE

Bernstein N. 1967. *The Co-ordination and Regulation of Movements*. Oxford: Pergamon Press.

Dunn RP, Strick PL. 1996. The corticospinal system: a structural framework for the central control of movement. In: LB Rowell, JT Sheperd (eds). *Handbook of Physiology*. Section 12, *Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems*, pp. 217–254. New York: Oxford University Press.

Jackson JH. 1932. *Selected Writings of John Hughlings Jackson*, Vol. 2, J Taylor (ed). London: Hodder and Stoughton.

Johansson RS. 1996. Sensory control of dexterous manipulation in humans. In: AM Wing, P Haggard, JR Flanagan (eds). *Hand and Brain: The Neurophysiology and Psychology of Hand Movements*, pp. 381–414. San Diego: Academic Press.

Kuypers HGJM. 1981. Anatomy of the descending pathways. In: VB Brooks (ed). *Handbook of Physiology*. Section 1, *The Nervous System*. Vol. 2, *Motor Control*, Part 1, pp. 597–666. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Kuypers HGJM. 1985. *The Anatomical and Functional Organization of the Motor System*. In: M Swash, C Kennard (eds). *Scientific Basis of Clinical Neurology*, pp. 3–18. New York: Churchill Livingstone.

Lacquaniti F. 1989. Central representations of human limb movement as revealed by studies of drawing and handwriting. Trends Neurosci 12:287–291.

Lundberg A. 1979. Integration in a propriospinal motor centre controlling the forelimb in the cat. In: H Asanuma, VJ Wilson (eds). *Integration in the Nervous System*, pp. 47–64. Tokyo: Igaku-Shoin.

Marsden CDR, Rothwell JC, Day BL. 1985. The use of peripheral feedback in the control of movement. In: EV Evorts, SP Wise, D Bousfield (eds). *The Motor System in Neurobiology*, pp. 215–222. New York: Elsevier Biomedical Press.

Rosenbaum DA, Host Krist H. 1996. Antecedents of action. In: H Heuer, SW Keefe (eds). *Handbook of Perception and Action*. Vol. 2, *Motor Skills*. San Diego: Academic Press.

Sherrington C. 1947. *The Integrative Action of the Nervous System*, 2nd ed. New Haven: Yale University Press.

BIBLIOGRAFIA

Brown LL, Schneider JS, Lidsky TI. 1997. Sensory and cognitive functions of the basal ganglia. Curr Opin Neurobiol 7:157–163.

Favilla M, Hening W, Ghez C. 1989. Traiectory control in targeted force impulses. VI. independent specification of response amplitude and direction. Exp Brain Res. 75:280-294.

Georgopoulos AP, Kalaska JF, Massey JT. 1981. Spatial trajectories and reaction times of aimed movements: effects of practice, uncertainty, and change in target location. J Neurophysiol 46:725–743.

Gordon J, Ghilardi MF, Cooper SE, Ghez C. 1994. Accuracy of planar reaching movements. II. Systematic extent errors resulting from inertial anisotropy. Exp Brain Res 99:112–130.

Hebb DO. 1949. *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. New York: John Wiley.

Johansson RS, Westling G. 1991. Afferent signals during manipulative tasks in man. In: O Franzen, J Westman (eds). *Somatosensory Mechanisms*, pp. 25–48. London: Macmillan.

Johansson BS, Westling G. 1987. Signals in tactile afferents from the fingers eliciting adaptive motor responses during precision grip. Exp Brain Res 66:141–154.

Lacquaniti F, Maioli C. 1989. The role of preparation in tuning anticipatory and reflex responses during catching. J Neurosci 9:134–148.

Lacquaniti F, Terzuolo C, Viviani P. 1983. The law relating the kinematic and figural aspects of drawing movements. Acta Psycholog 54:115–130.

Morasso P. 1981. Spatial control of arm movements. Exp Brain Res 42:223–227.

Nissen MJ, Bullemer P. 1987. Attentional requirements of learning: evidence from performance measures. Cogn Psychol 19:1–32.

Raibert MH. 1977. *Motor Control and Learning by the State-Space Model*. Cambridge, MA: Artificial Intelligence Laboratory, MIT.

Rothwell JC, Traub MM, Day BL, Obeso JA, Thomas PK, Marsden CD. 1982. Manual motor performance in a deafferented man. Brain 105:515–542.

Sanes JN, Mauritz KH, Dalakas MC, Evarts EV. 1985. Motor control in humans with large-fiber sensory neuropathy. Human Neurobiol 4:101–114.

Schmidt RA. 1988. *Motor Control and Learning*, 2nd ed. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers.

Woodworth RS. 1899. The accuracy of voluntary movement. Psychol Rev 3(Suppl 13):1–114.

34 Le unità motrici e l'azione dei muscoli

- **I motoneuroni trasmettono alle fibre muscolari i comandi motori**
- **Il dispositivo contrattile delle fibre muscolari è costituito dai sarcomeri e dai ponti trasversali**
  - I sarcomeri sono composti da filamenti spessi e sottili parzialmente sovrapposti
  - La forza contrattile viene prodotta dai ponti trasversali
  - Le componenti non contrattili delle fibre muscolari danno stabilità agli elementi contrattili
- **La forza contrattile dipende dal livello di attivazione di ciascuna fibra muscolare, oltre che dalla sua lunghezza e dalla sua velocità di contrazione**
  - La formazione dei ponti trasversali dipende dalla disponibilità di calcio ioni
  - Il numero di ponti trasversali dipende dal grado di sovrapposizione fra i filamenti di actina e di miosina
  - La forza prodotta dai ponti trasversali dipende dalla velocità di accorciamento del sarcomero
  - L'attivazione ripetuta del muscolo determina la comparsa della fatica
- **Nei muscoli esistono tre tipi di unità motrici che differiscono fra di loro per velocità, forza di contrazione ed affaticabilità**
- **Le unità motrici vengono reclutate secondo un ordine prestabilito**
  - Le risposte dei motoneuroni ai segnali afferenti sinaptici dipendono dalle loro proprietà elettriche
  - La forza di contrazione dipende dal numero di motoneuroni reclutati e dalla loro frequenza di scarica
- **I movimenti vengono prodotti dall'azione coordinata di molti muscoli che agiscono a livello delle articolazioni scheletriche**
  - I muscoli agiscono in modo diverso a livello delle singole articolazioni
  - Le variazioni rapide del momento di forza di un'articolazione richiedono l'attivazione sequenziale dei muscoli agonisti ed antagonisti
  - Per vincere la forza d'inerzia è necessario l'impiego di forza muscolare
  - La forza muscolare può essere utilizzata per conferire rigidezza alle articolazioni
  - I muscoli agiscono a livello di più articolazioni
- **Una visione d'insieme**

... Muovere le cose è tutto ciò che il genere umano può fare; a tal fine l'unico esecutore è il muscolo, sia per bisbigliare una sillaba che per abbattere una foresta.

Charles Sherrington, 1924

La conseguenza principale del complesso processo di elaborazione delle informazioni che ha luogo nel sistema nervoso centrale è la contrazione dei muscoli scheletrici. Gli animali si distinguono dalle piante per la loro capacità di far eseguire ai loro segmenti corporei movimenti precisi e finalizzati. La necessità di decidere quando e come muoversi costituisce, in larga misura, la forza motrice che sta alla base dell'evoluzione del sistema nervoso. In questo capitolo, vedremo come i segnali elettrici e chimici utilizzati per trasmettere le informazioni all'interno del sistema nervoso vengano alla fine convertiti nelle forze e negli spostamenti che compongono i movimenti.

In tutti gli animali, ad eccezione di quelli più primitivi, il movimento è generato da cellule muscolari specializzate. In generale, si distinguono tre tipi di muscoli: il muscolo liscio, utilizzato principalmente per funzioni vegetative, quali la peristalsi ed il controllo del flusso sanguigno; il muscolo cardiaco, utilizzato esclusivamente per pompare il sangue; e il muscolo scheletrico, utilizzato principalmente per muovere i segmenti ossei. In questo capitolo ci occuperemo esclusivamente dell'organizzazione e del controllo nervoso dei muscoli scheletrici dei mammiferi.

La maggior parte di questo capitolo è dedicata all'analisi delle proprietà meccaniche dei muscoli, dei tendini e delle articolazioni e alle leggi fisiche che regolano il movimento degli arti. Per poter eseguire un compito motorio il sistema nervoso centrale deve risolvere il problema del suo controllo, che, a sua volta, dipende da queste proprietà e da queste leggi. Le difficoltà inerenti il controllo di un sistema composto da molti segmenti connessi fra di loro si possono valutare meglio se si tiene presente che, nonostante la sua sostanziale potenza di

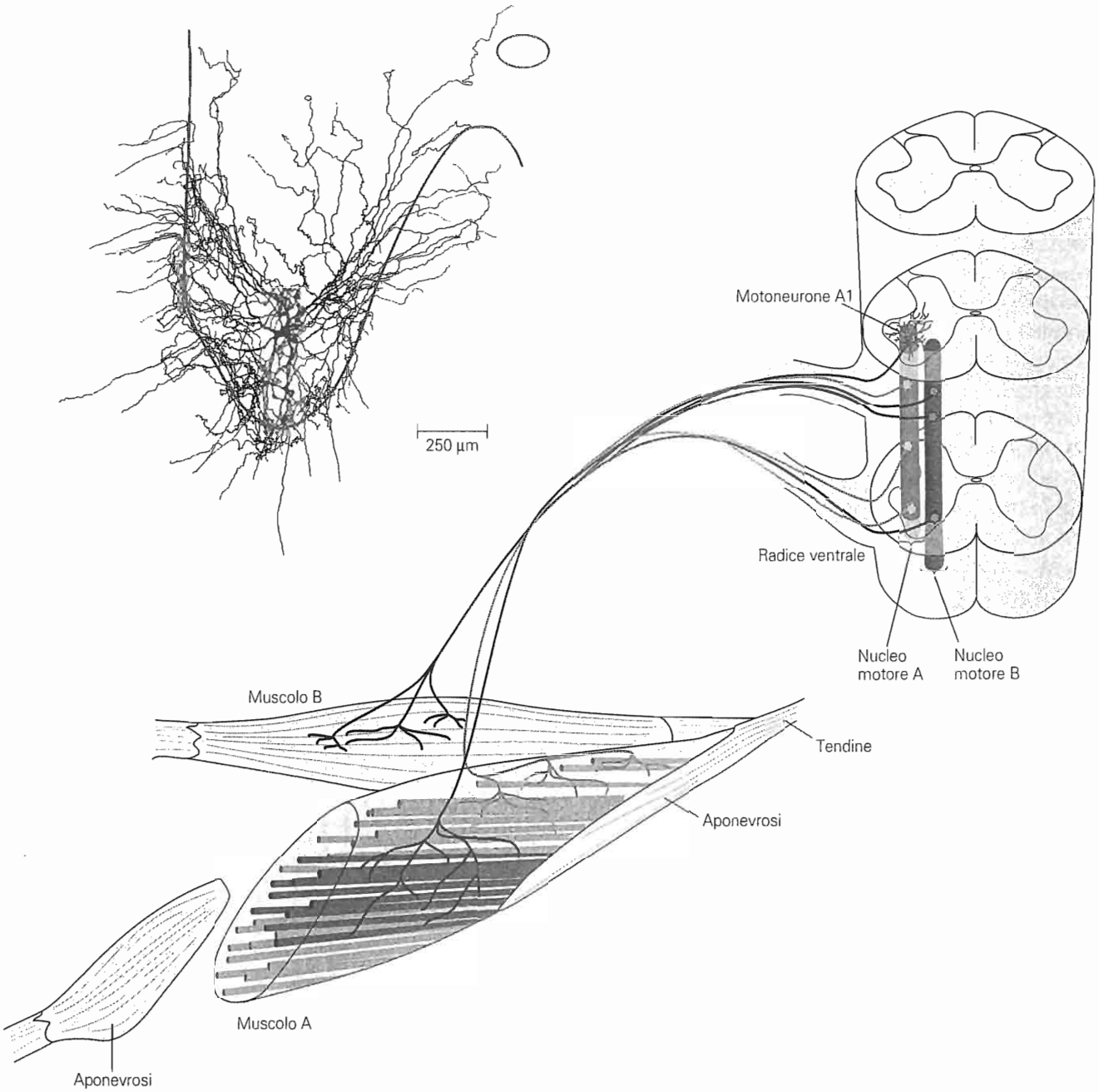


Figura 34.1 Un muscolo è composto da parecchie migliaia di fibre muscolari che operano in parallelo e sono organizzate in unità motrici. Una unità motrice è composta da un motoneurone e dalle fibre muscolari che esso innerva. In generale, i motoneuroni che innervano un muscolo formano un aggregato di forma allungata a livello del corno ventrale del midollo spinale, detto nucleo motore, che si estende per 1-4 segmenti. Nell'esempio della figura il motoneurone A1 e gli altri motoneuroni che innervano il muscolo A formano il nucleo motore A. Il muscolo B è innervato da motoneuroni che si trovano nel nucleo motore B, distinto dal precedente. Si noti che la vasta arborizzazione dendritica di un tipico motoneurone (nella figura è stata riprodotta solo quella del motoneurone A1) tende a sovrapporsi a quelle dei motoneuroni di altri nuclei motori. Gli assoni dei vari nuclei motori sono mescolati fra di loro a livello delle radici ventrali e dei nervi periferici, ma successivamente tornano a segregarsi e formano i nervi dei singoli muscoli. (La ricostruzione del motoneurone è stata fatta da P.K. Rose.)

calcolo, l'industria dei robot è riuscita a trovare solo modeste soluzioni per compensare le conseguenze di perturbazioni inattese che non porrebbero alcun problema anche agli animali più semplici. Almeno in parte, la soluzione del problema del controllo si trova proprio nei muscoli. I nostri muscoli scheletrici sono dotati di proprietà meccaniche che forniscono un importante contributo all'eleganza, alla velocità, all'efficienza e al vigore dei nostri movimenti.

I motoneuroni trasmettono alle fibre muscolari i comandi motori

Il muscolo scheletrico è composto da formazioni fascicolari disposte in parallelo, costituite a loro volta da fascicoli più piccoli di cellule fusiformi plurinucleate dette *fibre muscolari*. Una tipica fibra muscolare di mammifero ha un diametro di 50-100 µm ed una lunghezza di 2-6 cm. Perciò, un muscolo è composto da migliaia, o perfino

 ISBN 88-408-1256-3

milioni, di elementi contrattili indipendenti disposti in parallelo e, nei muscoli più lunghi, anche in serie. Il compito principale del sistema nervoso motorio è quello di controllare simultaneamente gli elementi contrattili di tutti i muscoli, in modo tale che allo scheletro osseo venga applicata una tensione idonea per poter produrre il movimento che si intende eseguire.

Un tipico muscolo è controllato da un centinaio di motoneuroni di grande dimensione i cui corpi cellulari si trovano aggregati in formazioni del midollo spinale o del tronco dell'encefalo dette nuclei motori (Figura 34.1). L'assone di ciascun motoneurone fuoriesce dal midollo spinale attraverso la radice ventrale (o dal tronco dell'encefalo attraverso un nervo cranico) e segue il decorso dei rami di nervi periferici via via più piccoli finché non penetra nel muscolo che controlla. All'interno del muscolo ogni assone si ramifica ripetutamente ed innerva da 100 a 1000 fibre distribuite in gran parte del muscolo. Fatta eccezione del periodo dello sviluppo, ogni fibra muscolare viene di norma innervata da un solo motoneurone, a livello di una particolare zona, in genere situata nella sua parte mediana. L'insieme delle fibre muscolari innervate da un motoneurone viene detta *unità muscolare* e forma con il motoneurone che l'innerva la cosiddetta *unità motrice*. Il numero di fibre muscolari di un'unità motrice varia in misura considerevole nei muscoli delle diverse regioni corporee (v. Capitolo 35).

La connessione funzionale fra un motoneurone e la cellula muscolare bersaglio è costituita da una sinapsi chimica detta placca neuromuscolare (Capitolo 11). In generale, le placche neuromuscolari sono aggregate a forma di bande che si estendono attraverso tutto il muscolo o gran parte di esso. La sinapsi neuromuscolare che un motoneurone forma con una fibra muscolare è di grandi dimensioni e contiene numerose vescicole al cui interno si trova il neurotrasmettitore acetilcolina. Le proprietà di questa sinapsi sono tali per cui ogni potenziale d'azione del motoneurone provoca la liberazione di una quantità di neurotrasmettitore sufficiente per depolarizzare la membrana postsinaptica della fibra muscolare fino alla soglia per l'insorgenza di un potenziale d'azione. L'acetilcolina liberata dalle terminazioni presinaptiche viene rapidamente idrolizzata dall'acetilcolinesterasi e quindi il muscolo ridiventa pronto a rispondere ad un altro potenziale d'azione secondo la legge del tutto o nulla. Tutte le fibre muscolari innervate dallo stesso motoneurone rispondono fedelmente ed in modo sincrono ad ogni potenziale d'azione del motoneurone.

Ogni qual volta la membrana postsinaptica della giunzione neuromuscolare viene depolarizzata fino alla soglia, un potenziale d'azione si propaga lungo la membrana della fibra muscolare (o sarcolemma). Il potenziale d'azione si propaga a velocità relativamente bassa (3-5 m/s) in entrambe le direzioni, allontanandosi dalla regione della placca. Dal punto di vista elettrico la fibra muscolare è simile ad un assone amielinico di grande diametro in quanto per la propagazione del potenziale d'azione sono necessarie correnti di transmembrana elevate. Tali correnti determinano l'insorgenza di gradienti di potenziale relativamente elevati nel liquido extracellulare che circonda la fibra muscolare.

Poiché un singolo potenziale d'azione di un motoneurone può attivare in modo sincrono centinaia di fibre muscolari, le correnti così generate si sommano e generano un segnale elettrico che può essere registrato anche all'esterno del muscolo. Inoltre, quando è necessario sviluppare una certa forza, molti motoneuroni generano una raffica asincrona di potenziali d'azione nella quale i potenziali delle diverse unità motrici sono ampiamente sovrapposti. Di conseguenza, si ha l'insorgenza di una complessa serie di potenziali elettrici che possono essere registrati mediante semplici elettrodi posti in corrispondenza della cute sovrastante il muscolo. Il tracciato (composto da deflessioni che in generale raggiungono ampiezze dell'ordine dei 100 μV) che così si registra viene detto *elettromiogramma* (EMG). I tempi d'insorgenza e l'ampiezza di questi segnali elettromiografici registrati da particolari muscoli sono una conseguenza fedele dell'attività complessiva dei motoneuroni che innervano ciascun muscolo. I segnali elettromiografici sono perciò di notevole ausilio nello studio del controllo motorio e nella diagnosi dei processi patologici dei sistemi motori e degli stessi muscoli (v. Capitolo 35).

Il dispositivo contrattile delle fibre muscolari è costituito dai sarcomeri e dai ponti trasversali

Quando una fibra muscolare viene esaminata al microscopio ottico, si osserva che essa contiene numerose *miofibrille*, ciascuna delle quali presenta una serie di bande scure e chiare alternate, dette *striature*, che si ripetono lungo la dimensione longitudinale della fibra. Le bande scure sono di lunghezza costante, mentre la lunghezza delle bande chiare aumenta o diminuisce a seconda che il muscolo rispettivamente si allunghi o si accorci.

I sarcomeri sono composti da filamenti spessi e sottili parzialmente sovrapposti

Al microscopio elettronico si osserva che le miofibrille sono costituite da una serie di unità di forma cilindrica, detti *sarcomeri*. Ogni sarcomero contiene proteine contrattili organizzate in modo tale da formare una matrice di filamenti spessi e sottili parzialmente sovrapposti, ancorati a livello di formazioni dette dischi Z (Figura 34.2). La disposizione a bande la cui lunghezza, osservata al microscopio ottico, varia con la contrazione muscolare dipende da variazioni del grado di sovrapposizione di questi filamenti. L'unità funzionale di lunghezza del muscolo scheletrico è il sarcomero. In ogni fibra muscolare, tutte le miofibrille tendono a cambiare all'unisono di lunghezza per via delle diverse componenti non contrattili che le connet-

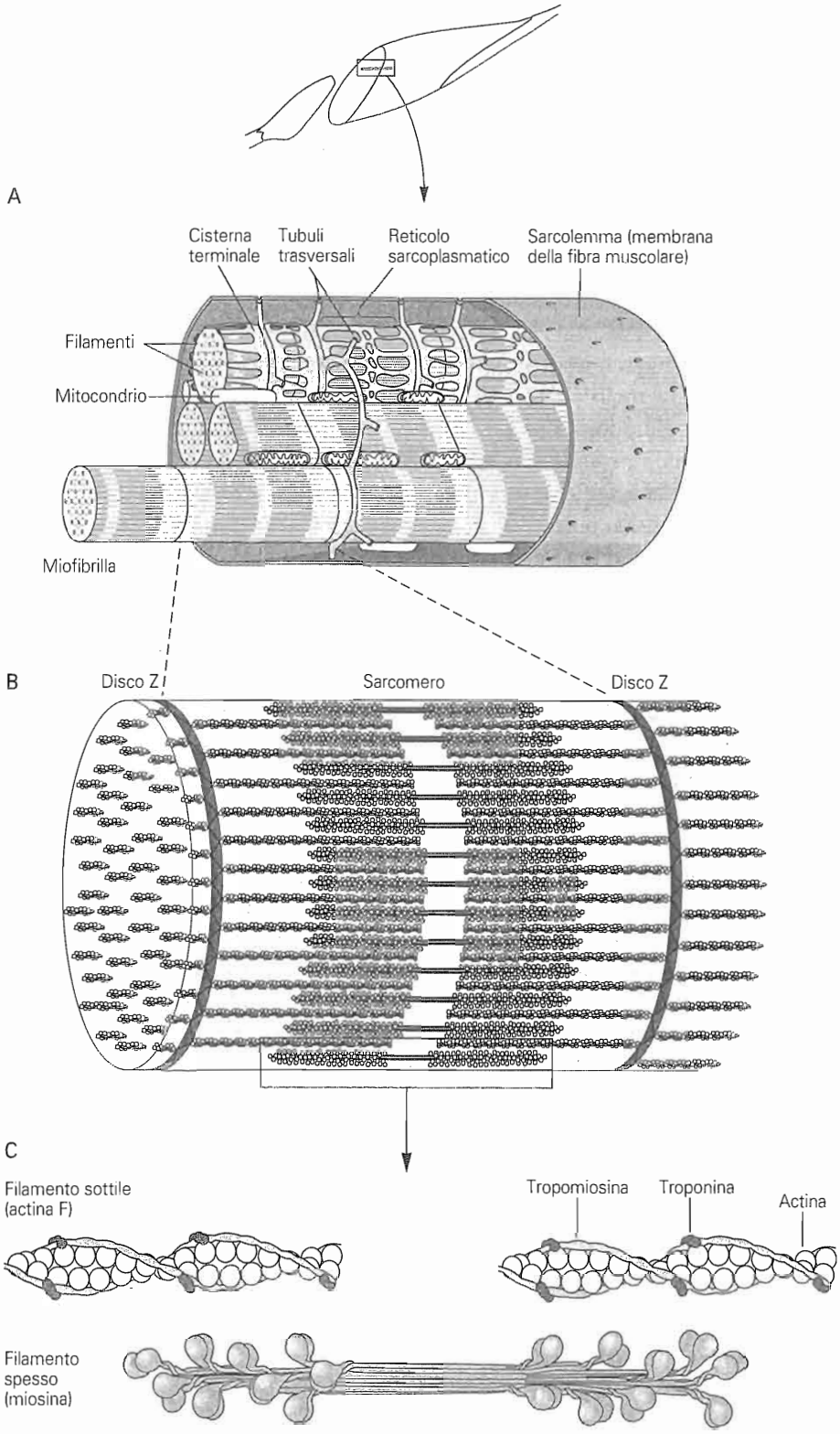


Figura 34.2 Le fibre muscolari contengono parecchie miofibrille. (Modificata, da Bloom e Fawcett, 1975; Loeb e Gans, 1986.)
A. Ricostruzione tridimensionale della sezione di una fibra muscolare che mette in evidenza i rapporti delle miofibrille con la membrana cellulare, il sistema dei tubuli trasversali e il reticolo sarcoplasmatico.
B. Il sarcomero è l'unità funzionale del muscolo. Esso contiene le proteine contrattili, i filamenti spessi e sottili, ancorati ai sottili dischi Z, dai quali si originano i filamenti sottili. I filamenti spessi e sottili sono parzialmente sovrapposti fra di loro e perciò vengono a formarsi bande scure che si alternano a bande chiare, facendo assumere al muscolo scheletrico il caratteristico aspetto striato. La lunghezza delle bande è variabile perché il grado di sovrapposizione dei filamenti sottili e spessi si modifica durante l'accorciamento e l'allungamento della fibra muscolare.
C. Particolari delle proteine contrattili (miofilamenti). I filamenti sottili sono composti principalmente da polimeri di actina, ma comprendono anche molecole di tropomiosina e troponina. I filamenti spessi sono costituiti da fasci di coppie intrecciate di molecole di miosina. La molecola di miosina è composta da un lungo filamento e da una coppia di teste di forma globulare che protrudono dal segmento allungato.

 ISBN 88-408-1256-3

tono meccanicamente fra loro. La gamma fisiologica della lunghezza di un sarcomero è compresa fra 1,5-3,5 μm. Una fibra muscolare con una lunghezza di riposo di 4 cm è composta da circa 20.000 sarcomeri posti in serie.

I filamenti sottili si estendono da entrambi i lati dei dischi Z, mentre i filamenti spessi non si continuano l'uno nell'altro e si trovano liberi al centro del sarcomero. I filamenti sottili sono composti principalmente da coppie di monomeri di actina polimerizzati (actina F) e avvolti ad elica (Figura 34.2C). Essi contengono anche tropomiosina (che è una lunga proteina filamentosa disposta in corrispondenza dei solchi formati dalle due catene di actina) e troponina (che è un piccolo complesso molecolare attaccato ad intervalli regolari ai filamenti di tropomiosina).

I filamenti spessi sono composti da circa 250 molecole di miosina intrecciate fra di loro per la maggior parte della loro lunghezza. Le molecole di miosina possiedono teste di forma globulare connesse con brevi segmenti a bastoncino che protrudono in modo sfalsato, lungo i lati del filamento spesso, in direzione opposta ad una regione priva di teste che occupa la parte centrale del filamento (Figura 34.2C).

La forza contrattile viene prodotta dai ponti trasversali

I filamenti spessi e sottili formano il dispositivo contrattile del muscolo. Nel muscolo che si sta contraendo i filamenti spessi e sottili adiacenti scivolano gli uni sugli altri per effetto dell'energia fornita da interazioni cicliche fra le teste della miosina dei filamenti spessi e i siti di legame dell'actina dei filamenti sottili adiacenti. Questa è la cosiddetta "ipotesi dello scivolamento dei filamenti" sviluppata da A.F. Huxley e collaboratori all'inizio degli anni intorno al 1950.

La testa della miosina, che è di forma globulare, contiene una ATP-asi che converte l'energia chimica dell'adenosin-trifosfato (ATP) in energia meccanica, determinando un "raddrizzamento" della testa della miosina (Figura 34.3). Si immagazzina così energia meccanica che può essere liberata solo dopo che la testa della miosina si sia attaccata al sito di legame di un filamento sottile adiacente attivato da Ca^{2+} (descriveremo in seguito questo processo). Il legame della testa, o *ponte trasversale*, agisce quindi come un remo, che tira il filamento in senso longitudinale, nella direzione in cui si ha un aumento della sovrapposizione fra filamenti spessi e sottili e in questo modo la fibra muscolare finisce con l'accorciarsi.

Dopo un movimento di scivolamento di circa 0,06 μm la tensione del ponte trasversale cessa del tutto ed esso si può perciò staccare. Il distacco della testa della miosina si associa al suo ripiegamento nella posizione iniziale che gli consente di riattaccarsi ad un nuovo sito di legame. Il distacco della testa della miosina dalla molecola di actina è un processo attivo che utilizza l'energia prodotta dall'idrolisi dell'ATP in adenosin-difosfato (ADP) e fosfato inorganico in presenza di ioni Ca^{2+}. Perciò, il processo di attacco, la sua rotazione ed il distacco della testa si continuano finché ioni Ca^{2+} e ATP sono presenti nella cellula in quantità adeguate. La condizione di rigidità dei muscoli che compare dopo la morte e denominata *rigor mortis* è prodotta dai ponti trasversali che non si possono staccare perché l'ADP non viene più fosforilato per ricostituire le riserve di ATP.

Le componenti non contrattili delle fibre muscolari danno stabilità agli elementi contrattili

Le fibre muscolari contengono parecchi elementi strutturali le cui proprietà meccaniche assicurano stabilità ed efficienza alla forza attiva prodotta e trasmessa dall'apparato contrattile dei filamenti sottili e spessi. Oltre ai miofilamenti contrattili descritti in precedenza, nella fibra muscolare sono presenti altri filamenti molto sottili ed elastici, come i filamenti di connessione o *connettine*, che si estendono dalle estremità dei filamenti spessi ai dischi Z adiacenti (v. Figura 34.5). Le connettine formano una struttura elastica continua per tutta l'estensione longitudinale della fibra muscolare e forniscono, almeno in parte, una spiegazione della comparsa di una forza di ritorno elastico, simile a quella sviluppata da una molla, che si manifesta quando un muscolo inattivo viene stirato passivamente (v. infra). I filamenti di connessione mantengono allineati reciprocamente i filamenti spessi e sottili quando il muscolo viene stirato fino all'eliminazione della zona di sovrapposizione fra i due tipi di filamenti. La parte rimanente di forza passiva viene fornita dal tessuto connettivo dell'endomisio, che è una matrice lassa di collageno che circonda ogni fibra muscolare e contribuisce a distribuire in modo uniforme le variazioni di tensione e di lunghezza dei sarcomeri. La forza attiva generata dal meccanismo contrattile è indipendente dalla forza passiva e si somma a questa per il tramite di questi elementi elastici posti in parallelo.

Alle estremità delle fibre muscolari, in corrispondenza della loro inserzione al tessuto connettivo, gli ultimi filamenti di actina si attaccano a siti specializzati della membrana della fibra muscolare a livello dei quali la tensione viene trasmessa a formazioni filamentose di collageno extracellulare del tessuto connettivo che si invaginano nella fibra muscolare. Se durante la contrazione muscolare i tendini e le aponevrosi (v. infra) vengono stirati, essi immagazzinano energia meccanica, soprattutto se questi elementi elastici in serie con le fibre muscolari sono relativamente lunghi rispetto alle fibre muscolari stesse. Alcuni muscoli hanno fascicoli lunghi che si distribuiscono fra fasci di fibre muscolari più corte. Le estremità intrafascicolari di queste fibre muscolari hanno la forma di un nastro e formano perciò una vasta superficie sulla quale la forza di tensione può essere trasmessa come forza di torsione al tessuto connettivo circostante. Appare oggi probabile che alcune miopatie, che verranno

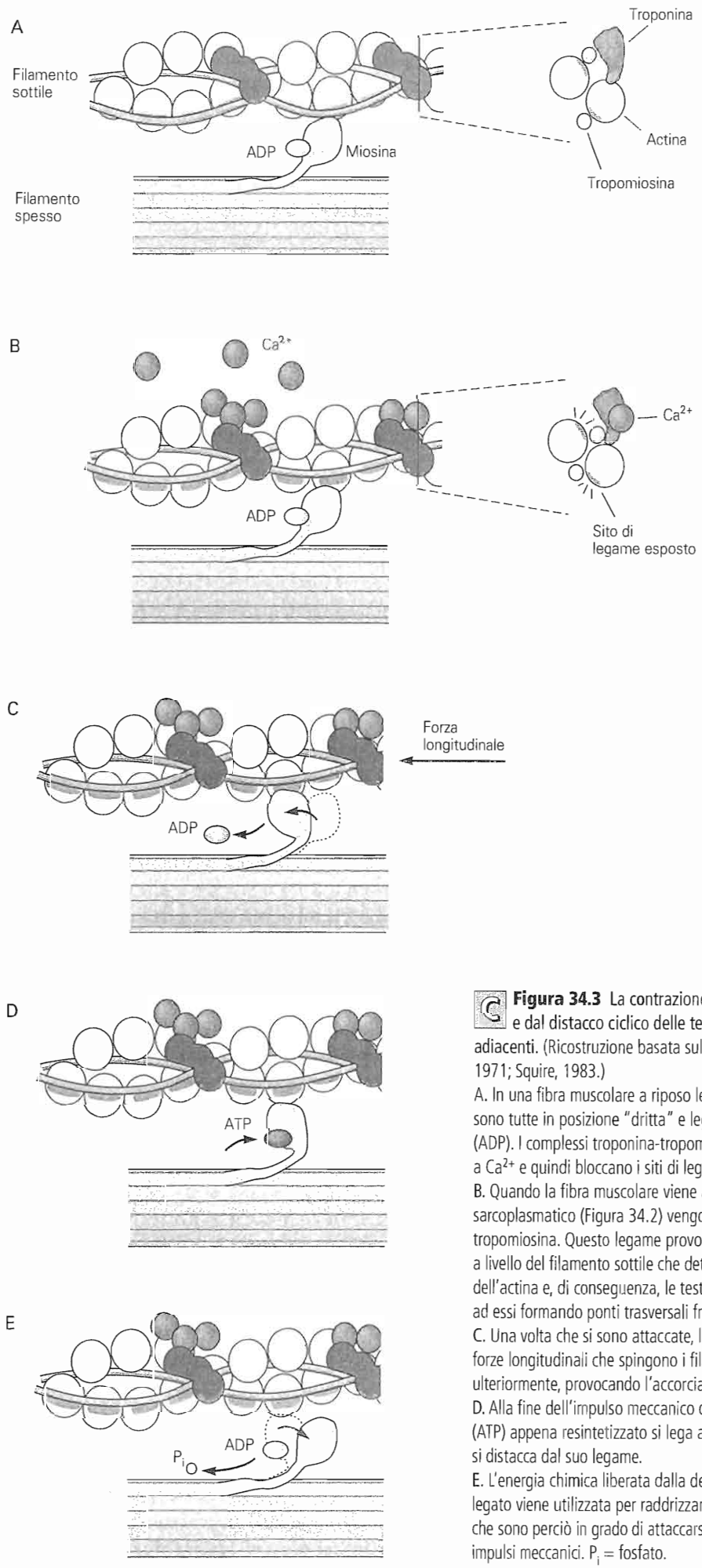


Figura 34.3 La contrazione viene prodotta dall'attacco e dal distacco ciclico delle teste di miosina sui filamenti sottili adiacenti. (Ricostruzione basata sulle osservazioni di Huxley e Simmons, 1971; Squire, 1983.)

A. In una fibra muscolare a riposo le teste della miosina dei filamenti spessi sono tutte in posizione "dritta" e legano una molecola di adenosin-difosfato (ADP). I complessi troponina-tropomiosina dei filamenti sottili non sono legati a Ca^{2+} e quindi bloccano i siti di legame dell'actina (color arancio).

B. Quando la fibra muscolare viene attivata, dalle cisterne del reticolo sarcoplasmatico (Figura 34.2) vengono liberati Ca^{2+} che si legano ai siti della tropomiosina. Questo legame provoca un cambiamento di conformazione a livello del filamento sottile che determina l'esposizione dei siti di legame dell'actina e, di conseguenza, le teste della miosina possono attaccarsi ad essi formando ponti trasversali fra i filamenti spessi e sottili.

C. Una volta che si sono attaccate, le teste della miosina ruotano e sviluppano forze longitudinali che spingono i filamenti spessi e sottili a sovrapporsi ulteriormente, provocando l'accorciamento della fibra muscolare.

D. Alla fine dell'impulso meccanico del ponte trasversale, adenosin-trifosfato (ATP) appena resintetizzato si lega alla testa della miosina, e questa si distacca dal suo legame.

E. L'energia chimica liberata dalla defosforilazione dell'ATP ad ADP ancora legato viene utilizzata per raddrizzare di nuovo le teste della miosina, che sono perciò in grado di attaccarsi ad altri siti di legame generando nuovi impulsi meccanici. P_i = fosfato.

 ISBN 88-408-1256-3

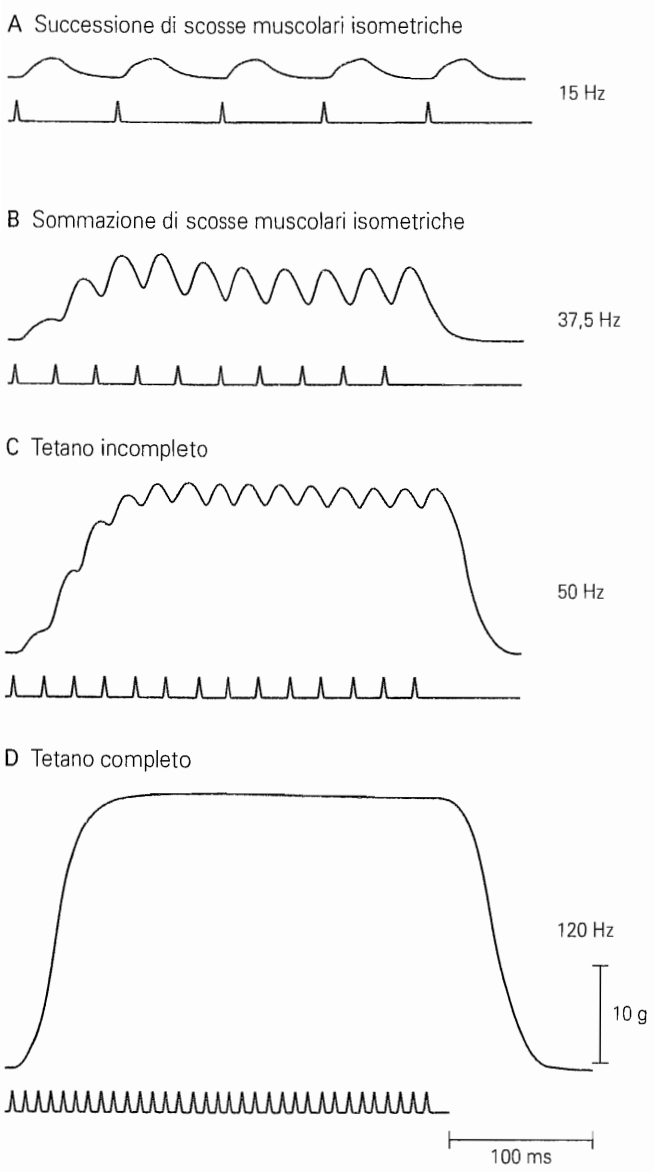


Figura 34.4 La tensione attiva sviluppata dal muscolo dipende dalla frequenza di stimolazione del nervo motore. Il nervo veniva stimolato elettricamente mentre il muscolo era mantenuto a lunghezza costante. L'esempio della figura è stato ottenuto dal muscolo caudofemorale del Gatto, che è un muscolo molto rapido. (In tutta la figura è stata utilizzata la stessa scala, esprimendo l'ampiezza delle risposte in funzione della massima forza sviluppata per unità di area di sezione trasversale, che è riportata in D.) Effetti analoghi nei muscoli dell'Uomo si ottengono con stimolazioni di circa 5-60 Hz. (Per concessione di I.E. Brown e G.E. Loeb.)
A. Stimoli ripetitivi a bassa frequenza evocano scosse muscolari distinte caratterizzate da un rapido aumento e da un lento decadimento della forza.
B. Se la forza prodotta da una scossa muscolare non è ritornata al livello di riposo quando insorge la scossa muscolare successiva, la forza contrattile sviluppata dalle successive scosse muscolari dapprima aumenta e raggiunge, dopo pochi stimoli, un livello medio stabile, anche se si osservano ancora le oscillazioni prodotte dalle singole scosse.
C. Aumentando la frequenza di stimolazione, si ottengono livelli di forza più elevati. Tuttavia, rimangono angora visibili le oscillazioni prodotte dai singoli stimoli.
D. A frequenze di stimolazione più elevate i singoli stimoli non producono più fluttuazioni distinte della forza e il valor medio della forza è maggiore di quelli che si osservano quando le singole contrazioni non sono completamente fuse. Si noti il ritardo con cui la forza ritorna al livello di riposo dopo che è cessata la stimolazione. La frequenza dei potenziali d'azione necessaria per produrre una contrazione tetanica completa è più elevata di quella che si osserva nel corso del reclutamento fisiologico di nuove unità motrici.

descritte nel Capitolo 35, possano essere dovute ad alterazioni delle componenti non contrattili del muscolo.

La forza contrattile dipende dal livello di attivazione di ciascuna fibra muscolare, oltre che dalla sua lunghezza e dalla sua velocità di contrazione

La forza totale che può essere misurata a livello del tendine di un muscolo deriva dalla somma della sua tensione passiva e della tensione attiva istantanea generata dai ponti trasversali. Tre processi indipendenti dal punto di vista fisico contribuiscono alla tensione attiva: il numero dei ponti trasversali che si formano, la forza prodotta da ciascun ponte trasversale e la velocità del movimento promosso dai ponti trasversali.

La formazione dei ponti trasversali dipende dalla disponibilità di calcio ioni

I siti di legame dell'actina per le teste della miosina sono di norma coperti da complessi formati da molecole di troponina e di tropomiosina (Figura 34.3A). Quando una molecola di troponina si lega a ioni Ca^{2+}, il complesso troponina-tropomiosina va incontro ad una modificazione di conformazione che provoca l'esposizione dei siti di legame dell'actina e quindi diventa possibile per la testa eretta della miosina di attaccarsi e di esercitare la sua forza contrattile come ponte trasversale.

Le fibre muscolari contengono una cospicua rete di tubuli longitudinali e di formazioni sacciformi del *reticolo sarcoplasmatico* (Figura 34.2) che sono in grado di sequestrare e liberare Ca^{2+}. In condizioni di riposo la concentrazione del Ca^{2+} intracellulare viene mantenuta ad un livello molto basso per il tramite di un meccanismo attivo di pompa del reticolo sarcoplasmatico. Gli ioni Ca^{2+} vengono trasportati lungo i tubuli del reticolo fino alle cisterne terminali, che sono disposte per tutta l'estensione del diametro trasversale della fibra muscolare. Queste cisterne sono strettamente ancorate ai tubuli trasversali, che sono invaginazioni del sarcolemma (Figura 34.2).

Quando un potenziale d'azione si propaga lungo la superficie della fibra muscolare, depolarizza attivamente i tubuli trasversali presenti all'interno della fibra muscolare. Le modificazioni della carica presente ai capi della membrana dei tubuli trasversali determinano, a livello delle cisterne terminali, l'attivazione di particolari processi la cui natura non è stata ancora del tutto chiarita. Questi processi determinano, a loro volta, una liberazione di ioni Ca^{2+} attraverso particolari canali presenti nella membrana delle cisterne. Questi ioni diffondono passivamente fra i miofilamenti e si legano in modo reversibile alla troponina, permettendo in tal modo la formazione dei ponti trasversali (in una parola, facendo sì che le teste della miosina possano legarsi all'actina).

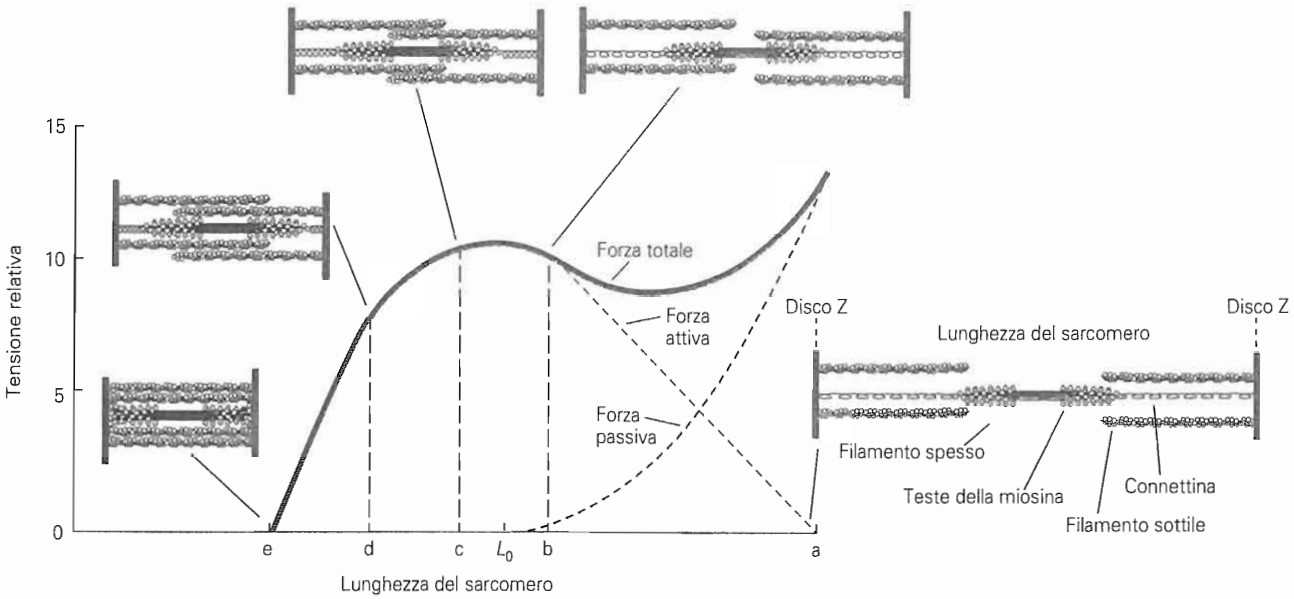


Figura 34.5 La tensione attiva sviluppata durante la contrazione dipende dal grado di sovrapposizione dei filamenti spessi e sottili. Quando il sarcomero viene stirato oltre la lunghezza alla quale i filamenti spessi e sottili si sovrappongono (lunghezza **a**), non si sviluppa alcuna tensione attiva perché le teste della miosina non sono vicine a nessun sito di legame e perciò i ponti trasversali non possono formarsi. Quando i filamenti si sovrappongono (lunghezze **a-b**), la forza che si sviluppa aumenta linearmente mano a mano che la lunghezza diminuisce, a causa del progressivo aumento del numero di siti disponibili per le teste della miosina. Per lunghezze ottimali del muscolo (L_0, fra le lunghezze **b-c**), il livello di forza rimane costante, perché la porzione centrale dei filamenti spessi è priva di teste di miosina. Per riduzioni ulteriori della lunghezza (lunghezze c-d) il progressivo sovrapporsi dei filamenti sottili impedisce la formazione dei ponti trasversali e la forza comincia a ridursi. Una volta che i filamenti spessi raggiungono i dischi Z (lunghezze **d-e**), essi agiscono come molle di compressione e si oppongono alla forza attiva generata dai ponti trasversali. Il muscolo sviluppa una forza passiva che è indipendente dal suo stato di attivazione e che comincia ad agire alla lunghezza L_0, ed aumenta dapprima in modo esponenziale e poi in modo lineare mano a mano che l'allungamento del muscolo provoca lo stiramento dei filamenti di connettina che trattengono i filamenti spessi fra i dischi Z. La forza totale sviluppata dal muscolo è la somma della forza attiva e di quella passiva.

La liberazione di Ca^{2+} è molto rapida, ma occorrono 20-50 ms perché si completi l'attivazione dei filamenti sottili e si abbia la formazione dei ponti trasversali. Nel frattempo, la concentrazione degli ioni Ca^{2+} liberi si riduce rapidamente per un meccanismo di riassunzione e, di conseguenza, si riduce il numero di ponti trasversali e, in un arco temporale di 80-200 ms, la forza contrattile si esaurisce. Le differenze nel decorso temporale dei processi di attivazione e di riassunzione del calcio, che sono due processi tempo-dipendenti in competizione fra di loro, fornisce una spiegazione del fatto che le fasi di aumento e di diminuzione della tensione attiva della *contrazione a scossa*, che è la risposta del muscolo ad un potenziale d'azione (Figura 34.4A), abbiano decorsi temporali diversi.

La forza contrattile generata da un potenziale d'azione è relativamente piccola perché gli ioni Ca^{2+} vengono liberati in piccola quantità e persistono nel citoplasma per un tempo molto breve e quindi non si verifica l'attivazione di tutti i siti di legame dell'actina (cioè nel corso di una scossa muscolare semplice si formano relativamente pochi ponti trasversali). Se insorge un altro potenziale d'azione prima che tutti gli ioni Ca^{2+} liberati dal precedente potenziale d'azione vengano di nuovo sequestrati, il numero dei ponti trasversali che si formano è maggiore e, di conseguenza, si sviluppa una forza più elevata (Figura 34.4B). Più elevata è la frequenza dei potenziali d'azione, maggiore sarà la forza che verrà sviluppata finché si raggiunge una condizione caratterizzata dall'attivazione prolungata di tutti i siti di legame e da uno sviluppo della forza privo di fluttuazioni (Figura 34.4D). Questo tipo di contrazione stazionaria che deriva dalla fusione delle singole scosse muscolari viene detto *tetano completo* o *contrazione tetanica massimale*.

Il numero di ponti trasversali dipende dal grado di sovrapposizione fra i filamenti di actina e di miosina

I ponti trasversali si possono formare solo in corrispondenza delle regioni del sarcomero dove le teste della miosina sono adiacenti ai filamenti di actina. Quando la fibra muscolare ed i suoi sarcomeri vengono stirati, la regione di sovrapposizione dei due tipi di filamenti diventa via via più piccola e quando si annulla non si sviluppa più alcuna forza attiva (anche se in queste condizioni, di norma, si sviluppa una considerevole forza passiva). Perciò, la forza attiva di una fibra muscolare dipende sia dalla frequenza dei potenziali d'azione prodotti dalla fibra muscolare che dalla sua lunghezza.

Mano a mano che i sarcomeri si accorciano i filamenti di actina delle due estremità di ciascun sarcomero si sovrappongono, in misura progressivamente maggiore, ai filamenti spessi (Figura 34.5) e quindi cresce la capacità della fibra muscolare di generare forza contrattile.

 ISBN 88-408-1256-3

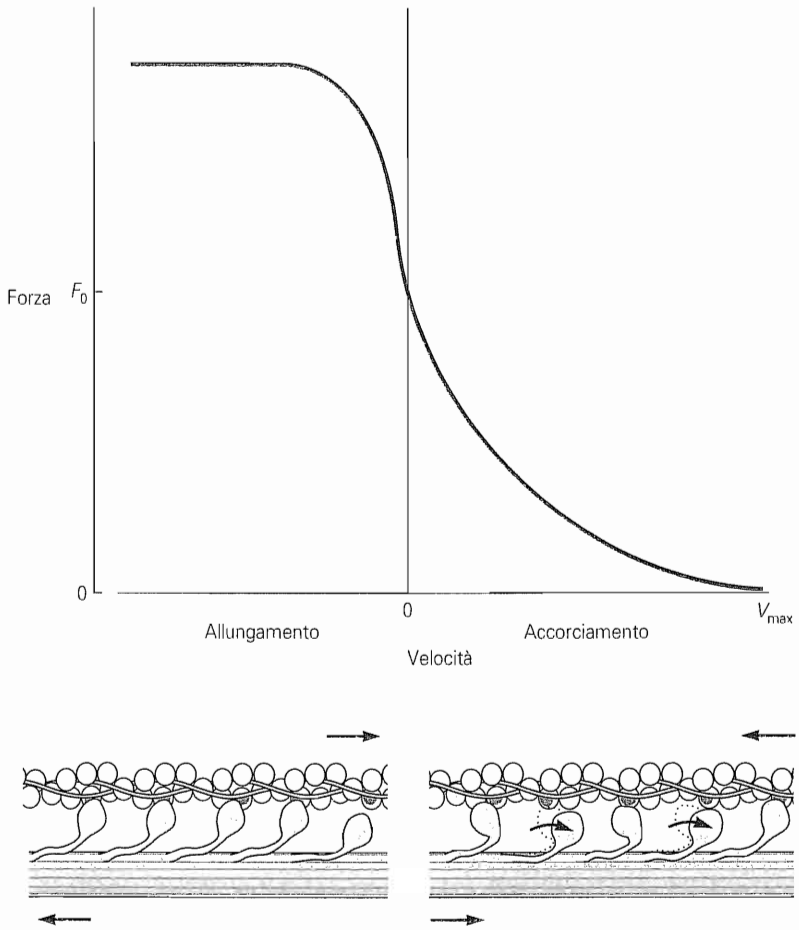


Figura 34.6 La forza attiva prodotta dal muscolo dipende dalla velocità con cui il muscolo modifica la sua lunghezza. A partire dal punto isometrico (velocità zero), l'aumento della velocità di accorciamento provoca una riduzione della capacità di generare forza fino a che, a V_{max}, la forza contrattile diventa nulla. Come si può vedere nello schema in basso, l'accorciamento del muscolo fa sì che risulti prolungata la fase finale dell'impulso meccanico, quando le teste della miosina producono una forza contrattile limitata; analogamente prolungato risulta anche il periodo nel quale non viene sviluppata alcuna forza contrattile, per via del tempo impiegato dalle teste della miosina per staccarsi raddrizzarsi e riattaccarsi di nuovo. Quando il muscolo viene attivamente allungato, la forza contrattile aumenta rapidamente e tende a mantenersi a livelli elevati. In queste condizioni, infatti, il periodo durante il quale le teste della miosina sono stirate oltre il loro angolo di inserzione aumenta mentre si riduce quello del distacco fra i filamenti in quanto non è necessario che le teste vengano raddrizzate dopo il loro allontanamento dall'actina. (v. Figura 34.3).

Tuttavia, nella funzione che descrive la relazione forza-lunghezza si osserva un plateau perché la regione centrale del filamento non contiene teste di miosina. Se l'accorciamento progredisce ulteriormente i filamenti di actina finiscono con il sovrapporsi fra di loro e questo fatto interferisce con la capacità delle teste di miosina di legarsi con i siti attivi e perciò si verifica una riduzione della forza contrattile. Alla fine i filamenti spessi arrivano ad urtare contro i dischi Z e a flettersi in conseguenza dell'urto, producendo una forza di spinta che si oppone alla forza contrattile. Per tali ragioni la relazione forza-lunghezza ha la forma di una U capovolta, il che implica che il muscolo, quando assume lunghezze estreme, non è in più in grado di produrre alcuna forza attiva, mentre genera livelli di forza massimali quando ha una lunghezza intermedia, che viene denominata L_0 (Figura 34.5).

Se le fibre di un muscolo si estendessero direttamente da un'inserzione ossea all'altra del muscolo, sarebbe semplice determinare la relazione che intercorre fra la lunghezza del muscolo e la lunghezza delle fibre muscolari e dei sarcomeri e la forza totale sviluppata dal muscolo sarebbe uguale alla somma delle forze prodotte da tutte le fibre attive che si contraggono a partire da quella lunghezza. Tuttavia, in molti muscoli le fibre muscolari sono disposte obliquamente rispetto all'asse maggiore del muscolo e si inseriscono a livello di placche di tessuto connettivo che si estendono per tutta la superficie del muscolo e che a volte si estendono anche all'interno del muscolo stesso (v. il muscolo A della Figura 34.1). Queste *aponevrosi* ricevono la forza sviluppata dalle fibre muscolari e la trasmettono ad una banda di tessuto connettivo, il tendine, che generalmente si inserisce sull'osso. Questa disposizione pennata (denominata così perché richiama la forma delle penne degli uccelli) aumenta la forza che può essere generata da un dato volume di muscolo perché il numero delle fibre che lavorano in parallelo diviene maggiore. Tuttavia, a questo vantaggio meccanico si accoppia uno svantaggio: una variazione della lunghezza di tutto il muscolo determina una variazione proporzionalmente maggiore della lunghezza di ciascuna unità contrattile. Come abbiamo visto in precedenza, la forza prodotta dalla contrazione dipende dalla lunghezza del muscolo e perciò, se le fibre muscolari si trovano inizialmente alla loro lunghezza ottimale, un successivo aumento della loro lunghezza le porterà a contrarsi in un punto non ottimale della loro relazione forza-lunghezza (v. Figura 34.5).

La forza prodotta dai ponti trasversali dipende dalla velocità di accorciamento del sarcomero

La relazione forza-lunghezza è la conseguenza della capacità dei ponti trasversali di produrre forza quando la lunghezza rimane invariata, vale a dire quando la contrazione è isometrica. Tuttavia, i muscoli solo raramente rimangono isometrici, in quanto in genere lavorano per spostare

carichi. Se il carico è minore della forza contrattile, il muscolo si accorcia (questo tipo di contrazione viene a volte denominato lavoro concentrico). Più veloci sono l'accorciamento dei sarcomeri e la formazione ciclica dei ponti trasversali, tanto minore è la forza prodotta dai sarcomeri (Figura 34.6). La velocità alla quale la forza attiva diventa nulla viene detta V_{max}. Se il carico è maggiore della forza contrattile, il muscolo si allunga (allungamento attivo o lavoro eccentrico). In questo caso, il muscolo assorbe energia meccanica invece di generarla, come avviene quando occorre decelerare un oggetto pesante che abbiamo afferrato. I muscoli che si allungano di fatto producono una forza maggiore di quella prodotta in condizioni isometriche dal medesimo livello di attivazione.

La velocità del consumo energetico da parte dei ponti trasversali è proporzionale alla loro velocità di formazione piuttosto che alla forza che producono. Negli accorciamenti rapidi i muscoli producono bassi livelli di forza mentre la velocità del consumo energetico è molto alta perché ciascun ponte trasversale defosforila una molecola di ATP nel processo di distacco della testa della miosina che avviene alla fine dell'impulso meccanico. Al contrario, nell'allungamento attivo la velocità del consumo energetico è molto più bassa perché i ponti trasversali vengono stirati senza che si formi alcun legame con l'ATP. Durante l'allungamento i ponti trasversali che si sono distaccati dai loro legami con l'actina rimangono in posizione eretta e trovano immediatamente altri siti di legame e perciò continuano a contribuire alla genesi della forza che si oppone allo stiramento del muscolo indipendentemente dalla velocità dello stiramento stesso. Le variazioni della forza dipendono dalla relazione forza-velocità e, simultaneamente, in modo più o meno indipendente, dalla relazione forza-lunghezza (Figura 34.7).

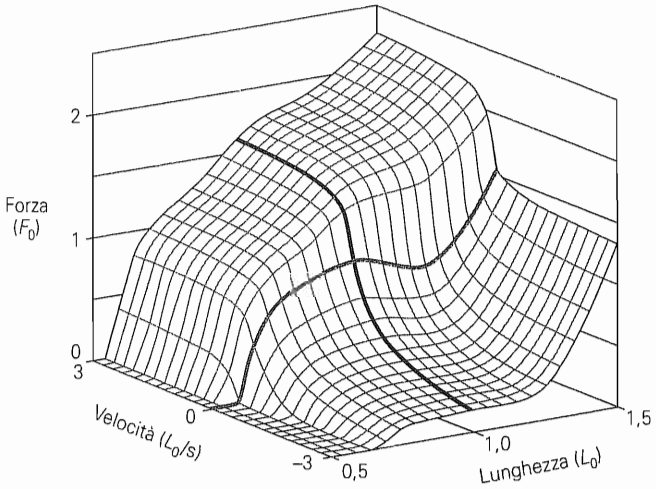


Figura 34.7 La forza totale (forza attiva più forza passiva) prodotta da una fibra muscolare per un dato livello di attivazione dipende sia dalla sua lunghezza istantanea che dalla sua velocità di contrazione, che sono variabili cinematiche indipendenti. Nella Figura 34.5 sono stati illustrati solamente i meccanismi responsabili degli effetti dovuti alla lunghezza e nella Figura 34.6 solamente i meccanismi responsabili degli effetti dovuti alla velocità.
Questo grafico tridimensionale è stato generato da un modello matematico che descrive il comportamento del muscolo soleo di Gatto, che è un muscolo a scossa lenta, durante la sua attivazione tetanica massimale. Il grafico descrive ulteriori relazioni reciproche fra lunghezza e velocità che si stabiliscono per lunghezze non ottimali. Per livelli di attivazione delle fibre muscolari inferiori a quello tetanico l'altezza della superficie si riduce (la forza diminuisce), ma ulteriori rapporti di dipendenza fra livello di attivazione, lunghezza e velocità modificano alquanto la forma della superficie stessa. (Modificata da Brown e collaboratori, 1996.)
Nel corso dell'esecuzione di movimenti naturali la lunghezza e la velocità delle fibre muscolari attivate si modificano, probabilmente per effetto del movimento delle parti scheletriche e dello stiramento dei tessuti connettivi elastici disposti in serie fra le fibre muscolari e le ossa. Queste modificazioni delle condizioni cinematiche delle fibre muscolari alterano la forza del muscolo, anche se la sua attivazione da parte del sistema nervoso non varia.
La direzione e la pendenza della superficie in una regione particolare del grafico rappresentano modificazioni della forza dovute a piccole perturbazioni dello stato cinematico del muscolo. Piccole variazioni della velocità in vicinanza dello zero creano variazioni particolarmente grandi della forza. Le variazioni intrinseche della forza sono istantanee e, in generale, tendono ad opporsi alle perturbazioni, contribuendo così alla stabilizzazione del muscolo in una data condizione cinematica.

L'attivazione ripetuta del muscolo determina la comparsa della fatica

Quando le fibre muscolari vengono ripetutamente attivate, le riserve energetiche si esauriscono e i muscoli si affaticano, si produce minor forza e si riduce la velocità di incremento della forza stessa. Quando sono affaticate, le fibre muscolari impiegano più tempo anche per rilasciarsi (cioè per detendersi quando finisce l'attivazione) perché il rilasciamento è un processo attivo che richiede ATP. Il prolungamento del tempo necessario per il rilasciamento ha l'effetto paradossale di permettere la sommazione delle forze sviluppate da una successione di impulsi nervosi a frequenze più basse (intervalli fra un impulso ed il successivo più lunghi) di quelle alle quali avviene la sommazione quando il muscolo non è affaticato. Di conseguenza, quando comincia a manifestarsi la fatica, la diminuzione della forza generata da una stimolazione che provoca un tetano incompleto è inferiore rispetto a quella che si osserva quando la stimolazione determina l'insorgenza di scosse muscolari singole. Quando si manifesta la fatica, la frequenza di scarica dei motoneuroni diminuisce per compensare l'aumento della sommazione della forza muscolare. Nel Capitolo 36 vedremo in quale modo i recettori del muscolo rilevino le variazioni di tensione e di lunghezza dei muscoli ed operino per compensare queste variazioni attraverso azioni riflesse sui motoneuroni.

Nei muscoli esistono tre tipi di unità motrici che differiscono fra di loro per velocità, forza di contrazione ed affaticabilità

Chiunque abbia tagliato un pollo arrosto sa che i suoi muscoli sono sia di un colore chiaro (muscoli "bianchi")

 ISBN 88-408-1256-3

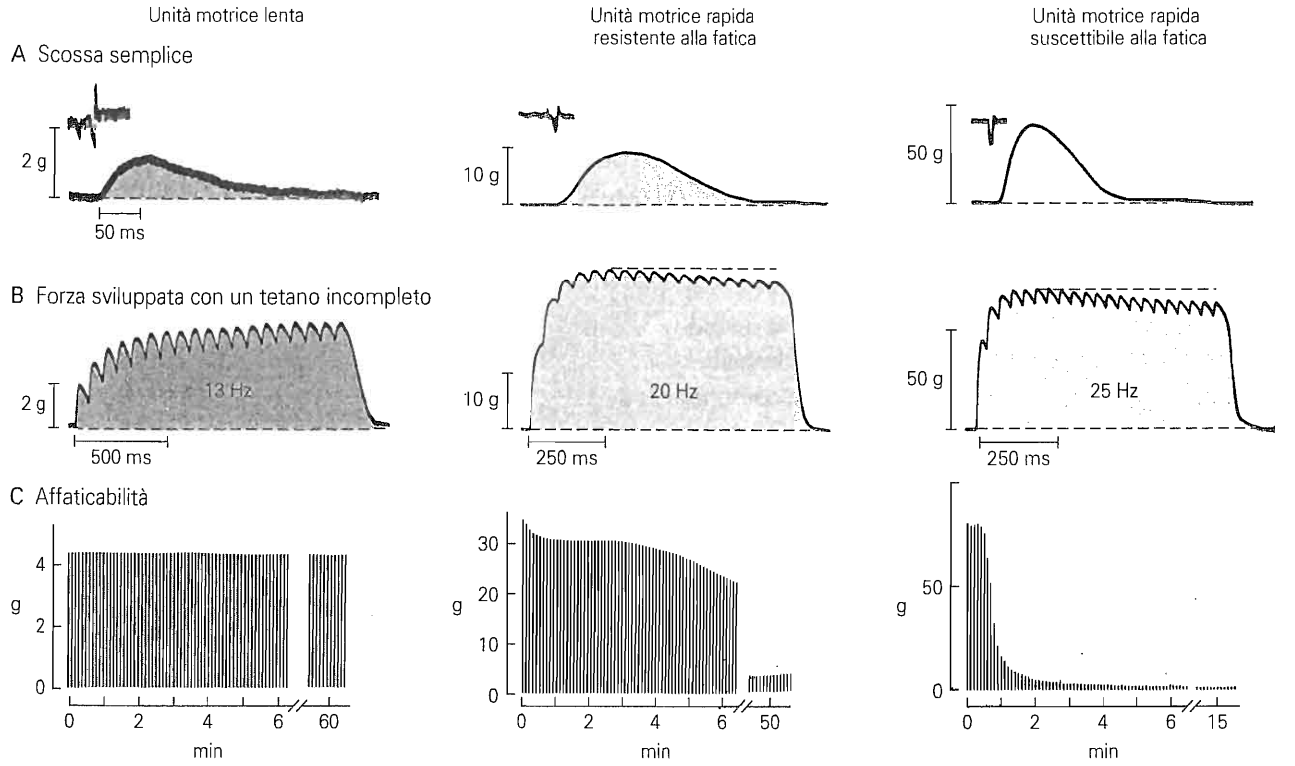


Figura 34.8 Le unità motrici lente, rapide resistenti alla fatica e rapide suscettibili alla fatica differiscono fra di loro per le caratteristiche della scossa muscolare, della forza sviluppata in condizioni tetaniche e per la sensibilità alla fatica. (Da Burke e collaboratori, 1973.)
A. Tracciati delle scosse muscolari dei tre tipi di unità motrici.
B. Contrazioni muscolari non fuse prodotte da un treno di stimoli di frequenza caratteristica per ciascun tipo di unità motrice. Le unità rapide generano scosse muscolari molto più ampie e forze tetaniche molto più elevate di quanto non facciano le unità lente (si noti che la scala delle ordinate è diversa per ogni grafico).
C. L'affaticabilità può essere valutata analizzando le registrazioni della forza prodotta da attivazioni prolungate. Le unità motrici venivano attivate mediante treni di stimoli (alla frequenza di 40 Hz) della durata di 0,33 s ripetuti ogni secondo. Nelle registrazioni riprodotte nella figura ogni linea verticale rappresenta la forza prodotta da una contrazione registrata a bassa velocità. Nell'unità lenta la forza rimaneva praticamente costante per tutta la durata della stimolazione, protrattasi per oltre un'ora. Nell'unità rapida suscettibile alla fatica essa si riduceva bruscamente dopo appena un minuto. L'unità rapida resistente alla fatica presentava una considerevole resistenza alla fatica e la riduzione della forza avveniva lentamente nell'arco di molti minuti; dopo 50 minuti l'unità continuava a sviluppare ancora una certa forza.

che scuri (muscoli "rossi"). I muscoli rossi delle gambe sono specializzati per la stazione eretta e per il cammino, mentre i muscoli bianchi che dovrebbero muovere le ali del pollo, che in realtà non è in grado di volare, vengono usati solo occasionalmente per compiere vigorosi tentativi di fuga. Le differenze di aspetto e le proprietà meccaniche specifiche dei muscoli dipendono da particolari caratteristiche morfologiche e dalle diverse proprietà metaboliche delle fibre muscolari. La maggior parte dei muscoli dei mammiferi sono composti da un insieme di tre tipi di fibre: un tipo di fibre a scossa lenta e due tipi di fibre a scossa rapida. Tutte le fibre muscolari innervate da un motoneurone sono dello stesso tipo.

I muscoli rossi sono composti prevalentemente da fibre a scossa lenta, dette anche fibre di tipo I. La forza prodotta dalle fibre di tipo I in risposta ad un potenziale d'azione aumenta e diminuisce in modo relativamente lento (Figure 34.8A e 34.9). I muscoli composti da fibre di tipo I possono produrre livelli di tensione relativamente piccoli per lunghi periodi senza esaurire le loro riserve energetiche. La resistenza alla fatica dipende dal fatto che queste fibre hanno un metabolismo ossidativo, grazie al quale il glucoso e l'ossigeno provenienti dal sangue possono essere utilizzati quasi senza soluzione di continuità per rigenerare l'ATP che funge da carburante per l'apparato contrattile. Le fibre muscolari a scossa lenta sono circondate da una estesa rete di capillari che fanno da supporto al loro metabolismo aerobico. Sono anche dotate di un gran numero di mitocondri, hanno elevati livelli di enzimi ossidativi ed un alto contenuto di mioglobina, che è una emeproteina dotata della capacità di legare ed accumulare l'ossigeno proveniente dal sangue. Le fibre muscolari rosse producono minore forza contrattile delle fibre a scossa rapida perché sono più piccole e hanno un minor numero di filamenti contrattili.

I muscoli bianchi sono composti prevalentemente da fibre a scossa rapida, dette anche fibre di tipo II. La forza prodotta dalle fibre di tipo II aumenta e diminuisce rapidamente (Figura 34.8). Queste fibre contengono anche una forma diversa di mioglobina e lo sviluppo di forza da parte dei loro ponti trasversali permette di raggiungere elevate velocità di accorciamento. Le fibre a scossa rapida vengono generalmente distinte in due sottotipi a seconda dei loro processi metabolici e della loro suscettibilità alla fatica. Le fibre *rapide suscettibili alla fatica* (di tipo IIB) generano forza utilizzando un catabolismo anaerobi-

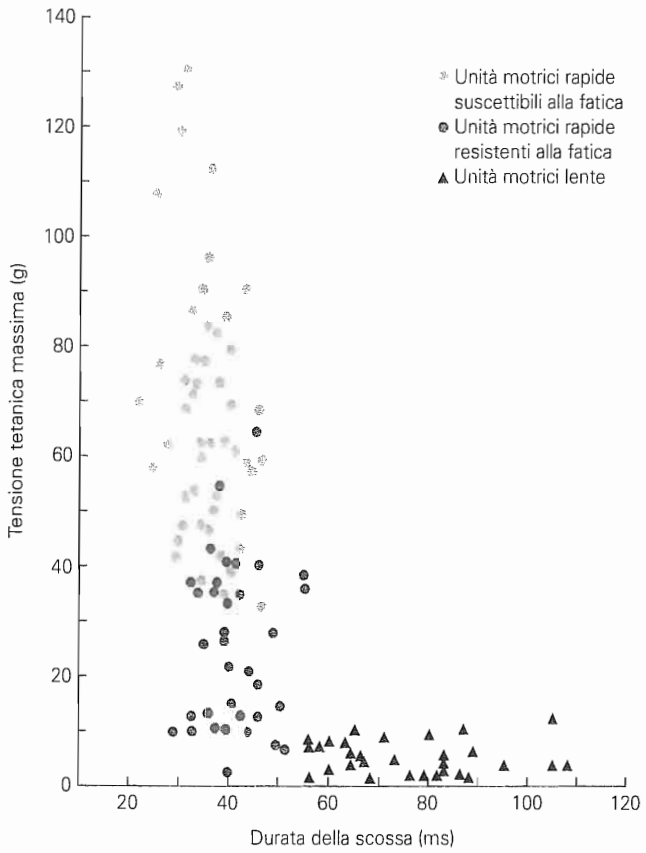


Figura 34.9 I profili fisiologici delle unità motrici del muscolo gastrocnemio di Gatto permettono di distinguere le unità a scossa lenta da quelle a scossa rapida in base alle loro diverse proprietà. Le unità rapide suscettibili alla fatica producono tensioni più elevate di quelle delle unità rapide resistenti alla fatica. Le unità lente generano scosse di lunga durata e sviluppano forze di scarsa entità. (Da Burke e collaboratori, 1973.)

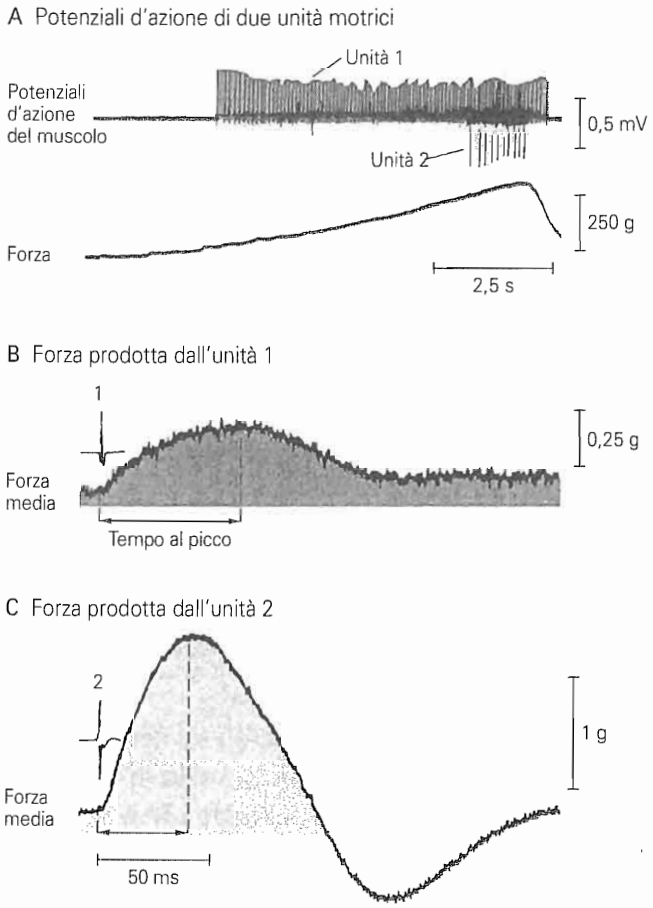


Figura 34.10 Le unità motrici che generano bassi livelli di forza vengono reclutate prima di quelle che producono livelli di forza elevati. (Modificata, da Desmedt e Godaux, 1977.)
A. Potenziali d'azione registrati simultaneamente, mediante un elettrodo inserito all'interno del muscolo, da due unità motrici (tracciato superiore) di un soggetto che sviluppa una forza ad incremento lento (tracciato inferiore). L'unità motrice 1 incomincia a scaricare subito dopo l'inizio della contrazione volontaria ed aumenta la sua frequenza di scarica in modo costante mano a mano che aumenta la forza sviluppata. L'unità 2 incomincia a scaricare solo poco prima che si raggiunga il picco di contrazione volontaria e cessa di scaricare non appena la forza comincia a diminuire.
B-C. Valor medio della forza sviluppata dalle scosse muscolari prodotte dalle unità motrici 1 e 2. Poiché molte altre unità motrici, la cui attività non viene rilevata dall'elettrodo di registrazione, scaricano in modo asincrono anche se quasi contemporaneamente alle due unità da cui si registra, non è possibile rilevare alcuna deflessione della forza associata a singoli potenziali d'azione generati da queste due unità. Per ricostruire la forza prodotta da un'unità motrice, vengono sommati i valori della forza registrati nel corso di intervalli temporali molto brevi a partire dall'istante in cui insorge ciascun potenziale d'azione. Le variazioni della forza che non sono correlate con uno specifico potenziale d'azione e che rappresentano un rumore di fondo, si cancellano reciprocamente, mentre quelle prodotte da un certo potenziale d'azione hanno un decorso temporale fisso rispetto ad esso e perciò si sommano ogni qual volta l'unità che l'ha prodotto scarica altri potenziali d'azione. Come si può apprezzare dai tracciati riprodotti in figura, analizzando in questo modo la forza sviluppata da un numero sufficientemente elevato di potenziali d'azione (in generale, parecchie centinaia), è possibile ricostruire la scossa muscolare prodotta dall'unità che genera i potenziali stessi.
Com'era da attendersi in base al principio della dimensione che regola l'ordine di reclutamento delle unità motrici, la forza media prodotta dall'unità 1, che viene reclutata per prima, è poco meno di un quarto della forza media sviluppata dall'unità 2, mentre il tempo compreso fra il suo inizio e il raggiungimento del suo picco massimo è circa il doppio.

co. Possiedono scorte relativamente grandi di glicogeno che fornisce loro l'energia per fosforilare rapidamente l'ADP mentre il glicogeno si converte in acido lattico. Tuttavia, la rapida deplezione del glicogeno e l'accumularsi dell'acido lattico permettono a queste fibre di produrre elevati livelli di forza solo per brevi periodi di tempo, dopo i quali occorrono molte ore prima che esse si riprendano del tutto. L'altro sottotipo di fibre a scossa rapida, le fibre *rapide resistenti alla fatica* (di tipo IIA), associa la proprietà di generare scosse relativamente rapide e di sviluppare velocità di contrazione relativamente elevate in quanto sono dotate di una capacità aerobica che consente loro di resistere alla fatica per parecchi minuti.

La forza contrattile di un'unità motrice dipende dalle proprietà funzionali del tipo di fibre muscolari di cui è dotata e dal numero di fibre muscolari innervate dal motoneurone. In generale, i motoneuroni che controllano le fibre muscolari a scossa rapida (di tipo II) innervano molte fibre muscolari di grande diametro, che quindi esaltano le loro capacità di produrre rapidamente elevati livelli di forza (Figura 34.9). Questi motoneuroni hanno corpi cellulari relativamente grandi ed assoni di grande diametro che conducono i potenziali d'azione ad elevata velocità.

 ISBN 88-408-1256-3

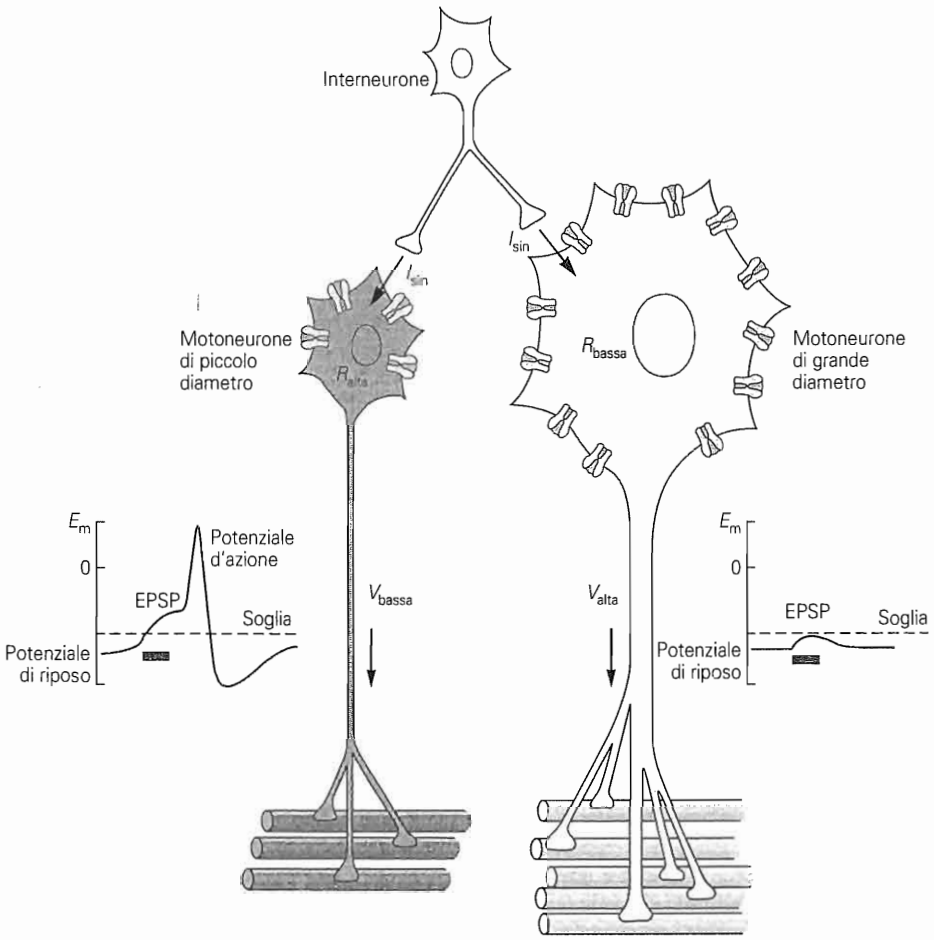


Figura 34.11 Due motoneuroni di dimensioni diverse hanno lo stesso potenziale di membrana di riposo (E_m parte dallo stesso livello di riposo in entrambi i grafici) e ricevono la stessa corrente sinaptica (I_{sin}) da un interneurone spinale. Poiché il motoneurone di piccole dimensioni ha una piccola superficie, esso possiede anche meno canali disposti in parallelo e quindi ha una resistenza più elevata (R_{alta}). Secondo la legge di Ohm ($E = IR$) la corrente sinaptica produce nel neurone di piccole dimensioni un ampio potenziale postsinaptico eccitatorio (EPSP) che raggiunge la soglia e perciò genera un potenziale d'azione. Il motoneurone di piccole dimensioni possiede anche un assone di piccolo diametro lungo il quale il potenziale d'azione si propaga a velocità relativamente bassa fino alle poche e piccole fibre muscolari che costituiscono la sua unità motrice. Al contrario, il motoneurone di grandi dimensioni ha una superficie maggiore e quindi una resistenza di membrana più bassa (R_{bassa}) e produce un EPSP sotto soglia in risposta a I_{sin}. Di conseguenza, le numerose fibre muscolari della sua unità motrice non vengono reclutate.

I motoneuroni che controllano le fibre muscolari a scossa lenta (di tipo I) hanno corpi cellulari più piccoli ed innervano un minor numero di fibre muscolari di diametro più piccolo e perciò sviluppano livelli di forza molto più bassi (circa l'1% della forza prodotta dalle unità rapide suscettibili alla fatica). Com'è naturale attendersi, i motoneuroni che innervano le fibre muscolari rapide resistenti alla fatica tendono ad avere dimensioni e velocità di conduzione intermedie.

Le unità motrici vengono reclutate secondo un ordine prestabilito

Sia nelle contrazioni riflesse che in quelle volontarie le unità motrici vengono reclutate secondo un ordine prestabilito, dall'unità che sviluppa meno forza a quella che sviluppa la forza massima. Perciò, quando un muscolo innervato da unità motrici di tipo diverso deve sviluppare solo una forza modesta, tale forza viene fornita esclusivamente dalle unità a scossa lenta (Figura 34.10). Quando bisogna sviluppare invece una forza più elevata, vengono reclutate prima le unità resistenti alla fatica e poi quelle suscettibili alla fatica secondo un ordine estremamente preciso, in base al livello di forza che ciascuna unità produce. Quando la forza sviluppata dal muscolo si riduce, le unità motrici cessano di scaricare seguendo l'ordine opposto a quello del loro reclutamento: le unità grandi cessano di scaricare per prime.

Le risposte dei motoneuroni ai segnali afferenti sinaptici dipendono dalle loro proprietà elettriche

L'ordine di reclutamento delle unità motrici è strettamente correlato con il diametro e la velocità di conduzione degli assoni dei motoneuroni e con le dimensioni del loro corpo cellulare, oltre che con le dimensioni e la forza delle loro fibre muscolari. La soglia di scarica di un neurone dipende dalla sua resistenza elettrica, che, a sua volta, è inversamente proporzionale all'area della sua superficie. Il medesimo segnale sinaptico provoca nei neuroni di piccolo diametro, che hanno una resistenza elettrica elevata, variazioni del potenziale di membrana maggiori di quelle che provoca nei neuroni di grande diametro (Figura 34.11). Perciò, mano a mano che aumenta l'ampiezza dei segnali sinaptici eccitatori convogliati ad un nucleo motore, i singoli motoneuroni raggiungono la soglia di scarica seguendo l'ordine delle loro dimensioni: i più piccoli scaricano per primi e i più grandi per ultimi. Questo è il principio della dimensione che regola l'ordine di reclutamento dei motoneuroni.

L'ordine di reclutamento in base alla dimensione dei motoneuroni svolge due importanti funzioni. In primo

luogo, esso minimizza lo sviluppo della fatica in quanto consente di utilizzare per la maggior parte del tempo le fibre muscolari più resistenti alla fatica, mantenendo di riserva le fibre più suscettibili alla fatica finché non è necessario sviluppare forze più elevate. Il Gatto utilizza metà delle unità motrici dell'estensore della caviglia per stare in piedi e per camminare, che sono attività motorie che richiedono il 20% della forza massimale che questo muscolo può sviluppare. Le altre unità motrici vengono reclutate solo durante l'esecuzione di movimenti rapidi e che richiedono sforzo, come il salto. Perciò, circa l'80% della forza totale del muscolo viene mantenuta di riserva per essere utilizzata in modo transitorio nei comportamenti di predazione e di fuga. In secondo luogo, il reclutamento basato sul principio della dimensione fa sì che gli incrementi di forza generati da unità motrici attivate in successione siano approssimativamente proporzionali al livello di forza al quale vengono reclutate le singole unità motrici. In condizioni naturali i motoneuroni spinali ricevono segnali sinaptici da molte fonti (per esempio, da fibre sensitive afferenti, da interneuroni spinali, dalle proiezioni discendenti) e ciò fa sì che i loro potenziali di membrana fluttuino in modo casuale. Nel corso dell'esecuzione di delicati compiti motori che richiedono lo sviluppo di bassi livelli di forza da parte di poche unità motrici a scossa lenta, il reclutamento casuale di una unità motrice suscettibile alla fatica, la cui contrazione a scossa potrebbe essere più intensa di quella sviluppata da tutte le unità a scossa lenta già reclutate, comprometterebbe seriamente l'esecuzione del compito stesso.

La forza di contrazione dipende dal numero di motoneuroni reclutati e dalla loro frequenza di scarica

Quando un nucleo motore comincia ad essere attivato da segnali periferici o discendenti, i motoneuroni cominciano a scaricare a frequenze basse e regolari (nell'Uomo a 5-10 impulsi al secondo). Questa scarica provoca l'insorgenza di un treno di scosse parzialmente fuse a livello delle fibre muscolari controllate dai motoneuroni attivati. Mano a mano che aumenta il segnale sinaptico che raggiunge il nucleo motore, aumenta anche la frequenza di scarica dei motoneuroni già attivi mentre raggiungono la soglia di scarica altri motoneuroni che hanno dimensioni leggermente più grandi e che aggiungono il loro contributo allo sviluppo della forza. In tal modo il livello medio di forza prodotto dal muscolo aumenta gradualmente (Figura 34.12). La forza complessiva della contrazione dipende sia dal numero dei motoneuroni attivati che dalle loro dimensioni (v. Figura 34.4D). Poiché il tempo di insorgenza dei potenziali d'azione dei vari motoneuroni è asincrono, le contrazioni non fuse prodotte da tutti i motoneuroni attivati finiscono col fondersi insieme producendo una contrazione priva di oscillazioni.

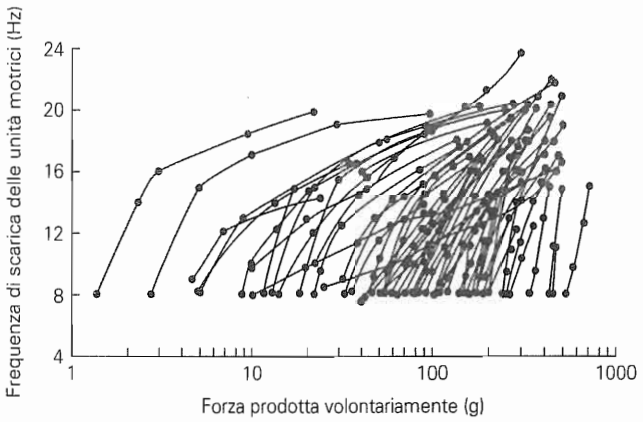


Figura 34.12 Nei compiti motori che richiedono un lento aumento della forza, le unità motrici vengono reclutate gradualmente, una per volta, e la loro frequenza di scarica aumenta progressivamente. Appena vengono reclutate le unità motrici scaricano ad una frequenza di circa 8 Hz e la loro frequenza aumenta poi progressivamente mano a mano che aumenta il carico del muscolo. Registrazione dell'attività di unità motrici dell'estensore comune delle dita in un uomo. (Modificata, da Monster e Chan, 1977.)

I movimenti vengono prodotti dall'azione coordinata di molti muscoli che agiscono a livello delle articolazioni scheletriche

Il nostro organismo è dotato di oltre 250 muscoli, ciascuno dei quali esercita un'azione meccanica specifica a livello di una o più articolazioni. In linea di principio, il sistema nervoso potrebbe essere dotato di connessioni che permettano di controllare ciascun muscolo in modo indipendente, producendo ogni possibile combinazione di forze a livello di ciascuno di essi. Tuttavia, questa soluzione genererebbe una notevole ridondanza di segnali nervosi. Infatti, il sistema nervoso dovrebbe imparare quale muscolo deve usare per eseguire un certo movimento analizzando, mediante tentativi per prova ed errore, i vantaggi meccanici delle varie combinazioni di muscoli attivati. L'opportunità di usare particolari muscoli dipende dalla distribuzione dei diversi tipi di fibre muscolari e dalla disposizione meccanica delle fibre muscolari (architettura del muscolo). La scelta di una particolare combinazione di muscoli influenza l'efficienza del movimento e la capacità di compensare con scioltezza le conseguenze di una perturbazione inattesa. Il controllo spaziale e temporale delle diverse combinazioni di muscoli impiegati è mediato dai differenti tipi di connessioni divergenti e convergenti che le fibre afferenti primarie, gli interneuroni e gli assoni discendenti stabiliscono a livello del midollo spinale.

I muscoli agiscono in modo diverso a livello delle singole articolazioni

Le articolazioni più semplici, come l'articolazione del gomito e le articolazioni interfalangee, agiscono come cardini. Queste articolazioni consentono di eseguire movi-

 ISBN 88-408-1256-3

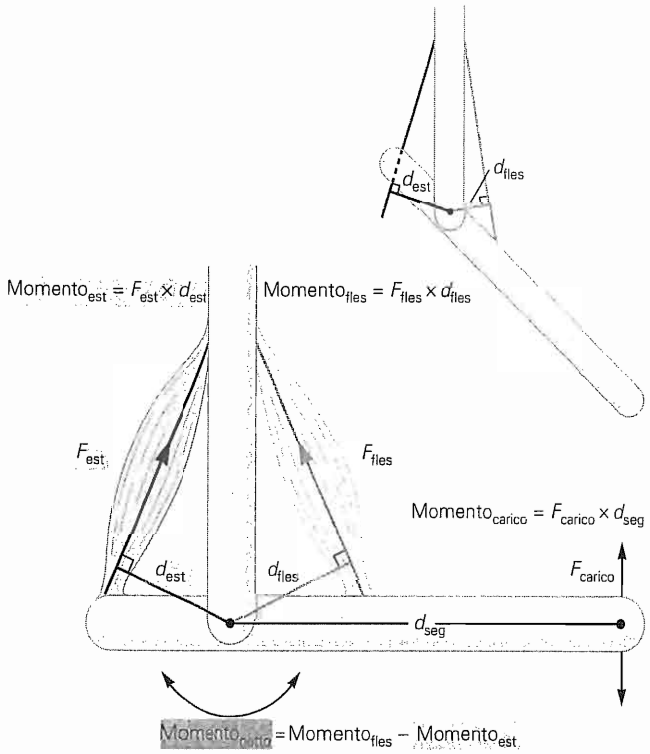


Figura 34.13 A livello di un'articolazione, il muscolo produce un momento di forza che si calcola moltiplicando la sua forza contrattile (*F*) per il braccio del momento di forza a livello dell'articolazione (*d*).
Il momento di forza di un muscolo viene definito come la distanza fra la linea lungo la quale il muscolo esercita la sua trazione ed il centro di rotazione dell'articolazione (poiché questa distanza viene misurata lungo la retta perpendicolare a questa linea e passante per il centro di rotazione dell'articolazione, può essere necessario prolungare questa linea oltre l'articolazione per costruire la retta ad essa perpendicolare, come è stato fatto per d_{est} nell'inserto della figura). Si noti che il braccio del momento di forza cambia quando viene modificato l'angolo articolare se cambia la distanza fra il tendine e l'articolazione (come avviene nell'inserto). Il braccio del momento di forza per una data posizione dell'articolazione spesso viene determinato sperimentalmente misurando la modificazione della lunghezza del muscolo prodotta da una piccola variazione della posizione angolare e calcolando il braccio del momento di forza effettivo per via trigonometrica.
Il momento di forza netto di un'articolazione è la somma dei momenti di forza di tutti i muscoli che agiscono sull'articolazione. I muscoli antagonisti riprodotti nella figura (est = estensore; fles = flessore) generano momenti di forza in direzioni opposte e, di conseguenza, il momento di forza netto è la differenza fra i momenti di forza prodotti da ciascuno di essi. Se l'arto è immobile, il momento di forza prodotto dai muscoli dev'essere contrastato da un momento di forza uguale e contrario, come quello che produrrebbe la forza generata da un carico applicato all'estremità di un segmento dell'arto. Se la forza esterna (F_{carico}) viene misurata perpendicolarmente al segmento dell'arto (come nel caso riprodotto nella figura), allora il momento di questa forza applicata dall'esterno (*Momento*$_{carico}$) sarà uguale al prodotto di F_{carico} per la lunghezza del segmento dell'arto (d_{seg}, che è il braccio del momento di F_{carico}).

menti su un solo piano, in una direzione e in quella opposta. Poiché i muscoli generano trazioni ma non possono esercitare spinte, le articolazioni a cardine hanno bisogno di almeno due muscoli che tirino in direzioni opposte, i cosiddetti *muscoli antagonisti*. Tuttavia, la maggior parte delle articolazioni non sono così semplici e permettono l'esecuzione di movimenti, almeno per gamme limitate di ampiezza, in più piani. Per esempio, la caviglia permette l'esecuzione di ampi movimenti di estensione e di flessione cui possono essere associati movimenti di rotazione assiale e di adduzione-abduzione di modesta entità. Le articolazioni sferoidali, come quelle della spalla e dell'anca, permettono l'esecuzione di ampi movimenti in tutti e tre gli assi di rotazione possibili. Poche articolazioni permettono l'esecuzione di movimenti di traslazione, piuttosto che di rotazione, come lo scorrimento della scapola sul tronco. A livello di un'articolazione, il numero di assi rispetto ai quali possono esser eseguiti movimenti controllabili in modo indipendente viene detto grado di libertà dell'articolazione e può variare da uno, per le semplici articolazioni a cardine, fino ad un massimo di sei (tre assi di rotazione e tre assi di traslazione). I gradi di libertà di un arto dotato di più articolazioni sono la somma dei gradi di libertà di tutte le sue articolazioni. Perciò, il braccio (se non si tiene conto delle articolazioni delle dita) ha sette gradi di libertà: tre a livello della spalla, uno a livello del gomito e tre a livello del polso.

L'azione di un muscolo a livello di un'articolazione a cardine dipende dal suo orientamento anatomico rispetto al centro di rotazione dell'articolazione. Il muscolo, insieme al tendine in serie con esso, agisce come una fune che esercita trazione su una leva o che passa attorno a una puleggia e perciò la sua azione può essere descritta, in base alle leggi della meccanica, come un momento di forza (una forza, cioè, che fa ruotare un'articolazione). La distanza più breve fra la linea di trazione del muscolo e il centro dell'articolazione viene detta *braccio del momento di forza* e viene misurata in un piano perpendicolare all'asse di rotazione dell'articolazione (Figura 34.13). Questa distanza può cambiare quando cambia l'angolo dell'articolazione. Per esempio, i muscoli flessori del gomito occupano una posizione più prossima al centro di rotazione quando l'articolazione del gomito è completamente estesa piuttosto che quando assume una posizione intermedia. Un muscolo che ha un grande braccio del momento di forza può generare un momento di forza elevato, ma solamente a scapito di grandi variazioni della sua lunghezza e della sua velocità. L'azione di un muscolo su un'articolazione dotata di diversi gradi di libertà può essere calcolata per ciascun asse di rotazione in base agli stessi principi geometrici. Nelle articolazioni più complesse i bracci dei momenti di forza dei muscoli spesso cambiano in modo piuttosto complesso perché si verificano spostamenti dei centri di rotazione e deviazioni dei tendini attorno a protuberanze ossee e attraverso lamine di tessuto connettivo.

Le variazioni rapide del momento di forza di un'articolazione richiedono l'attivazione sequenziale dei muscoli agonisti ed antagonisti

Il sistema nervoso controlla i momenti di forza delle articolazioni facendo variare la frequenza dei potenziali d'a-

zione delle unità motrici. Poiché l'incremento di forza all'inizio dell'attività nervosa ed il suo decadimento quando l'attività nervosa cessa sono lenti, la forza del muscolo non è in grado di seguire le rapide variazioni della scarica dei neuroni (Figura 34.14A). Tuttavia, per l'esecuzione di molti compiti motori occorre produrre rapidi aumenti e diminuzioni dei momenti di forza. Il sistema nervoso riesce a produrre queste rapide variazioni attivando il muscolo agonista in modo più vigoroso e attivando il muscolo antagonista con un piccolo ritardo e in questo modo l'eccessivo momento di forza del muscolo agonista viene controbilanciato dal momento di forza del muscolo antagonista (Figura 34.14B).

Per vincere la forza d'inerzia è necessario l'impiego di forza muscolare

I movimenti del corpo non dipendono solo dalle proprietà contrattili dei muscoli agonisti ed antagonisti. Essi dipendono anche dalle interazioni fra le forze esterne, come la gravità, i vincoli meccanici delle articolazioni e dei legamenti e le leggi della fisica che regolano il movimento delle masse.

Le leggi della meccanica newtoniana affermano che la velocità di un oggetto può cambiare se e solo se viene applicata una forza esterna. Perché il nostro corpo possa rimanere immobile nonostante la presenza di una forza esterna come la gravità dev'essere applicata ai muscoli una forza uguale e contraria. Di converso, è necessario sviluppare una forza muscolare per imprimere un'accelerazione ad un arto immobile e per poi decelerarlo fino a farlo fermare quando viene raggiunta la nuova posizione che si desidera assumere. Questo spiega perché i movimenti rapidi siano spesso accompagnati da sequenze di attività dei muscoli agonisti ed antagonisti (Figura 34.15).

La forza muscolare può essere utilizzata per conferire rigidezza alle articolazioni

Il movimento di un'articolazione su cui agisce un muscolo tende a modificare la lunghezza e la velocità del muscolo stesso sia quando il movimento viene prodotto dall'azione di quel muscolo che quando viene causato da altri muscoli o da forze esterne. Poiché la forza prodotta da un muscolo dipende dalla sua lunghezza e dalla velocità con cui cambia la sua lunghezza, il movimento di un'articolazione provoca una variazione istantanea della forza del muscolo senza una concomitante modificazione del suo stato di attivazione. A prima vista ciò potrebbe sembrare una complicazione sfavorevole che richiede al sistema nervoso l'esecuzione di ulteriori elaborazioni. Invece il sistema nervoso utilizza queste proprietà per trarne vantaggio quando deve far fronte a perturbazioni inattese.

Quando si è fermi in posizione eretta, per stabilizzare il corpo sulle articolazioni delle caviglie poca o nessuna

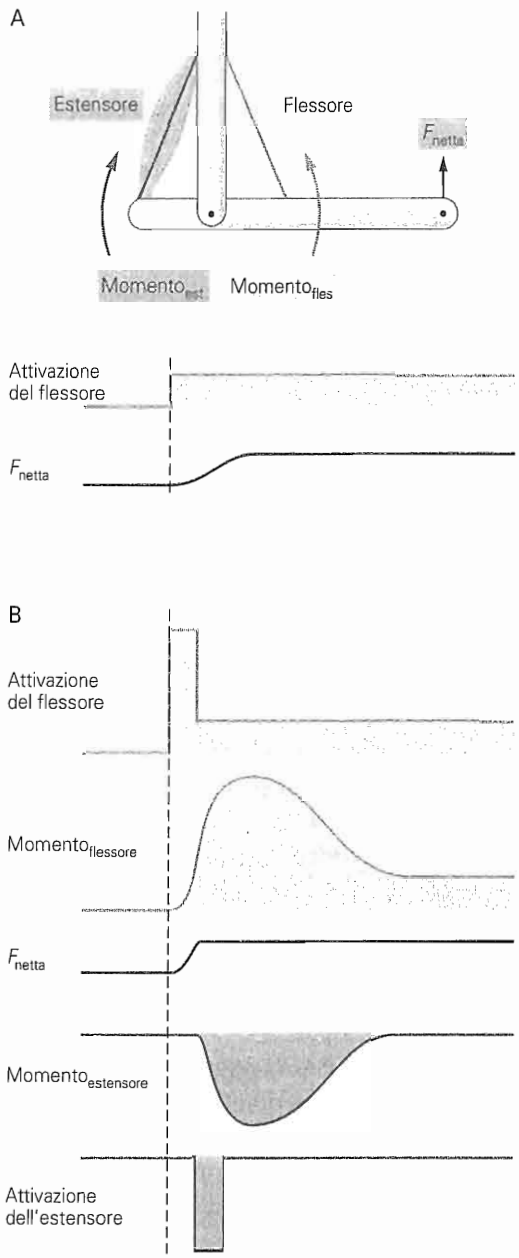


Figura 34.14
A. La capacità di un muscolo di sviluppare rapidamente una forza è limitata dalla velocità relativamente bassa con la quale si sviluppa la sua forza contrattile a seguito dell'attivazione elettrica dei suoi motoneuroni.
B. Il sistema nervoso può aumentare il momento di forza più rapidamente generando una raffica di attività iniziale più intensa a livello dei motoneuroni del muscolo agonista, ma in questo caso deve evitare che il momento di forza netto superi il livello che intende raggiungere. Esso non è in grado di far cessare in modo sufficientemente rapido l'attività del muscolo agonista perché il tempo di decadimento della forza contrattile è ancora più lungo del tempo di incremento. Il sistema nervoso risolve questo problema attivando, per un breve periodo di tempo, il muscolo antagonista dopo l'attivazione dell'agonista ed in questo modo il momento di forza negativo dell'antagonista controbilancia l'eccessivo sviluppo del momento di forza sviluppato in precedenza dall'agonista. In questa figura e nelle successive, l'attivazione muscolare ed il momento di forza sono stati indicati con il segno positivo per il muscolo agonista e con il segno negativo per quello antagonista. In questo tipo di ricerche l'attività elettrica viene spesso valutata prendendo in esame il segnale EMG rettificato e filtrato, che presenta una serie di oscillazioni a larga banda, modulate in ampiezza, la cui ampiezza complessiva è strettamente correlata con l'attivazione cumulativa delle fibre muscolari dell'intero muscolo.

 ISBN 88-408-1256-3

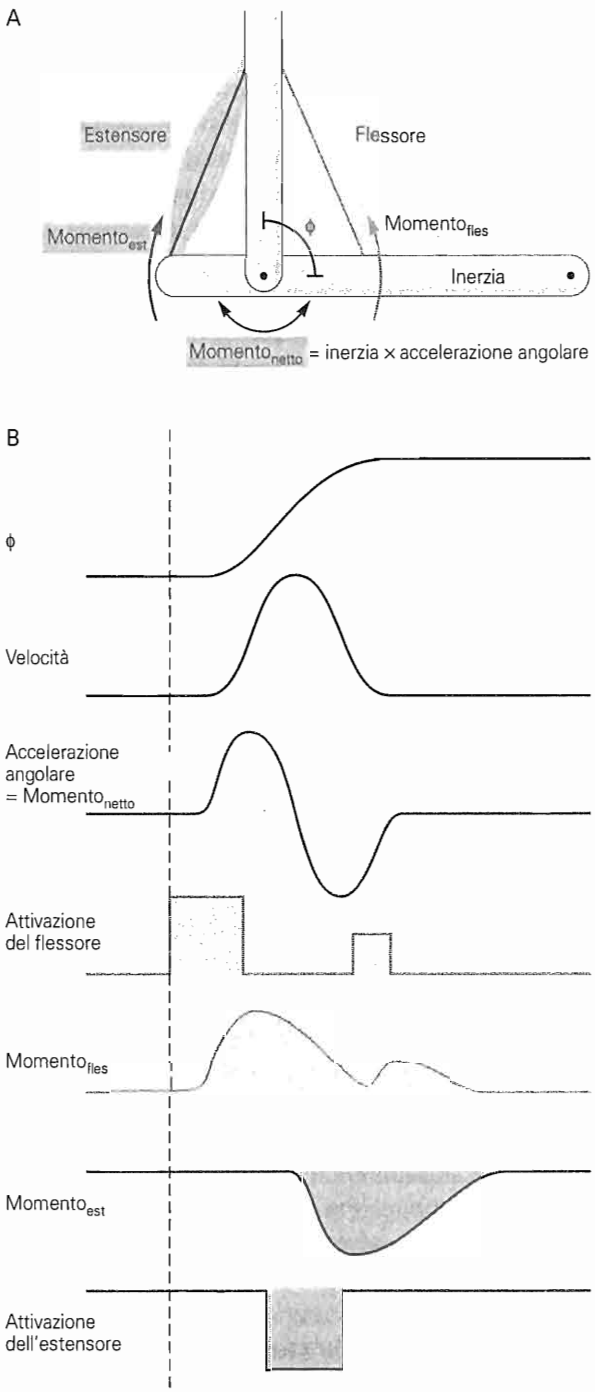


Figura 34.15 Per vincere l'inerzia che si manifesta all'inizio e alla fine dei movimenti occorre sviluppare momenti di forza.
A. Secondo la legge di Newton, per modificare la velocità di una massa occorre applicare una forza. Nel caso di movimenti di traslazione lineare questa relazione viene comunemente espressa dalla formula: forza = massa × accelerazione. I muscoli sviluppano un momento di forza per far ruotare la massa inerziale del segmento corporeo attorno all'articolazione. Nel caso del momento di forza, la formula equivalente alla legge di Newton è: momento = inerzia rotazionale × accelerazione angolare, dove l'inerzia dipende dalla massa del segmento dell'arto e dalla sua distribuzione lungo il segmento dell'arto stesso.
B. Quando un uomo muove gli arti passando da una posizione all'altra, le variazioni degli angoli articolari sono scorrevoli e l'andamento temporale della velocità angolare ha un profilo simmetrico, a campana. Secondo la legge di Newton, ciò richiede lo sviluppo di impulsi di momenti netti di forza uguali e di segno opposto per produrre le corrispondenti fasi di accelerazione e di decelerazione. I muscoli flessori ed estensori vengono attivati in successione, come documentano i loro livelli di attivazione ed i contributi dei singoli momenti di forza. Poiché il tempo di decadimento relativamente lento della forza contrattile tende a produrre un eccessivo momento di forza decelerante del muscolo estensore, specialmente quando vengono eseguiti movimenti rapidi, si osserva spesso una terza fase di attività (del muscolo flessore) che fa sì che l'arto si arresti esattamente in corrispondenza del bersaglio. (L'angolo articolare ϕ è stato disegnato invertito e perciò la flessione è rivolta verso l'alto.)

attività viene richiesta ai muscoli della caviglia. Ma si consideri il problema di cercare di stare in piedi sul ponte di una piccola imbarcazione che beccheggia in avanti e all'indietro sul mare. In questo caso occorre applicare rapidamente forze relativamente elevate per riportare indietro, da qualsiasi direzione, il centro della massa corporea. Contraendo i muscoli della caviglia prima che queste perturbazioni agiscano, viene aumentata la rigidezza dell'articolazione (cioè aumenta la forza prodotta da una data variazione di lunghezza in entrambe le direzioni). Quando il corpo viene rapidamente spinto in una direzione, i muscoli che normalmente esercitano trazione in quella direzione si accorciano di colpo e la loro tensione diminuisce bruscamente, mentre i muscoli che agiscono in direzione opposta si allungano immediatamente e la loro forza aumenta. Inoltre, poiché i muscoli sono attivi, si può trarre vantaggio dalla relazione forza-velocità dei muscoli che si stanno co-contraendo. Le modificazioni della forza che ne derivano sono piuttosto notevoli proprio nella direzione idonea per mantenere l'equilibrio (Figura 34.16). Per di più, queste variazioni intrinseche della forza prodotta attivamente sono istantanee. Invece, per modificare la forza prodotta dal muscolo anche la risposta riflessa più rapida richiede circa 50 ms per trasmettere le informazioni sensitive relative alla perturbazione dai recettori periferici al midollo spinale e di qui alla periferia seguendo le fibre motrici; a questi vanno poi aggiunti altri 50 ms di ritardo per i processi di accoppiamento eccitazione-contrazione necessari per far variare la forza del muscolo. Uno degli svantaggi della co-contrazione è costituito dal fatto che essa deve iniziare prima che si verifichi una perturbazione e questo fatto comporta un aumento dei costi metabolici e del rischio che i muscoli si affatichino.

I muscoli agiscono a livello di più articolazioni

Più della metà dei muscoli del nostro corpo passano attraverso più di un'articolazione. La capacità di un muscolo multiarticolare di produrre forza a livello di un'articolazione dipende dal movimento delle altre articolazioni a livello delle quali esso agisce. Per esempio, la forza di presa dei muscoli flessori dell'avambraccio si riduce in misura considerevole quando essi vengono accorciati dalla flessione dell'articolazione del polso perché i loro sarcomeri diventano troppo corti per sviluppare una tensione efficiente (v. Figura 34.5).

Secondo la fisica una forza compie un lavoro meccanico quando provoca uno spostamento. Se, quando si verifica il movimento di due articolazioni, gli effetti che

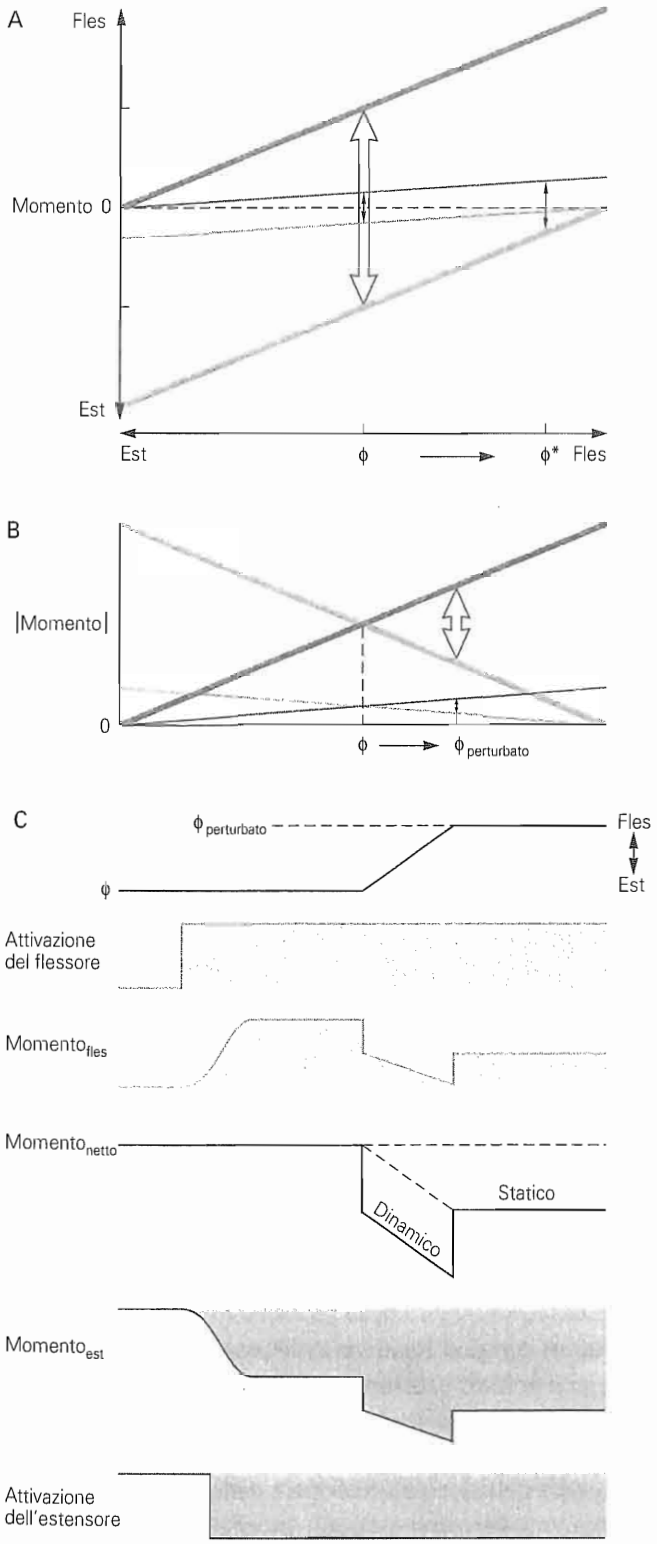


Figura 34.16 Quando un arto viene perturbato, il reintegro delle forze è assicurato dalle proprietà intrinseche dei muscoli.
A. I muscoli, per effetto delle relazioni che intercorrono fra le forze attive e passive e la loro lunghezza (v. Figura 34.5), si comportano come molle, in quanto aumentano la loro forza mano a mano che vengono allungati. La pendenza della curva che descrive questa relazione (il rapporto fra la forza e la lunghezza) è equivalente alla rigidezza di una molla. Questo rapporto può essere modificato variando il livello di attivazione del muscolo. Per una coppia di muscoli antagonisti, come quelli riprodotti nella figura, le relazioni forza-lunghezza possono essere descritte mediante un grafico in cui vengono rappresentate, con segno opposto, le variazioni del momento di forza in funzione dell'angolo dell'articolazione (ϕ). Quando i due momenti di forza sono uguali e contrari, l'arto rimane fermo in una posizione di equilibrio. Una data posizione di equilibrio (ϕ) può essere ottenuta attraverso gradi diversi di coattivazione dei muscoli antagonisti a condizione che i loro momenti di forza siano uguali e contrari. Se si modifica il grado di attivazione relativa dei due muscoli, il muscolo si muoverà verso una nuova posizione di equilibrio, ϕ^*.
B. È più facile rendersi conto del modo con cui due momenti di forza di segno opposto interagiscano l'uno con l'altro, invertendone uno ed esaminando dove si intersecano. Se all'articolazione viene fatto assumere un angolo diverso da quello di equilibrio, dall'angolo ϕ all'angolo $\phi_{perturbato}$, mentre rimangono costanti i livelli di attivazione dei muscoli, vi sarà un momento di forza netto che si opporrà alla modificazione dell'angolo e che sarà uguale alla differenza fra i due momenti di forza che si sviluppano al nuovo angolo articolare (frecce vuote). Il momento di forza netto che si oppone alla modificazione dell'angolo dell'articolazione è molto più elevato quando gli stessi angoli articolari vengono raggiunti mediante livelli maggiori di coattivazione muscolare (linee spesse di pendenza elevata).
C. Il sistema nervoso utilizza in modo vantaggioso le relazioni intrinseche forza-lunghezza e forza-velocità del muscolo per produrre una forza resistiva che si oppone alle perturbazioni inattese. Quando si ha la co-contrazione dei muscoli flessori ed estensori, come indicato nei tracciati che rappresentano lo stato di attivazione di ciascun muscolo, prima della perturbazione il momento di forza netto non cambia e l'articolazione rimane nella stessa posizione anche se la sua rigidezza è aumentata. Quando all'articolazione viene applicata una perturbazione, lo stiramento del muscolo estensore e l'accorciamento del muscolo flessore provocano lo sviluppo di un elevato momento netto di forza che si oppone alla perturbazione ancor prima che un qualsivoglia riflesso possa produrre una variazione del livello di attivazione dei muscoli. Questo momento di forza presenta due componenti: una variazione dinamica elevata, prodotta dalla relazione forza-velocità dei due muscoli attivati, ed una variazione statica più piccola, dovuta alla relazione forza-lunghezza. La risposta intrinseca è in genere integrata da effetti riflessi successivi sullo stato di attivazione dei muscoli, mediati dai recettori da stiramento dei muscoli stessi e dalle loro proiezioni agli interneuroni e ai motoneuroni spinali (v. capitoli successivi).

tendono ad allungare e ad accorciare un muscolo multiarticolare si controbilanciano, il muscolo non può eseguire lavoro meccanico, perché la forza che esso esercita non induce alcuna variazione nella sua lunghezza. Ciò nonostante, può essere utile attivare il muscolo perché in queste condizioni esso agisce come l'asta rigida di un pantografo (Figura 34.17A). In questo caso il muscolo esercita forza per un certo periodo di tempo e questo in meccanica rappresenta un momento. In queste condizioni il muscolo trasferisce vantaggiosamente un momento meccanico da un segmento corporeo ad un altro. Questo fatto può aumentare l'efficienza complessiva di un'attività motoria ritmica come il cammino, nel quale ogni segmento di un arto deve alternativamente accelerare e decelerare ad ogni passo.

Anche se un muscolo produce un momento di forza solo a livello dell'articolazione sulla quale agisce, questo momento può influire sul movimento di altre articolazioni a causa delle interazioni meccaniche che si stabiliscono attraverso le connessioni delle varie parti dello scheletro (Figura 34.17B,C). Per esempio, il muscolo soleo agisce solo sull'articolazione della caviglia e

 ISBN 88-408-1256-3

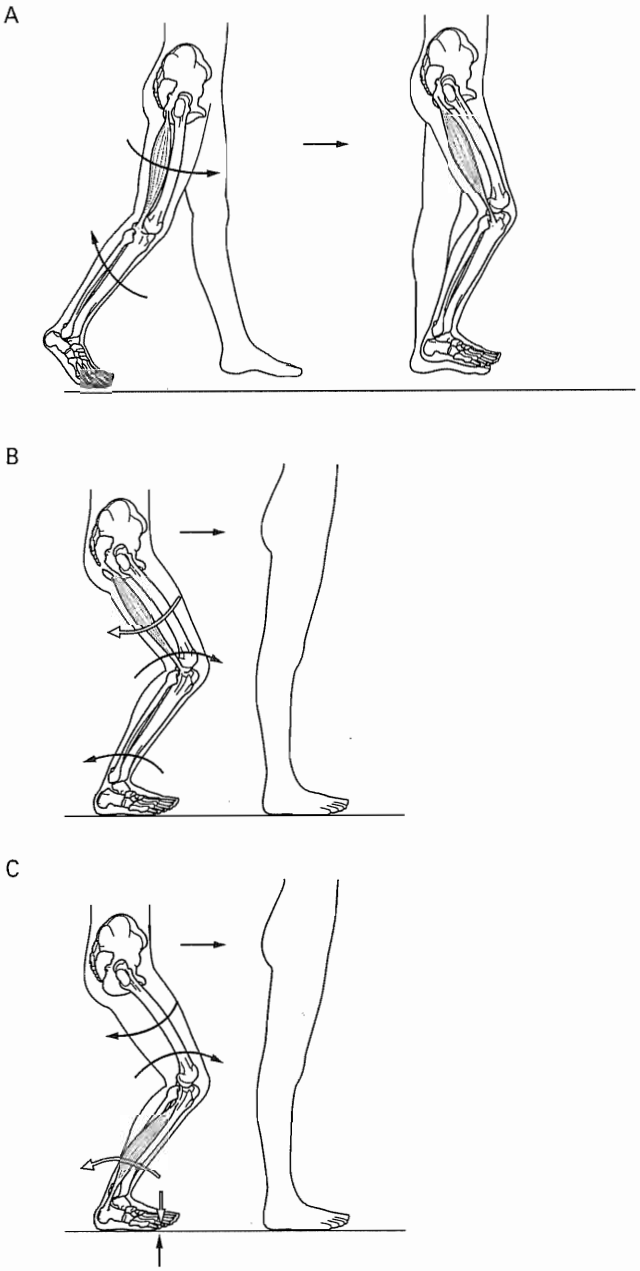


Figura 34.17 Un muscolo può influenzare il movimento di più articolazioni.
A. Molti muscoli agiscono su più articolazioni. Per esempio, il muscolo bicipite femorale della gamba estende l'anca e flette il ginocchio. Durante la fase di oscillazione del cammino il ginocchio viene flesso e quindi tende ad accorciare il bicipite femorale, ma anche l'anca viene flessa e perciò tende ad allungare il bicipite femorale (frecce nere). Se la flessione del ginocchio venisse indotta da un flessore monoarticolare del ginocchio, questo muscolo dovrebbe eseguire un intenso lavoro e dovrebbe consumare molta energia per sviluppare la forza necessaria mentre si sta accorciando rapidamente. Il medesimo momento di forza per la flessione del ginocchio viene ottenuto più facilmente dal bicipite femorale, che è un muscolo biarticolare che lavora in condizioni isometriche o anche in condizioni di allungamento attivo. Anche il momento di forza prodotto dal bicipite femorale che induce l'estensione dell'anca è vantaggioso, perché contribuisce a decelerare il movimento in avanti della gamba, che prepara l'appoggio del piede al suolo. Questo muscolo biarticolare, reso rigido dalla contrazione, agisce come un'asta rigida che trasferisce il proprio momento di forza da un segmento del corpo ad un altro senza compiere un grande lavoro meccanico.
B-C. I muscoli producono momenti di forza direttamente a livello delle articolazioni sulle quali agiscono (frecce vuote), ma inducono anche in articolazioni lontane (frecce grigie) accelerazioni diffuse che a volte sembrano contraddire il senso comune. Quando si sta immobili in posizione eretta, i muscoli estensori dell'anca e del ginocchio provocano modificazioni di posizione simili a livello di tre articolazioni (anca, ginocchio e caviglia). La grande inerzia rotazionale del tronco si oppone alla sua deflessione all'indietro e perciò gli estensori monoarticolari dell'anca tendono ad estendere l'anca stessa (B). Il peso del corpo impedisce al piede di scivolare indietro e, di conseguenza, il ginocchio e la caviglia debbono estendersi, anche se il muscolo dell'anca non esercita alcuna azione diretta su queste articolazioni. Quando il piede è fissato al suolo, gli estensori della caviglia influiscono sull'accelerazione del ginocchio e dell'anca perché essi possono solo tirare indietro la gamba, mentre non possono indurre la flessione plantare del piede (C). Se lasciati liberi di agire senza limiti temporali, gli estensori dell'anca, del ginocchio e della caviglia, presi singolarmente, produrrebbero risultati posturali diversi, ma le accelerazioni di breve durata cui sono sottoposti producono invece il medesimo effetto, quello di mantenere esteso il ginocchio. Quando stanno in piedi a riposo, gli uomini alternano in modo naturale l'attivazione degli estensori dell'anca, del ginocchio e della caviglia per minimizzare l'insorgenza della fatica.

produce solo un momento di forza estensorio a livello della caviglia. Tuttavia, quando si sta eretti con il peso del corpo che grava sul piede, la contrazione del soleo provoca una rotazione all'indietro della gamba, che determina l'estensione delle articolazioni del ginocchio e dell'anca.

La contrazione di un muscolo per accelerare un segmento corporeo induce effetti meccanici che si propagano all'indietro e in avanti attraverso le connessioni dei diversi segmenti scheletrici. Per esempio, se il gomito viene flesso mentre la mano è prona (con il palmo rivolto verso il basso), il polso e le dita tendono a muoversi con ritardo e si flettono, a meno che i muscoli estensori di queste articolazioni non vengano attivati contemporaneamente ai muscoli flessori del gomito. Analogamente, anche il tronco verrà spostato in avanti se non viene reso rigido dalla contrazione dei muscoli assiali e di quelli delle gambe.

Mentre è possibile descrivere e pianificare i movimenti in termini relativamente semplici (per esempio, "piega il gomito"), la loro esecuzione da parte dei sistemi motori è più complessa in quanto richiede che vengano previste in anticipo e corrette le conseguenze di natura dinamica della loro esecuzione e delle condizioni in cui i movimenti vengono eseguiti. In effetti, i primi muscoli che entrano in azione quando vogliamo muovere il braccio più velocemente possibile sono quelli delle gambe a dispetto della loro maggior distanza dal cervello. In generale, è così, attraverso una pratica prolungata nel tempo sin dall'infanzia e dalla fanciullezza, che il sistema nervoso impara a programmare i comandi motori che invia ai muscoli. Ciò nonostante, le modificazioni della massa corporea e della forza muscolare nel corso della vita richiedono continui aggiustamenti dei programmi motori e questi aggiustamenti, a loro volta, dipendono dal flusso continuo di informazioni a feed-back fornite dai recettori situati nei muscoli e nelle articolazioni (Capitolo 36).

Una visione d'insieme

Il sistema muscolo-scheletrico è l'apparato meccanico attraverso il quale il sistema nervoso interagisce con il mondo esterno. Le proprietà meccaniche dei muscoli si sono ampiamente conservate nel corso della filogenesi dei vertebrati ed hanno avuto un ruolo determinante nella messa a punto dei meccanismi che assicurano l'esecuzione dei movimenti ed il loro adattamento. Ad un ingegnere i muscoli possono sembrare dei trasduttori molto imperfetti di energia elettrica e chimica in energia meccanica. Infatti, essi rispondono molto lentamente alle variazioni di frequenza dei potenziali d'azione che vengono loro inviati e la forza che generano in risposta ai segnali nervosi varia in modo non lineare in rapporto con la loro lunghezza, la loro velocità e il loro stato precedente di attivazione. Ciò nonostante, molte delle proprietà dei muscoli contribuiscono a rendere il sistema muscolo-scheletrico meccanicamente solido e in grado di fornire buone prestazioni nonostante il rumore di fondo ed i ritardi dei processi di analisi del sistema nervoso.

L'esecuzione dei movimenti migliora mano a mano che si apprende a tener conto in modo appropriato delle numerose perturbazioni dell'apparato muscolo-scheletrico che si manifestano nel corso dell'esecuzione dei movimenti che richiedono accuratezza e precisione. Queste perturbazioni possono essere esterne, come quelle prodotte dall'applicazione di carichi imprevisti o come quelle che si manifestano durante la corsa. Possono essere anche interne e venir generate dallo stesso sistema nervoso; per esempio, il rumore di fondo della membrana cellulare influisce sul reclutamento delle unità motrici e ciò determina un certo grado di imprevedibilità nella forza prodotta dai muscoli. Quando il sistema nervoso centrale elabora un programma per l'esecuzione di un compito motorio, tiene conto delle informazioni immagazzinate circa le esperienze di precedenti perturbazioni. Esso valuta anche l'importanza relativa della velocità e dell'accuratezza del movimento che si appresta ad eseguire, la propensione a spendere energia e la capacità di tener conto dei ritardi di trasmissione che hanno luogo nei circuiti nervosi.

Il sistema nervoso centrale dà inizio al programma motorio relativo all'esecuzione di un movimento di un arto inviando segnali al midollo spinale. Alcuni di questi segnali vengono trasmessi direttamente ai motoneuroni, ma la maggior parte di essi vengono ritrasmessi da diversi tipi di interneuroni. La maggior parte degli interneuroni spinali riceve anche segnali convergenti da numerose modalità somatosensitive. A loro volta, gli interneuroni proiettano, direttamente ed indirettamente, a diversi nuclei motori. Di conseguenza, un motoneurone è bombardato da molti segnali sinaptici ed il risultato globale della loro azione è determinante per il raggiungimento della sua soglia di scarica e quindi per la partecipazione al programma motorio delle fibre muscolari che controlla.

Gerald E. Loeb
Claude Ghez

LETTURE SCELTE

Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. 1994. *Myology.* New York: McGraw-Hill.

Freund H-J. 1983. Motor unit and muscle activity in voluntary motor control. Physiol Rev 63:387–436.

Hill AV. 1970. *First and Last Experiments in Muscle Mechanics.* London: Cambridge Univ. Press.

Huxley AF. 1974. Review lecture: muscular contraction. J Physiol (Lond) 243:1–43.

Lieber RL. 1992. *Skeletal Muscle Structure and Function: Implications for Rehabilitation and Sports Medicine.* Baltimore: Williams & Wilkins.

Loeb GE, Gans C. 1986. *Electromyography for Experimentalists.* Chicago: Univ. Chicago Press.

McComas AJ. 1996. *Skeletal Muscle: Form and Function.* Champaign, IL: Human Kinetics.

Needham DM. 1971. *Machina Carnis. The Biochemistry of Muscular Contraction and Its Historical Development.* Cambridge, England: Cambridge Univ. Press.

Vrbova G. 1995. *Nerve-Muscle Interaction*, 2nd ed. New York: Chapman & Hall.

Zajac FE. 1990. Muscle and tendon: properties, models, scaling and application to biomechanics and motor control. CRC Crit Rev Biomed Eng 17:319–411.

BIBLIOGRAFIA

Alexander RM, Bennet-Clark HC. 1977. Storage of elastic strain energy in muscle and other tissues. Nature 265:114–117.

Bloom W, Fawcett DW. 1975. *A Textbook of Histology*, 10th ed. Philadelphia: Saunders.

Brown IE, Satoda T, Richmond FJR, Loeb GE. 1998. Feline caudofemoralis muscle. Muscle fiber properties, architecture, and motor innervation. Exp Brain Res 121:76–91.

Brown IE, Scott SH, Loeb GE. 1996. Mechanics of feline soleus. II. Design and validation of a mathematical model. J Muscle Res Cell Motil 17:205–218.

Burke RE, Levine DN, Tsairis P, Zajac FE. 1973. Physiological types and histochemical profiles in motor units of the cat gastrocnemius. J Physiol (Lond) 234:723–748.

Burke RE, Rudomin P, Zajac FE III. 1976. The effect of activation history on tension production by individual muscle units. Brain Res 109:515–529.

Calancie B, Bawa P. 1990. Motor unit recruitment in humans. In: MD Binder, L Mendell (eds). *Orderly Recruitment of Motor Units*, pp. 75–95. New York: Oxford Univ. Press.

Catterall WA. 1991. Excitation-contraction coupling in vertebrate skeletal muscle: a tale of two calcium channels. Cell 64:871–874.

Desmedt JE, Godaux E. 1977. Ballistic contractions in man: characteristic recruitment pattern of single motor units of the tibialis anterior muscle. J Physiol (Lond) 264:673–693.

Feldman AG, Adamovich SV, Levin MF. 1995. The relationship between control, kinematic and electromyographic variables in fast single-joint movements in humans. Exp Brain Res 103:440–450.

Gans C, DeVree F. 1987. Functional bases of fiber length and angulation in muscle. J Morphol 192:63–85.

 ISBN 88-408-1256-3

Gielen S, Schenau G, Tax T, Theeuwen M. 1990. The activation of mono- and bi-articular muscles in multi-joint movements. In: J Winters, S Woo (eds). *Multiple Muscle Systems: Biomechanics and Movement*, pp. 303–311. New York: Springer-Verlag.

Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ. 1966. The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. J Physiol (Lond) 184:170–192.

He J, Levine WS, Loeb GE. 1991. Feedback gains for correcting small perturbations to standing posture. IEEE Trans Automat Contr 36:322–332.

Henneman E, Somjenand G, Carpenter DO. 1965. Functional significance of cell size in spinal motoneurons. J Neurophysiol 28:560–580.

Hill AV. 1938. The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. Proc R Soc Lond B Biol Sci 126: 136–195.

Hogan N. 1984. Adaptive control of mechanical impedance by coactivation of antagonist muscles. IEEE Trans Automat Contr 29:681–690.

Hogan N. 1985. The mechanics of multi-joint and movement control. Biol Cybern 52:315–331.

Horowits R, Kempnert ES, Bisher ME, Podolsky RJ. 1986. A physiological role for titin and nebulin in skeletal muscle. Nature 323:360–364.

Huxley HE. 1969. The mechanism of muscular contraction. Science 164:1356–1366.

Huxley AF, Simmons RM. 1971. Proposed mechanism of force generation in striated muscle. Nature 233:533–538.

Joyce GC, Rack PMH, Westbury DR. 1969. The mechanical properties of cat soleus muscle during controlled lengthening and shortening movements. J Physiol (Lond) 204:461–474.

Liddell EGT, Sherrington CS. 1925. Recruitment and some other factors of reflex inhibition. Proc R Soc Lond B Biol Sci 97:488–518.

Loeb GE. 1990. The functional organization of muscles, motor units, and tasks. In: MD Binder, LM Mendell (eds). *The Segmental Motor System*, pp. 23–35. New York: Oxford Univ. Press.

Magid A, Law DJ. 1985. Myofibrils bear most of the resting tension in frog skeletal muscle. Science 230:1280–1282.

Monster AW, Chan H. 1977. Isometric force production by motor units of extensor digitorum communis muscle in man. J Neurophysiol 40:1432–1443.

Romanes GJ. 1951. The motor cell columns of the lumbosacral spinal cord of the cat. J Comp Neurol 94:313–363.

Schutte LM, Rodgers M, Zajac FE, Glaser R. 1993. Improving the efficacy of electrical stimulation-induced leg cycle ergometry: an analysis based on a dynamic musculoskeletal model. IEEE Trans Rehab Eng 1:109–125.

Shadmehr R, Mussa-ivaldi FA, Bizzi E. 1993. Postural force fields of the human arm and their role in generating multi-joint movements. J Neurosci 13:45–62.

Sherrington CS. 1979. 1924 Linacre lecture. In: JC Eccles, WC Gibson (eds). *Sherrington: His Life and Thought*, p. 59. New York: Springer-Verlag.

Squire JM. 1983. Molecular mechanisms in muscular contraction. Trends Neurosci 6:409–413.

Trotter JA, Richmond FJR, Purslow PP. 1995. Functional morphology and motor control of series-fibered muscles. Exerc Sport Sci Rev 23:167–213.

Young RP, Scott SH, Loeb GE. 1993. The distal hindlimb musculature of the cat: multiaxis moment arms of the ankle joint. Exp Brain Res 96:141–151.

Zajac FE, Gordon ME. 1989. Determining muscle's force and action in multi-articular movement. Exerc Sport Sci Rev 17:187–230.

35 I processi patologici delle unità motrici

- **Le sindromi neurogeniche vengono distinte da quelle miopatiche mediante criteri clinici e di laboratorio**
  - Gli esami clinici sono essenziali per distinguere le forme neurogeniche da quelle miopatiche
  - Anche gli esami di laboratorio contribuiscono alla formulazione della diagnosi
- **Le malattie che colpiscono i motoneuroni possono essere acute o croniche**
  - Le alterazioni dei motoneuroni non interessano i neuroni sensitivi
  - Le fascicolazioni e le fibrillazioni sono manifestazioni caratteristiche delle alterazioni dei motoneuroni
- **Anche le malattie dei nervi periferici possono essere acute o croniche**
  - Le neuropatie sono caratterizzate da segni e sintomi positivi e negativi
  - I processi di demielinizzazione determinano una riduzione della velocità di conduzione
- **Le malattie che interessano il muscolo scheletrico possono essere ereditarie o acquisite**
  - Le distrofie muscolari sono le miopatie ereditarie più comuni
  - La dermatomiosite è un tipico esempio di miopatia acquisita
  - Nelle miopatie le paresi non sono sempre dovute a perdita di fibre muscolari
- **La genetica molecolare ha chiarito la natura dei processi fisiologici e patologici che determinano la comparsa delle sindromi neurogeniche e miopatiche**
  - Nella distrofia muscolare di Duchenne manca la proteina di membrana distrofina
  - La distrofia muscolare con distrofina normale e la distrofia muscolare degli arti e dei cingoli sono associate a mutazioni dei geni per i sarcoglicani
  - In alcune neuropatie periferiche ereditarie sono alterate le proteine della mielina
- **Una visione d'insieme**

Nel 1925 Charles Sherrington introdusse il termine di *unità motrice* per indicare l'unità funzionale da cui dipende la funzione motrice, vale a dire: un motoneurone e il gruppo di fibre muscolari che esso innerva (Capitolo 34). In questo capitolo prenderemo in esame le malattie che colpiscono le unità motrici. Metteremo inoltre in luce l'importanza che ha assunto oggi la genetica molecolare nella caratterizzazione dei geni che stanno alla base di alcune forme di distrofia muscolare.

L'analisi sperimentale moderna delle alterazioni che colpiscono le unità motrici è cominciata nel 1929 quando Edgar Adrian e Deltev Bronk misero a punto l'elettromiografia, che è una tecnica che consente di registrare i potenziali d'azione da singole unità motrici nell'Uomo. L'elettromiografia ha assunto oggi un ruolo di preminenza per la diagnosi clinica delle malattie delle unità motrici. Attualmente le tecniche fisiologiche vengono associate con tecniche di genetica molecolare per ottenere una caratterizzazione più dettagliata dei processi patologici che colpiscono le unità motrici.

La maggior parte delle malattie delle unità motrici determina riduzione della forza e atrofia dei muscoli scheletrici. Le caratteristiche distintive di queste malattie dipendono da quale delle quattro componenti funzionali dell'unità motrice viene particolarmente colpita: il corpo cellulare del motoneurone, il suo assone, la placca neuromuscolare o le fibre muscolari innervate dal motoneurone. Come abbiamo visto nel Capitolo 17, le diverse malattie venivano un tempo classificate in base ai risultati dell'esame *post mortem*. Quando gli anatomopatologi del diciannovesimo secolo poterono studiare pazienti venuti a morte in seguito a malattie caratterizzate da paresi e atrofia dei muscoli degli arti, le alterazioni morfologiche osservate risultarono essere molto differenti a seconda dei sintomi clinici che avevano caratterizzato la malattia. In alcuni soggetti erano presenti modificazioni patologiche gravi dei corpi cellulari e dei nervi periferici e alterazioni relativamente modeste a carico delle fibre muscolari. Queste malattie neurogeniche furono successivamente

 ISBN 88-408-1256-3

suddivise in forme che interessano principalmente i corpi cellulari (malattie dei motoneuroni) e in forme che interessano principalmente le fibre nervose periferiche (neuropatie periferiche). Altri pazienti presentavano, al contrario, estese degenerazioni muscolari e limitate modificazioni dei motoneuroni o delle fibre nervose; tali forme furono dette malattie miopatiche o miopatie.

Queste osservazioni mettono in evidenza due caratteristiche importanti delle malattie neurologiche. Anzitutto, alcune malattie interessano soltanto i sistemi sensitivi, altre soltanto i sistemi motori. In secondo luogo, una malattia neurologica può interessare soltanto uno dei componenti del neurone (per esempio, l'assone piuttosto che il corpo cellulare). Perciò, la distinzione fra i diversi componenti del neurone può avere implicazioni cliniche importanti.

Le sindromi neurogeniche vengono distinte da quelle miopatiche mediante esami clinici e di laboratorio

Se si taglia un nervo periferico, i muscoli innervati da quel nervo divengono immediatamente paralitici e vanno quindi incontro ad atrofia progressiva; anche i riflessi tendinei scompaiono immediatamente. Siccome nei nervi periferici decorrono sia fibre motrici che fibre sensitive, anche la sensibilità della zona innervata va perduta. Nelle malattie neurogeniche gli effetti della denervazione sono analoghi ma hanno un andamento più lento; la perdita di forza dei muscoli e la loro riduzione di volume progrediscono gradualmente. Il termine di *atrofia* (letteralmente, mancanza di nutrimento) indica la diminuzione di volume di un muscolo rispetto alle sue dimensioni normali e, per l'uso che storicamente se ne è fatto, il nome di atrofia compare anche in riferimento a numerose malattie che si ritiene siano di natura neurogenica.

I sintomi principali delle malattie miopatiche si manifestano con paresi dei muscoli scheletrici e comportano spesso difficoltà nel cammino o nel sollevamento di pesi. Meno frequentemente compaiono altri sintomi, come difficoltà nel rilasciamento muscolare (*miotonia*), crampi, dolori (*mialgie*) o comparsa nelle urine della cromoproteina che conferisce il color rosso ai muscoli (*mioglobinuria*). Le *distrofie muscolari* costituiscono un gruppo di miopatie con caratteristiche peculiari: sono ereditarie, si manifestano esclusivamente con sintomi di paresi, la paresi diventa sempre più pronunciata e all'esame istologico si riscontrano segni di degenerazione e rigenerazione, mentre non si osservano mitocondri anormali o accumuli abnormi di prodotti metabolici.

Poiché sia le malattie neurogeniche che le miopatie sono caratterizzate da paresi muscolare, distinguere le une dalle altre può risultare difficile. La classificazione e la diagnosi differenziale di queste forme richiedono perciò sia l'impiego di criteri clinici che di esami di laboratorio.

Gli esami clinici sono essenziali per distinguere le forme neurogeniche da quelle miopatiche

In generale, le forme neurogeniche e quelle miopatiche tendono a dare paresi che interessano regioni diverse degli arti: una paresi della parte distale degli arti è molto spesso indicativa di una malattia neurogenica, mentre una paresi prossimale è più frequente nelle forme miopatiche. Poiché tuttavia esistono molte eccezioni a questo criterio generale, la sede delle paresi non può venir considerata come segno attendibile per la diagnosi differenziale. Tuttavia, altri segni clinici, come la presenza di fascicolazioni, rappresentano invece un criterio attendibile in quanto si manifestano soltanto nelle forme neurogeniche. Le *fascicolazioni* sono scosse muscolari visibili che si manifestano come guizzi al di sotto della cute. Esse dipendono dalla contrazione involontaria, ma sincrona, di tutte le fibre muscolari di un'unità motrice. Per ragioni non ancora ben note le fascicolazioni sono caratteristiche di alterazioni a lenta progressione dei motoneuroni e si osservano raramente nelle neuropatie periferiche. Le *fibrillazioni*, al contrario, insorgono in seguito all'attività spontanea di singole fibre muscolari, non possono venir apprezzate all'esame clinico e vengono rivelate soltanto dall'esame elettromiografico.

A scopo diagnostico, i clinici hanno trovato utile usare i termini di motoneuroni superiori e inferiori. Il termine di *motoneuroni inferiori* si riferisce ai motoneuroni primari del midollo spinale e a quelli del tronco dell'encefalo che innervano direttamente i muscoli scheletrici. I *motoneuroni superiori* sono neuroni che prendono origine nei livelli più alti del sistema nervoso, come la corteccia motrice, e che fanno sinapsi sui motoneuroni inferiori ai quali trasmettono ordini relativi al movimento. In senso stretto, i motoneuroni superiori non sono neuroni motori ma neuroni *premotori* e perciò questa terminologia non viene più usata dai moderni studiosi del sistema motorio. Tuttavia, i loro effetti sono talmente determinanti, per l'uscita motoria, che le loro proprietà funzionali sono spesso inscindibili da quelle dei motoneuroni primari del midollo spinale. Gli assoni dei neuroni premotori o motoneuroni superiori costituiscono il tratto corticospinale (piramidale). La distinzione fra motoneuroni superiori e inferiori ha tuttora notevole importanza clinica in quanto le forme morbose che interessano gli uni o gli altri determinano la comparsa di sintomi diversi. Le alterazioni dei motoneuroni inferiori determinano atrofia muscolare, fascicolazioni e fibrillazioni, tono muscolare ridotto e perdita dei riflessi tendinei. Le alterazioni dei motoneuroni superiori e dei loro assoni determinano invece spasticità, iperreflessia e la comparsa di riflessi estensori anormali (segno di Babinski).

Un'esaltazione dei riflessi tendinei è indicativa di una affezione dei motoneuroni superiori, mentre la presenza di muscoli paretici, atrofici e in preda a scosse muscolari parla piuttosto in favore di un'alterazione dei motoneuroni inferiori. La presenza contemporanea di questi sintomi, apparentemente contraddittori, nello stesso arto è

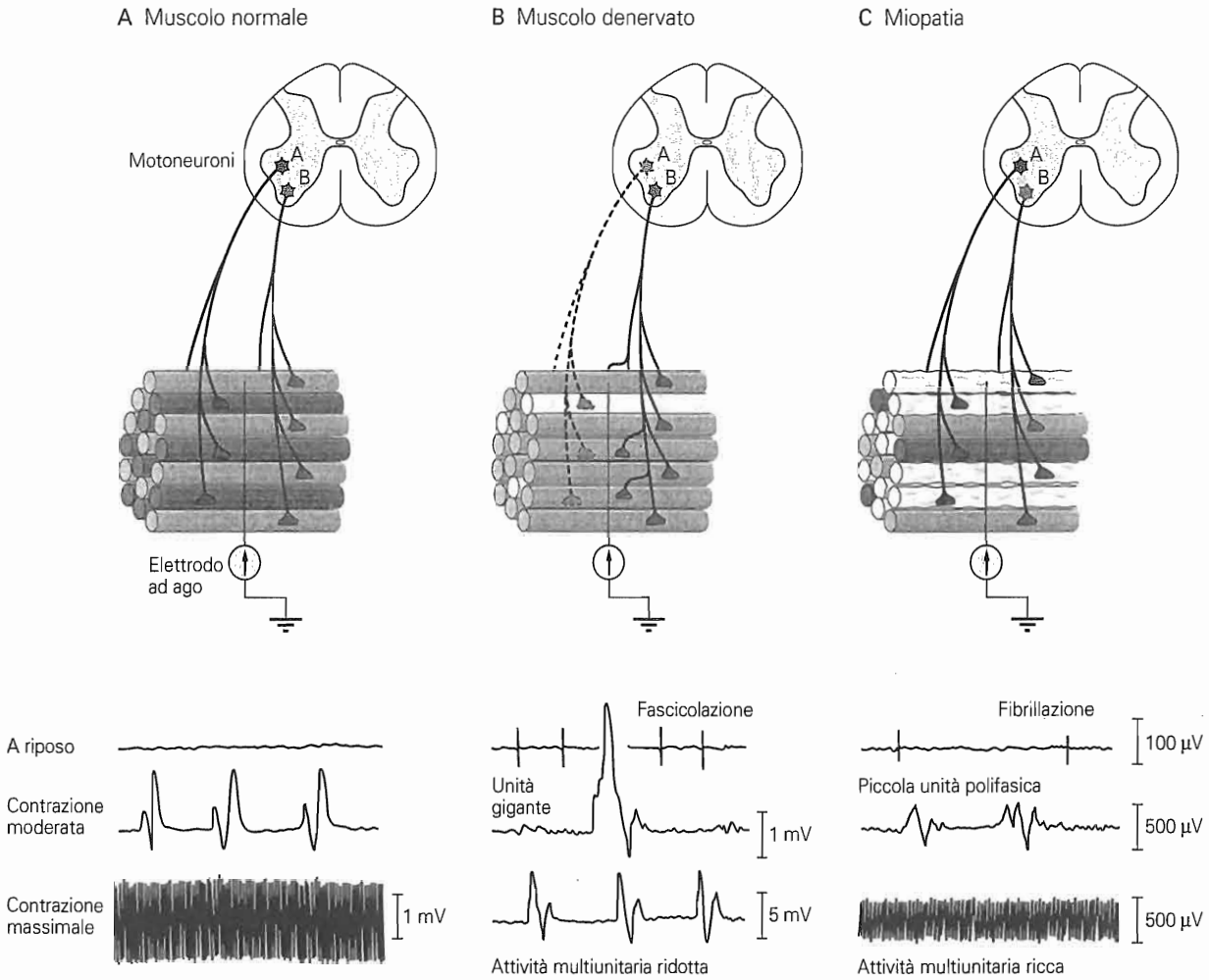


Figura 35.1 Le malattie neurogeniche e miopatiche hanno effetti diversi sulle unità motrici.
A. Attività tipica di un muscolo normale. Le fibre muscolari innervate da un determinato motoneurone non sono generalmente adiacenti. Quando un neurone scarica, è possibile registrare un potenziale d'azione inserendo un sottile elettrodo ad ago nel muscolo. La trasmissione neuromuscolare degli impulsi è così efficace che fa sì che ad ogni potenziale d'azione di una fibra nervosa consegua la contrazione di tutte le fibre muscolari innervate dal motoneurone da cui quella fibra deriva.
B. In presenza di una alterazione dei motoneuroni, il numero delle unità motrici sotto controllo volontario è ridotto. Le fibre muscolari innervate dal motoneurone in via di degenerazione (cellula A) sono andate incontro a denervazione e sono diventate atrofiche. Il neurone sopravvissuto (cellula B), al contrario, ha dato origine a nuove collaterali che hanno reinnervato fibre denervate del muscolo. Nel tracciato elettromiografico si osserva che i potenziali dell'unità motrice sono di maggiore ampiezza del normale (tracciato centrale), in quanto il neurone sopravvissuto innerva un maggior numero di fibre muscolari (esso finisce con l'innervare anche fibre in precedenza denervate). Gli assoni dei motoneuroni sopravvissuti scaricano spontaneamente anche a riposo dando origine a fascicolazioni (tracciato superiore); questo è un altro segno di sofferenza dei motoneuroni.
In condizioni di massima contrazione l'attività complessiva che si rileva all'elettromiogramma risulta ridotta (tracciato inferiore).
C. Quando il muscolo è interessato da un processo patologico, il numero delle fibre muscolari di ogni unità motrice è ridotto. Alcune fibre muscolari innervate dai due motoneuroni sono diventate atrofiche e non sono più funzionanti. Nel tracciato elettromiografico il numero dei potenziali delle unità motrici non è diminuito ma i singoli potenziali hanno ampiezza e durata ridotta.

praticamente segno patognomonico di *sclerosi laterale amiotrofica* (malattia di Lou Gehrig), condizione patologica che interessa sia i motoneuroni inferiori che quelli superiori, come diremo fra breve. Quando la paresi degli arti rappresenta l'unica manifestazione della malattia (senza la comparsa di fascicolazioni e di segni di lesione dei motoneuroni superiori), i criteri clinici possono non essere sufficienti per distinguere una alterazione neurogenica da una miopatia. Per arrivare a questa distinzione i clinici si servono di diversi esami di laboratorio: determinazione dell'attività di enzimi muscolari nel siero, elettromiografia e misura della velocità di conduzione dei nervi, biopsia muscolare e analisi del DNA.

Anche gli esami di laboratorio contribuiscono alla formulazione della diagnosi

Uno dei test che meglio servono a distinguere le forme miopatiche da quelle neurogeniche è il dosaggio delle attività enzimatiche del siero. Il sarcoplasma è ricco di enzimi solubili che si trovano anche, in piccole concentrazioni, nel siero. In molte forme di origine muscolare, i livelli serici di questi enzimi risultano aumentati, probabilmente per via delle alterazioni delle proprietà della membrana plasmatica muscolare che, in generale, trattiene gli enzimi solubili nel sarcoplasma. Anche in alcune forme patologiche da denervazione si possono osservare

ISBN 88-408-1256-3

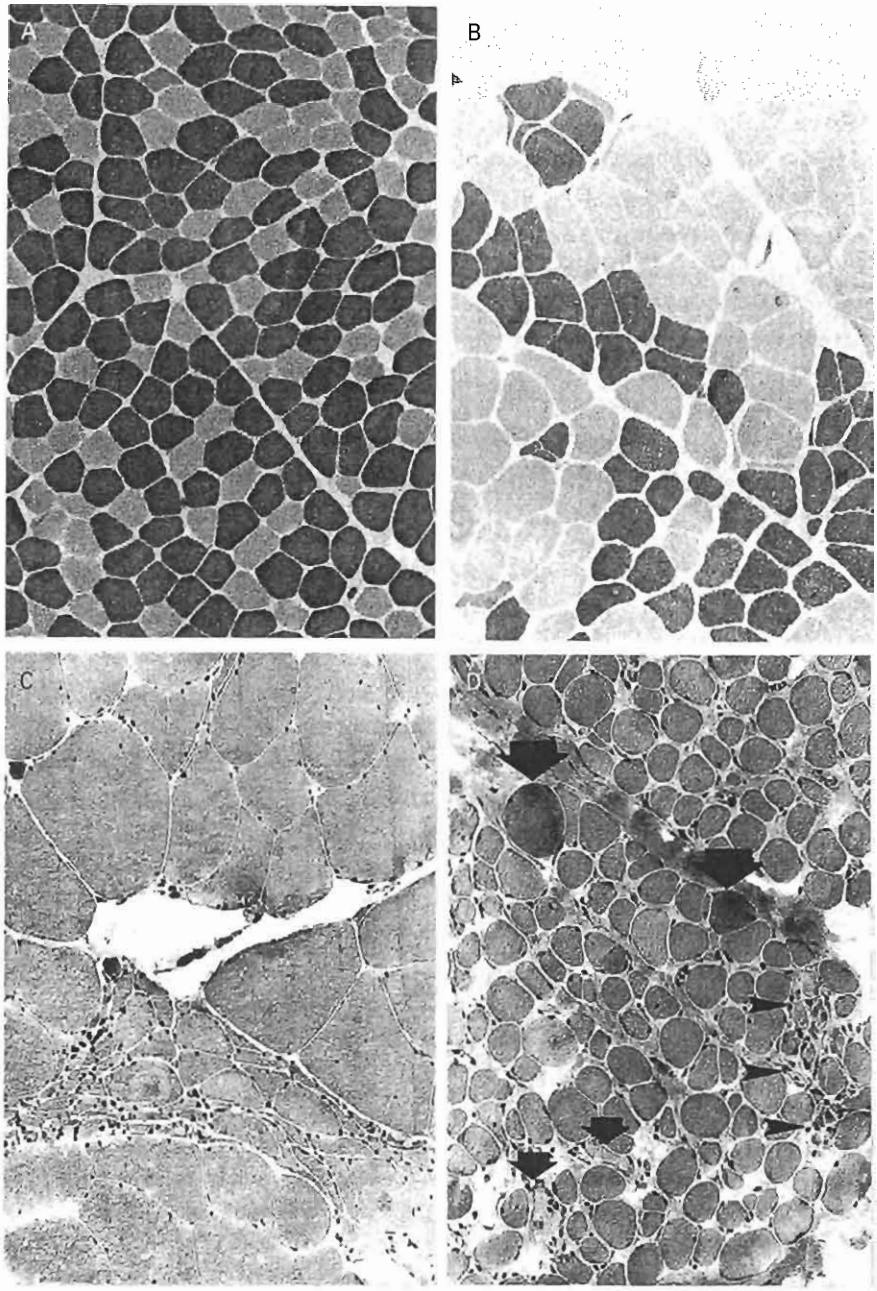


Figura 35.2 Siccome è il motoneurone che determina le proprietà istochimiche del muscolo che innerva, lo studio dei quadri istochimici permette di distinguere le malattie neurogeniche da quelle miopatiche. (Per concessione di A.P. Hays.)

A. Le fibre muscolari appartenenti ai diversi tipi (tipo I e II) sono presenti in proporzioni approssimativamente uguali e sono distribuite a caso, come si può osservare in questo preparato di muscolo gastrocnemio di un soggetto adulto normale. Con una colorazione per la miosina ATP-asi, dopo incubazione a pH 9,4, le fibre di tipo I (che contengono prevalentemente enzimi ossidativi) appaiono chiare e le fibre di tipo II (che hanno un metabolismo prevalentemente glicolitico) appaiono scure. (Colorazione: ATP-asi miofibrillare [della miosina], pre-incubazione a pH 9,4; × 100.)

B. In questo muscolo gastrocnemio di un paziente affetto da polineurite cronica sensitivo-motoria, i due tipi di fibre muscolari non sono più distribuiti a caso, ma tendono a raggrupparsi con altre fibre del medesimo tipo istochimico (raggruppamento in base al tipo di fibre). Le fibre muscolari vicine hanno assunto proprietà istochimiche e fisiologiche uniformi in quanto sono state reinnervate, per gemmazione, da parte di nuove collaterali emesse dalle terminazioni assonali dei neuroni sopravvissuti. (Colorazione: ATP-asi miofibrillare, pre-incubazione a pH 9,4; × 100.)

C. Muscolo gastrocnemio di un altro paziente affetto da polineurite cronica sensitivo-motoria. Un grande gruppo di fibre muscolari atrofiche (al centro) è circondato da fibre di dimensioni normali o ipertrofiche. Questo tipo di atrofia, detta atrofia di gruppo, è patognomonico delle alterazioni dei motoneuroni inferiori. (Colorazione tricromica di Gomori modificata; × 60.)

D. Muscolo vasto laterale di un bambino di 4 anni affetto da distrofia muscolare di Duchenne. La figura mette in evidenza il carattere diffuso del danno delle fibre muscolari, che si manifesta con fibre ipercontratte (ialine) (frecce grandi) e con fibre necrotiche (frecce piccole). Le punte di freccia indicano fibre muscolari con segni citologici di rigenerazione. (Colorazione tricromica di Gomori modificata; × 60.)

piccoli aumenti dei livelli serici di questi enzimi, ma la loro entità è molto minore che nelle miopatie. L'attività che viene dosata più comunemente per la diagnosi di miopatia è la creatin-chinasi (CK), che è un enzima che fosforila la creatina ed è importante per i processi energetici muscolari. Vengono anche dosate la glutammico ossalacetico transaminasi (SGOT) e la lattico deidrogenasi (LDH) seriche.

Alcune alterazioni possono venir diagnosticate mediante *elettromiografia*, un esame clinico di routine che comporta l'inserzione di un sottile ago in un muscolo e che consente la registrazione dell'attività elettrica di molte unità motrici della zona circostante l'elettrodo. Vengono presi in particolare considerazione tre parametri: l'attività spontanea a riposo, il numero delle unità motrici sotto controllo volontario e la durata e l'ampiezza dei potenziali d'azione di ciascuna unità motrice. In condizioni fisiologiche, in un muscolo a riposo non vi è traccia di attività al di fuori della regione di placca. Nel corso di una debole contrazione volontaria, si registra una sequenza di potenziali di unità motrici, man mano che queste vengono reclutate. In un muscolo normale in piena attività, questi potenziali interferiscono fra loro sovrapponendosi in modo tale che diviene impossibile identificare i singoli potenziali (Figura 35.1A). Sono stati definiti i valori normali dell'ampiezza e della durata dei potenziali delle singole unità motrici. L'ampiezza del potenziale di un'unità motrice dipende dal numero delle fibre muscolari che compongono l'unità stessa.

Nelle forme neurogeniche, il muscolo denervato è attivo spontaneamente anche a riposo. Il muscolo è ancora in grado di contrarsi in risposta a un atto motorio volontario ma il numero delle unità motrici sotto controllo volontario è ridotto in quanto una parte delle fibre motrici non è più funzionalmente attiva. La perdita delle unità motrici è rilevabile nelle registrazioni elettromiografiche (EMG), nelle quali si possono osservare i potenziali isolati delle singole unità motrici anziché l'attività diffusa e sovrapposta di molte unità motrici, che è caratteristica dei muscoli normali (Figura 35.1B). Tuttavia, l'ampiezza e la durata dei potenziali delle singole unità motrici possono essere aumentate, probabilmente perché le fibre nervose residue danno origine a piccole collaterali che reinnervano le fibre denervate in seguito alla perdita di altri assoni, per cui le unità motrici residue contengono un numero di fibre muscolari maggiore del normale.

Nelle forme miopatiche non è presente attività a riposo e il numero delle unità motrici attive durante la contrazione non risulta modificato. Tuttavia, poiché in ciascuna unità motrice il numero delle fibre muscolari rimaste è ridotto, i potenziali delle singole unità motrici hanno durata ed ampiezza minori (Figura 35.1C).

È anche possibile misurare la *velocità di conduzione* delle fibre motrici periferiche stimolando elettricamente i tronchi nervosi e registrandone l'attività. La velocità di conduzione delle fibre motrici risulta diminuita nelle neuropatie demielinizzanti, come vedremo in seguito, mentre nelle neuropatie non demielinizzanti (neuropatie assonali) è normale.

Nei muscoli dell'Uomo non si vedono unità motrici a scossa lenta o a scossa rapida; le fibre muscolari vengono distinte in fibre di tipo I o II mediante reazioni istochimiche. All'esame microscopico del materiale ottenuto da una biopsia muscolare si rileva che gli enzimi metabolici predominanti nelle fibre di tipo I sono di tipo ossidativo, mentre nelle fibre di tipo II gli enzimi predominanti sono di tipo anaerobico (glicolitico) (v. Capitolo 34).

Stimolando ripetitivamente l'assone di un motoneurone che innerva fibre muscolari di tipo II (glicolitiche), si può indurre la deplezione delle riserve di glicogeno delle sue fibre muscolari. Mediante reazioni istochimiche per il glicogeno è possibile identificare le fibre impoverite di questo substrato che sono innervate dall'assone sottoposto a stimolazione e determinarne la distribuzione. Esperimenti condotti utilizzando questa metodica hanno dimostrato che tutte le fibre muscolari innervate da un determinato motoneurone appartengono istochimicamente allo stesso tipo. È il motoneurone che determina il tipo istochimico delle fibre che innerva. Mediante esperimenti di innervazione crociata è possibile a volte modificare le caratteristiche istochimiche delle fibre muscolari.

Le fibre muscolari di un'unità motrice sono disperse fra quelle appartenenti ad altre unità motrici. Perciò, nel muscolo normale, quando si eseguono colorazioni elettive per taluni enzimi specifici per un certo tipo di fibre, le sezioni trasverse di taglio assumono l'aspetto di una scacchiera con fibre colorate e non colorate che si alternano in maniera irregolare (Figura 35.2A).

Nelle forme neurogeniche croniche, le fibre muscolari innervate da un motoneurone in via di necrosi si atrofizzano ed alcune vanno perdute. Gli assoni dei neuroni rimasti indenni tendono a formare nuove collaterali che innervano alcune delle fibre muscolari denervate in seguito alla necrosi del proprio neurone. Poiché il tipo istochimico di ogni fibra viene determinato dal motoneurone che la innerva, tutte le fibre muscolari reinnervate da uno stesso neurone assumono il medesimo aspetto istochimico. Di conseguenza, nelle forme neurogeniche le fibre del muscolo appaiono raggruppate a seconda del tipo cui appartengono (aspetto cui si dà il nome di *raggruppamento per tipo*) (Figura 35.2B). Se la malattia continua a progredire e vengono colpiti i motoneuroni delle unità motrici rimaste indenni, l'atrofia interessa gruppi di fibre muscolari adiacenti appartenenti allo stesso tipo istochimico e si realizza un quadro istologico denominato *atrofia di gruppo* (Figura 35.2C). Al contrario, nelle miopatie le alterazioni delle fibre muscolari hanno una distribuzione più casuale. Talvolta il processo più evidente è di tipo infiammatorio, mentre in altri casi prevalgono massicce infiltrazioni di grasso e di tessuto connettivale (Figura 35.2D).

I sintomi clinici e gli esami di laboratorio più importanti per la diagnosi differenziale delle malattie che interessano le unità motrici sono elencati nella Tabella 35.1.

 ISBN 88-408-1256-3

Tabella 35.1 Diagnosi differenziale fra malattie neurogeniche e miopatiche delle unità motrici

Caratteristiche rilevate	Malattie neurogeniche[1]	Malattie miopatiche[2]
Segni clinici		
Paresi	+ +	+ +
Atrofia muscolare	+	+
Perdita di riflessi	+ (SLA)	0
Fascicolazioni	+ (NP)	0
Perdita della sensibilità	+ (NP)	0
Iperreflessia, segno di Babinski	+ (SLA)	0
Esami di laboratorio		
Aumento delle proteine liquorali	+ (NP)	0
Ridotta velocità di conduzione dei nervi + (NP)	0	0
Elettromiografia		
Durata dei potenziali	Aumentata	Diminuita
Fibrillazioni, fascicolazioni	+	0
Numero dei potenziali	Diminuito	Normale
Aumento degli enzimi serici	±	++++
Biopsia muscolare	Atrofia di gruppo; raggruppamento delle fibre a seconda del tipo	Necrosi e rigenerazione

1. SLA = sclerosi laterale amiotrofica; NP = neuropatia periferica; ++ = notevole; + = presente; ± = lieve.
2. ++ = notevole; + = presente; 0 = assente; ++++ = massima.

Tabella 35.2 Esempi di malattie neurogeniche e miopatiche delle unità motrici

Malattie neurogeniche		Malattie miopatiche	
Motoneuroni	**Nervi periferici**	**Ereditarie**	**Acquisite**
Sclerosi laterale amiotrofica	Sindrome di Guillain-Barré	Distrofia muscolare di Duchenne Distrofia facio-scapolo-omerale	Dermatomiosite Sindrome polimiositica
	Neuropatia periferica cronica	Distrofia muscolare degli arti e dei cingoli Distrofia miotonica	Miopatie endocrine Mioglobinurie

Alcune delle malattie neurogeniche e miopatiche più importanti che colpiscono le unità motrici sono indicate nella Tabella 35.2. Prenderemo in esame separatamente le malattie che colpiscono i motoneuroni, i nervi periferici e i muscoli scheletrici.

Le malattie che colpiscono i motoneuroni possono essere acute o croniche

Le alterazioni dei motoneuroni non interessano i neuroni sensitivi

La malattia più nota dei motoneuroni è la sclerosi laterale amiotrofica (malattia di Lou Gehrig). Un altro termine usato per definire l'atrofia muscolare neurogenica è "amiotrofia". Il termine di "sclerosi laterale" si riferisce alla consistenza dura del midollo spinale che si riscontra all'esame autoptico e che è dovuta alla proliferazione di astrociti ed alla presenza di cicatrici fibrose nelle colonne laterali del midollo spinale. Queste fibrosità sono l'espressione dell'alterazione dei tratti corticospinali, in cui decorrono gli assoni delle cellule premotorie che provengono dalla corteccia motrice e dal tronco dell'encefalo e che terminano nel midollo spinale. Sebbene la degenerazione dei neuroni premotori sia progressiva, dalla corteccia al tronco encefalico e al midollo spinale, alcuni motoneuroni restano indenni, in particolare quelli dei muscoli oculari e quelli deputati al controllo volontario degli sfinteri vescicali.

In genere, i sintomi iniziano con una paresi indolore degli arti superiori o inferiori. In generale il paziente, che è spesso un uomo sui sessant'anni, si lamenta di un impaccio nell'esecuzione dei movimenti fini come scrivere a macchina, suonare il piano, afferrare una palla, contare monete o lavorare con qualche attrezzo. La paresi si associa ad una riduzione di volume dei piccoli muscoli della mano e del piede ed a fascicolazioni dei muscoli dell'avambraccio e del braccio. Questi sintomi di lesione dei motoneuroni inferiori paradossalmente si associano spesso a *iperreflessia*, cioè ad un aumento dei riflessi tendinei, che è invece un sintomo caratteristico delle lesioni dei motoneuroni superiori. L'eziologia della sclerosi laterale amiotrofica è sconosciuta, l'andamento è progressivo e, nella fase terminale, finisce con l'interessare anche i muscoli respiratori. Non esiste terapia efficace per questa malattia ad esito sempre fatale.

Esistono diverse varianti di questa malattia dei motoneuroni. I primi sintomi possono manifestarsi a carico dei muscoli innervati dai nervi cranici, con comparsa di *disartria* (difficoltà del linguaggio) e *disfagia* (difficoltà nella deglutizione). Quando i sintomi a carico dei nervi cranici si presentano in forma isolata, la sindrome è detta *paralisi bulbare progressiva*. Se sono interessati soltanto i motoneuroni inferiori, la sindrome è detta *atrofia muscolare spinale* progressiva.

L'atrofia muscolare spinale è caratterizzata da paresi e atrofia muscolare, perdita dei riflessi e fascicolazioni. Sebbene l'iperreflessia e gli altri segni di interessamento dei motoneuroni superiori siano assenti, in generale l'autopsia mette in evidenza un certo grado di degenerazione della guaina mielinica degli assoni dei tratti corticospinali. Vale a dire, anche se le manifestazioni cliniche sono quelle caratteristiche delle malattie che interessano i motoneuroni inferiori, in questa forma patologica oltre alle cellule del corno ventrale sono colpiti anche gli assoni dei tratti corticospinali. Perciò, l'atrofia muscolare spinale, che compare nell'età adulta, è probabilmente una variante della sclerosi laterale amiotrofica. Con ogni probabilità lo stato di degenerazione dei motoneuroni inferiori non consente di mettere in evidenza i sintomi a carico dei motoneuroni superiori. (Se l'estensore dell'alluce è paralizzato, non è possibile rilevare la presenza del riflesso estensorio patologico di Babinski. Analogamente, se nell'atrofia muscolare spinale i riflessi tendinei sono scomparsi, non può aversi iperreflessia).

La sclerosi laterale amiotrofica e le sue varianti cliniche colpiscono soltanto i motoneuroni; la malattia non interessa i neuroni sensitivi e quelli del sistema autonomo. Anche la forma virale acuta della poliomielite interessa soltanto i motoneuroni. Queste forme morbose dimostrano in maniera chiara come ciascun tipo cellulare del sistema nervoso abbia caratteristiche individuali e come da ciò derivi il principio della *vulnerabilità selettiva*. Il fondamento di questa selettività non è ancora chiaro.

Le fascicolazioni e le fibrillazioni sono manifestazioni caratteristiche delle alterazioni dei motoneuroni

Le malattie dei motoneuroni determinano la comparsa di due tipi di attività spontanea nel muscolo: fascicolazioni (scosse muscolari visibili) e fibrillazioni (scosse muscolari non rilevabili con la vista). L'eziologia delle fascicolazioni non è nota. Nei tracciati EMG una fascicolazione si manifesta come il potenziale composto di una unità motrice e queste modificazioni elettriche si possono osservare anche nelle malattie delle radici nervose o dei nervi periferici. In tutte queste condizioni l'attività elettrica può persistere anche dopo il blocco della conduzione degli impulsi nervosi, determinato dall'iniezione di un anestetico locale, e perfino dopo la sezione del nervo.

Poiché il blocco di un nervo elimina ogni tipo di attività che origina centralmente rispetto al punto dell'iniezione (midollo spinale, radici dorsali e ventrali e parti prossimali dei tronchi nervosi), se persiste un'attività muscolare spontanea, essa deve aver origine distalmente al blocco, nella parte periferica dell'assone, appena prima delle sue ramificazioni periferiche, nelle terminazioni nervose o a livello della giunzione neuromuscolare. L'acetilcolina (ACh) sembra in qualche modo interessata nella comparsa delle fascicolazioni in quanto queste possono venir abolite dal trattamento con *d*-tubocurarina, mentre il trattamento con neostigmina (che è un inibitore della acetilcolinesterasi) può determinare la comparsa di fascicolazioni nelle preparazioni neuromuscolari normali di mammifero.

Mentre le fascicolazioni sono dovute all'attivazione di tutta un'unità motrice e di conseguenza determinano la comparsa di scosse visibili sotto la cute, le fibrillazioni derivano dall'attivazione di singole fibre muscolari e sono quindi troppo piccole per essere visibili. Si ritiene che in alcuni casi le fibrillazioni possano essere dovute alla comparsa di nuovi canali voltaggio-dipendenti Na^+ e Ca^{2+} nelle membrane plasmatiche delle fibre muscolari denervate. Questi nuovi canali potrebbero rendere la fibra spontaneamente attiva, un po' come accade per le cellule pacemaker del cuore. Tale spiegazione non può tuttavia essere completa in quanto le fibrillazioni risultano aumentate anche in seguito ad un'iniezione intra-arteriosa di ACh o di epinefrina, il che fa pensare che, nella loro patogenesi, possa essere interessato anche il sistema dei canali il cui accesso è sotto il controllo dei neurotrasmettitori.

Anche le malattie dei nervi periferici possono essere acute o croniche

Siccome nei tronchi nervosi periferici decorrono sia fibre motrici che fibre sensitive, le malattie dei nervi determinano, in generale, la comparsa di sintomi a carico sia delle funzioni motorie che di quelle sensitive. Alcuni pazienti affetti da neuropatie periferiche riferiscono spesso di provare sensazioni anormali, per lo più spiacevoli, simili a quelle che si osservano dopo anestesia locale per terapie dentarie e che sono indicate, di volta in volta, come senso di intorpidimento, punture d'aghi o di spilli o come formicolio. Quando queste sensazioni si manifestano spontaneamente, senza alcuna relazione con uno stimolo sensitivo esterno, sono dette *parestesie*.

I pazienti affetti da parestesie presentano spesso anche alterazioni percettive delle sensazioni cutanee (dolore e temperatura), dovute a perdita selettiva delle piccole fibre mieliniche che convogliano queste modalità sensitive; la sensibilità tattile può essere indenne o no. Le sensazioni propriocettive (senso di posizione, vibrazione) sono spesso alterate senza che si abbia interessamento concomitante della sensibilità cutanea. L'assenza della percezione del dolore è spesso causa di lesioni tessutali. I disturbi sensitivi sono sempre più gravi a carico delle parti

 ISBN 88-408-1256-3

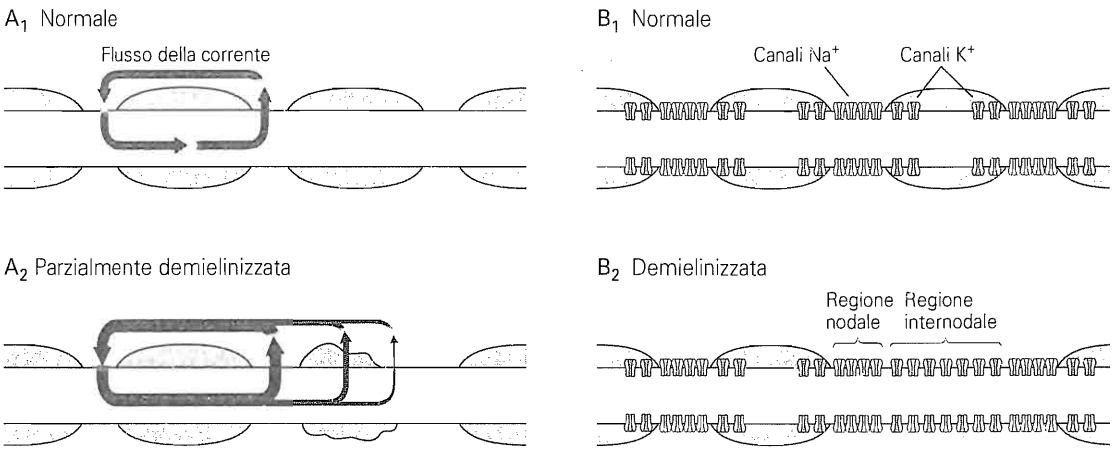


Figura 35.3 Nelle fibre nervose demielinizzate la conduzione nervosa è alterata.
A. I tratti demielinizzati delle fibre nervose non conducono gli impulsi con la stessa efficienza dei tratti mielinizzati normali. Il flusso della corrente è indicato dalla freccia grigio scuro. 1. Nelle fibre normali le zone mielinizzate, che hanno resistenza elevata e bassa capacità, convogliano la maggior parte della corrente verso il successivo nodo di Ranvier. 2. Nelle zone demielinizzate si ha perdita di corrente attraverso la membrana. (Modificata, da Waxman, 1982.)
B. La densità dei canali Na^+ e K^+ è diversa nelle zone normali (mielinizzate) e in quelle demielinizzate degli assoni. 1. I canali Na^+ hanno una densità elevata a livello dei nodi di Ranvier ma sono rari o assenti nelle regioni internodali della membrana dell'assone. I canali K^+ sono disposti al di sotto della guaina mielinica a livello delle zone internodali. 2. Di conseguenza, la capacità di condurre gli impulsi nervosi delle zone nodali della membrana assonale è notevolmente diversa da quella delle zone internodali.

distali (distribuzione a guanto e a calza), probabilmente perché la parte distale dei nervi, essendo più lontana dal corpo cellulare, risulta più sensibile a quei disturbi che interferiscono con il trasporto assonale di metaboliti indispensabili e di proteine.

I disturbi motori delle neuropatie periferiche si manifestano inizialmente con una paresi che nelle forme acute è in genere dominante nei muscoli prossimali, mentre nelle forme croniche è generalmente prevalente a carico di quelli distali. I riflessi tendinei sono spesso deboli o assenti. Si osserva raramente fascicolazione e l'atrofia non compare se non parecchie settimane dopo l'inizio delle paresi. Il contenuto proteico del liquido cerebro-spinale risulta spesso aumentato, forse perché la permeabilità delle radici nervose a livello degli spazi subaracnoidei del midollo spinale è alterata ed aumenta l'afflusso di proteine dal torrente circolatorio o ne riduce l'assorbimento da parte del liquido cerebro-spinale.

Le neuropatie possono essere acute o croniche. La neuropatia acuta meglio conosciuta è la sindrome di Guillain-Barré. La maggior parte dei casi insorge in seguito a infiammazioni respiratorie ma può manifestarsi anche in assenza di malattie recenti. La forma può essere sia lieve che talmente grave da richiedere che la ventilazione polmonare sia meccanicamente assistita. I nervi cranici sono spesso interessati, con paralisi dei muscoli oculari, facciali ed orofaringei. Si ritiene che la malattia sia l'espressione di un aggressione di tipo autoimmune dei nervi periferici da parte di anticorpi circolanti; essa viene perciò spesso curata mediante plasmaferesi. Anche se la forma morbosa può essere talmente grave da mettere in pericolo la vita dei pazienti, in tutti i casi di sopravvivenza si manifestano miglioramenti funzionali ed è anche possibile una completa *restitutio ad integrum*, indipendentemente dalla gravità dei sintomi iniziali. Molti pazienti, tuttavia, hanno degli esiti permanenti.

Le neuropatie croniche possono variare da manifestazioni lievissime a condizioni inabilitanti o addirittura mortali. Se ne conoscono moltissime varietà che comprendono malattie di origine genetica (porfiria intermittente acuta, morbo di Charcot-Marie-Tooth), disturbi di tipo metabolico (diabete, carenza di vitamina B_{12}), intossicazioni (piombo), disturbi della nutrizione (alcolismo, carenza di tiamina), carcinomi (specialmente carcinoma del polmone), forme immunologiche (malattie delle plasmacellule, amiloidosi). Alcune di queste forme croniche sono controllabili con una terapia adeguata, come la carenza di vitamina B_{12} nell'anemia perniciosa.

Oltre a venir classificate come acute e croniche, le neuropatie possono anche essere distinte in *demielinizzanti* (nelle quali si verifica perdita di mielina) o *assonali* (nelle quali vengono interessati gli assoni). Le neuropatie demielinizzanti sono probabilmente le più comuni. Come è da attendersi dalla funzione della guaina mielinica nella conduzione saltatoria, gli assoni che hanno perso la mielina hanno una bassa velocità di conduzione (come vedremo in seguito). Nelle neuropatie assonali, in cui la guaina mielinica non viene interessata, la velocità di conduzione è normale.

Le neuropatie sono caratterizzate da segni e sintomi positivi e negativi

Sia le neuropatie assonali che quelle demielinizzanti possono determinare la comparsa di due tipi di sintomi: positivi o negativi. I sintomi negativi consistono in paresi o paralisi, perdita dei riflessi tendinei, e nei disturbi sensi-

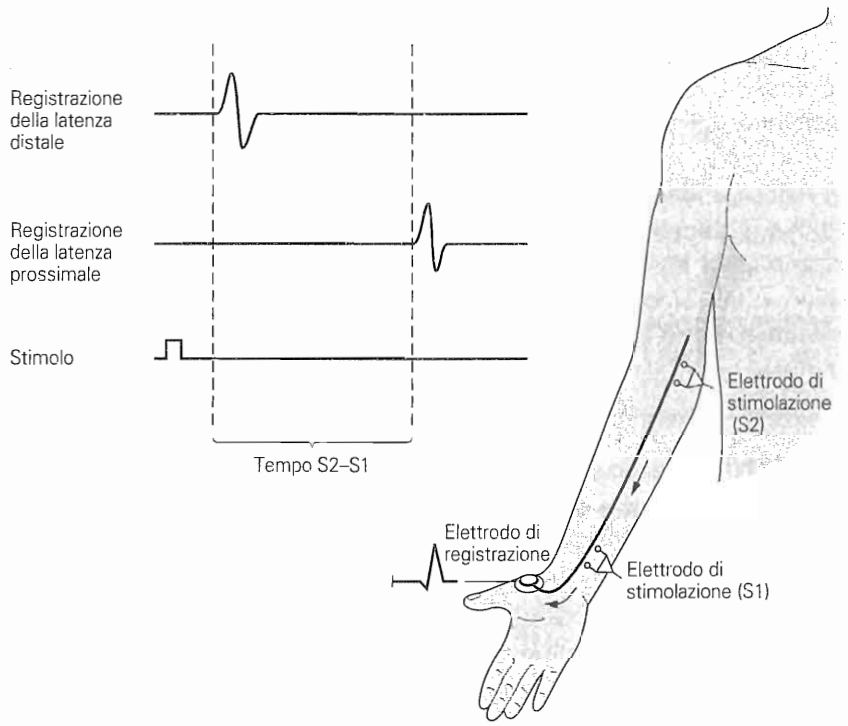


Figura 35.4 La velocità di conduzione dei nervi motori può venir misurata registrando i potenziali d'azione lungo il decorso del nervo con due elettrodi transcutanei o di superficie. Il tempo impiegato a percorrere il tratto da S2 al muscolo costituisce la latenza prossimale; il tempo relativo al tratto fra S1 e il muscolo è la latenza distale. Il tempo S2 – S1 diviso per la distanza fra S1 e S2 dà la velocità di conduzione.

tivi che derivano dalle lesioni dei nervi periferici. I sintomi positivi delle neuropatie periferiche consistono in parestesie, che sono dovute sia ad un anormale traffico di impulsi nelle fibre sensitive che all'insorgenza di attività spontanea nelle fibre nervose lese o all'instaurarsi di interazioni elettriche (interazioni crociate) fra assoni anormali, processo, questo, detto di *trasmissione efaptica* per distinguerlo da quello normale della trasmissione sinaptica. Per ragioni tuttora ignote i nervi alterati divengono anche ipereccitabili. Ciò risulta evidente dal segno di Tinel, così chiamato dal nome del neurologo francese che studiò gli effetti delle lesioni dei nervi periferici durante la prima guerra mondiale. Tinel osservò che una percussione nella sede della lesione evocava l'insorgenza di sensazioni fastidiose lungo tutto il territorio di distribuzione del nervo. Questo sintomo è utile sia per mettere in evidenza un danno intervenuto a carico di un nervo periferico sia per circoscrivere la zona della lesione.

I processi di demielinizzazione determinano una riduzione della velocità di conduzione

I sintomi negativi sono stati studiati con particolare cura nelle neuropatie demielinizzanti e possono essere attribuiti a tre meccanismi principali: blocco della conduzione, rallentamento della conduzione, riduzione della capacità di condurre impulsi alle frequenze più elevate.

Il blocco della conduzione fu osservato per primo, nel 1876, dal neurologo tedesco Wilhelm Erb che fu uno dei primi clinici ad intraprendere lo studio dei nervi dell'Uomo con metodi strumentali. Erb osservò che nei pazienti che presentavano lesioni dei nervi periferici era ancora possibile evocare contrazioni muscolari stimolando il nervo periferico al di sotto della zona lesa, mentre non si aveva risposta quando la stimolazione veniva applicata a monte della lesione. Erb concluse che, anche se la parte del nervo distale rispetto alla lesione era ancora in grado di funzionare, gli impulsi di origine centrale non erano in grado di oltrepassare il blocco determinato dalla lesione. Studi sperimentali successivi hanno dimostrato che, per esempio, la tossina difterica, al pari di altre tossine, determina blocchi di conduzione in quanto provoca demielinizzazione nel punto di applicazione.

Perché la demielinizzazione determina blocco dei nervi? E in che modo provoca il rallentamento della velocità di conduzione? Come abbiamo visto nei Capitoli 4 e 7, la velocità di conduzione è molto più elevata nelle fibre mieliniche che in quelle amieliniche per due ragioni. Anzitutto è noto che esiste una relazione diretta fra velocità di conduzione e diametro delle fibre e che gli assoni delle fibre mieliniche hanno in generale un diametro maggiore. In secondo luogo, sebbene il potenziale d'azione delle fibre mieliniche vada incontro ad intervalli regolari ad un processo di rigenerazione a livello di brevi tratti amielinici di fibra (nodi di Ranvier), la sua propagazione in corrispondenza di tratti di fibra amielinica di maggiore estensione risulta invece attenuata (Figura 35.3; v. anche Capitolo 38).

Quando il processo di mielinizzazione lungo gli assoni viene alterato da una forma morbosa, i potenziali d'azione che si generano nelle diverse fibre nervose vengono condotti a velocità alquanto diverse, con il risultato che il nervo perde la normale sincronia nella conduzione degli impulsi prodotti da uno stimolo. (La Figura 35.4 illustra la disposizione sperimentale che viene impiegata per la misura della velocità di conduzione nei tronchi nervosi periferici.) Si ritiene che i sintomi clinici precoci

 ISBN 88-408-1256-3

delle neuropatie siano dovuti a questo rallentamento e alla conseguente dispersione temporale degli impulsi. Per esempio, alcune funzioni che in condizioni normali dipendono dall'arrivo sincrono di scariche di impulsi nervosi, come i riflessi tendinei e la sensazione vibratoria, vanno rapidamente perdute dopo l'instaurarsi di una neuropatia cronica. Man mano che i processi di demielinizzazione divengono più gravi, la conduzione nervosa si blocca. Tale blocco può essere intermittente, e cioè intervenire soltanto alle frequenze più elevate di attività, o completo.

Le malattie che interessano il muscolo scheletrico possono essere ereditarie o acquisite

Le malattie muscolari possono venir opportunamente suddivise in forme ereditarie e in forme che sembrano essere acquisite.

Le distrofie muscolari sono le miopatie ereditarie più comuni

Le forme ereditarie meglio conosciute sono le distrofie muscolari, che vengono ulteriormente suddivise, sulla base del quadro clinico e dei caratteri genetici, in quattro tipi principali (Tabella 35.3). Due tipi sono caratterizzati dalla presenza di sole paresi e sono: la distrofia di Duchenne e quella facio-scapolo-omerale. La distrofia muscolare di Duchenne ha inizio ai muscoli delle gambe, colpisce solo i maschi fin dalla più giovane età (in quanto viene trasmessa come carattere recessivo legato al cromosoma X) e progredisce così rapidamente che i pazienti sono relegati su una sedia a rotelle entro l'età di 12 anni e, in generale, vengono a morte entro la terza decade di vita. Come verrà meglio specificato di seguito, la distrofia di Duchenne è dovuta ad una alterazione genetica che interessa una proteina associata alla membrana muscolare. La distrofia muscolare facio-scapolo-omerale è una forma autosomica dominante che interessa in maniera uguale i soggetti dei due sessi; ha inizio più tardi, in generale durante l'adolescenza, colpisce dapprima il cingolo scapolare e la faccia ed ha un decorso molto più lieve e compatibile con un arco di vita quasi normale. Queste differenze cliniche e genetiche implicano la presenza di alterazioni biochimiche diverse che sono state identificate.

Il terzo tipo di distrofia muscolare presenta, oltre alle paresi, un altro sintomo caratteristico, la miotonia, e viene perciò chiamata distrofia muscolare miotonica. La miotonia si manifesta come un ritardo nel rilasciamento dei muscoli dopo una contrazione muscolare energica o dopo percussione o stimolazione elettrica. Il ritardo del rilasciamento è dovuto a una scarica ripetitiva di potenziali d'azione muscolari ed è indipendente dall'innervazione, in quanto persiste anche dopo il blocco dei nervi e dopo curarizzazione. Oltre alla miotonia, questa distrofia presenta caratteristiche particolari in quanto interessa i muscoli cranici, mentre la paresi degli arti ha una localizzazione preferenziale nei muscoli distali piuttosto che in quelli prossimali. I sintomi possono non limitarsi ai muscoli; per esempio, tutti i pazienti sono affetti da cataratta, mentre nei maschi è comune anche la presenza di atrofia testicolare e di calvizie.

La distrofia muscolare miotonica fa parte di un gruppo di sette forme neurodegenerative nelle quali il difetto genetico è stato identificato e consiste in una lunghezza eccessiva di sequenze ripetute costituite dai nucleotidi: CAG, CTG o CCG. Come abbiamo visto nel Capitolo 3, piccole sequenze ripetute disposte a tandem, di 6-30 triplette si osservano anche in condizioni normali, ma in condizioni patologiche le sequenze ripetute possono diventare più numerose, fino a 35-40 o più. Sono stati identificati due tipi di forme patologiche caratterizzate dalla ripetizione di triplette. Il primo è caratterizzato dalla ripetizione di CAG *all'interno* del modulo di lettura aperto che codifica la poliglutammina. Un esempio di questo tipo di alterazione è il morbo di Huntington (Capitoli 3 e 43). La distrofia miotonica appartiene al secondo tipo di alterazioni che è dovuto alla ripetizione di triplette, in cui CCG e CTG vengono replicate *all'esterno* del modulo di lettura aperto. La distrofia miotonica è legata ad un gene localizzato nella regione centrale del cromosoma 19 che codifica la protein-chinasi della miotonina; a livello della porzione 3'-non tradotta dell'mRNA possono essere presenti più di 200 sequenze ripetute di CTG.

Una delle proprietà delle sequenze ripetute è costituita dalla formazione di una struttura a forcina nel DNA che le contiene (Capitolo 3). Si ritiene che la capacità di formare queste strutture rigide sia alla base della progressiva espansione, di generazione in generazione, della regione delle triplette ripetute, perché la stabilità di questa struttura aumenta mano a mano che si allunga il dominio dove queste ripetizioni hanno luogo. È proprio questo processo di amplificazione che provoca l'insorgenza dei sintomi della malattia in fasi della vita sempre più precoci (*anticipazione*) e dà origine a forme sempre più gravi (*potenziamento*).

Le forme ereditarie di distrofia muscolare che non rientrano in questi tre tipi principali sono raggruppate in un quarto gruppo, detto delle *distrofie muscolari degli arti e dei cingoli*. Queste forme comprendono certamente più di un tipo in quanto, nei gruppi familiari affetti, si osservano differenze nella distribuzione dei muscoli colpiti, nell'età di inizio e nel tipo di ereditarietà. Come vedremo in seguito, per alcune forme di distrofia muscolare degli arti e dei cingoli sono stati identificati i loci dove si trovano i geni responsabili. In una forma autosomica recessiva, identificata in Tunisia, è interessato il cromosoma13q, in un'altra forma recessiva il cromosoma 15 e, infine, le forme autosomiche dominanti sono localizzate nei cromosomi 2p e 5q.

Tabella 35.3 Le quattro principali forme di distrofia muscolare

	Duchenne	Facio-scapolo-omerale	Miotonica	Degli arti e dei cingoli
Sesso	Maschile	Entrambi	Entrambi	Entrambi
Insorgenza	Prima dei 5 anni	Adolescenza	Infanzia o adolescenza	Adolescenza
Sintomi iniziali	Pelvi	Cingolo scapolare	Mani o piedi	Arti o cingoli
Interessamento della faccia	No	Sempre	Spesso	No
Pseudoipertrofia	80% dei pazienti	No	No	Raramente
Decorso	Rapido	Lento	Lento	Lento
Ereditarietà	Recessiva, legata al cromosoma X	Autosomica dominante	Autosomica dominante	Autosomica recessiva
Enzimi serici	Molto elevati	Normali	Normali	Leggermente aumentati
Presenza di miotonia	No	No	Si	No

La dermatomiosite è un tipico esempio di miopatia acquisita

La *dermatomiosite* è il prototipo delle miopatie acquisite ed è caratterizzata da due sintomi clinici: eruzioni cutanee e miopatia. Le eruzioni cutanee hanno come sedi elettive la faccia, il torace e le superfici estensorie delle articolazioni, comprese quelle delle dita. Le paresi miopatiche interessano principalmente i muscoli prossimali degli arti. Sia le eruzioni cutanee che le paresi compaiono, in generale, contemporaneamente e peggiorano nel corso di qualche settimana. Le paresi possono essere lievi o gravissime e la forma colpisce sia i bambini che gli adulti. In circa il 10% dei casi che interessano gli adulti si associa una neoplasia maligna. Anche la patogenesi di questa forma è sconosciuta, sebbene si ritenga che la dermatomiosite sia una malattia autoimmune che provoca una microvasculopatia dei vasi sanguigni intramuscolari.

Un'altra forma di miopatia di natura infiammatoria è la *polimiosite*, che provoca anch'essa principalmente paresi dei muscoli prossimali degli arti, ma non presenta le caratteristiche eruzioni cutanee della dermatomiosite. La polimiosite differisce dalla dermatomiosite anche dal punto di vista istologico, in quanto mancano le manifestazioni patologiche a carico dei vasi mentre nei muscoli sono presenti infiltrazioni di linfociti T e B.

Nelle miopatie le paresi non sono sempre dovute a perdita di fibre muscolari

Le paresi muscolari che si osservano in tutte le miopatie vengono, in generale, ascritte a degenerazione di fibre muscolari. All'inizio della malattia, le fibre mancanti vengono sostituite dalla rigenerazione di nuove fibre, ma nelle forme avanzate la velocità di rinnovo delle fibre non è sufficiente e va perduto un numero progressivamente crescente di fibre. Ciò determina la comparsa di potenziali composti delle unità motrici di breve durata e di ampiezza ridotta. La diminuzione del numero delle fibre muscolari funzionanti potrebbe perciò giustificare la riduzione della forza muscolare.

Potrebbero tuttavia essere presenti anche altri fattori aggiuntivi. Per esempio, in una forma di miopatia ereditaria, la cosiddetta tesaurismosi di glicogeno, nelle cellule muscolari scheletriche si accumulano grandi quantità di questo polisaccaride perché la sua scissione glicolitica è bloccata per la mancanza di fosforilasi o di fosfofruttochinasi. L'accumulo di glicogeno altera la normale architettura di molte fibre muscolari e, a livello ultrastrutturale, i miofilamenti appaiono grossolanamente distorti.

La genetica molecolare ha chiarito la natura dei processi fisiologici e patologici che determinano la comparsa delle sindromi neurogeniche e miopatiche

Il primo successo della tecnica del DNA detta *clonazione posizionale*, che oggi viene largamente usata per mappare i loci dei geni responsabili di malattie dell'Uomo, fu conseguito nello studio di due malattie legate al cromosoma X: la *distrofia muscolare di Duchenne* e la *granulomatosi cronica*, che è un'alterazione dei polimorfonucleati ematici della serie bianca. Quest'acquisizione è derivata da ricerche che miravano al riconoscimento del gene responsabile della distrofia muscolare di Duchenne.

La distrofia muscolare di Duchenne è stata considerata una forma patologica legata al cromosoma X perché le femmine sono portatrici del gene responsabile mentre la malattia colpisce esclusivamente i ragazzi. Una miopatia simile alla distrofia muscolare di Duchenne si manifesta in donne di giovane età e in tali soggetti è stata trovata una traslocazione cromosomica della seconda banda del braccio corto del cromosoma X, con la dislocazione del frammento distale a un autosoma. In tutti i casi esaminati il punto di rottura interessava la regione del cromosoma nota come Xp21. Queste osservazioni tendevano a indicare la regione Xp21 come probabile sede del gene implicato nella distrofia di Duchenne.

Come abbiamo visto nel Capitolo 3 (Scheda 3.4), è possibile mappare i geni responsabili delle malattie dell'Uomo mappando i polimorfismi del DNA detti *polimorfismi di lunghezza dei frammenti di restrizione*. Kay Davis e

 ISBN 88-408-1256-3

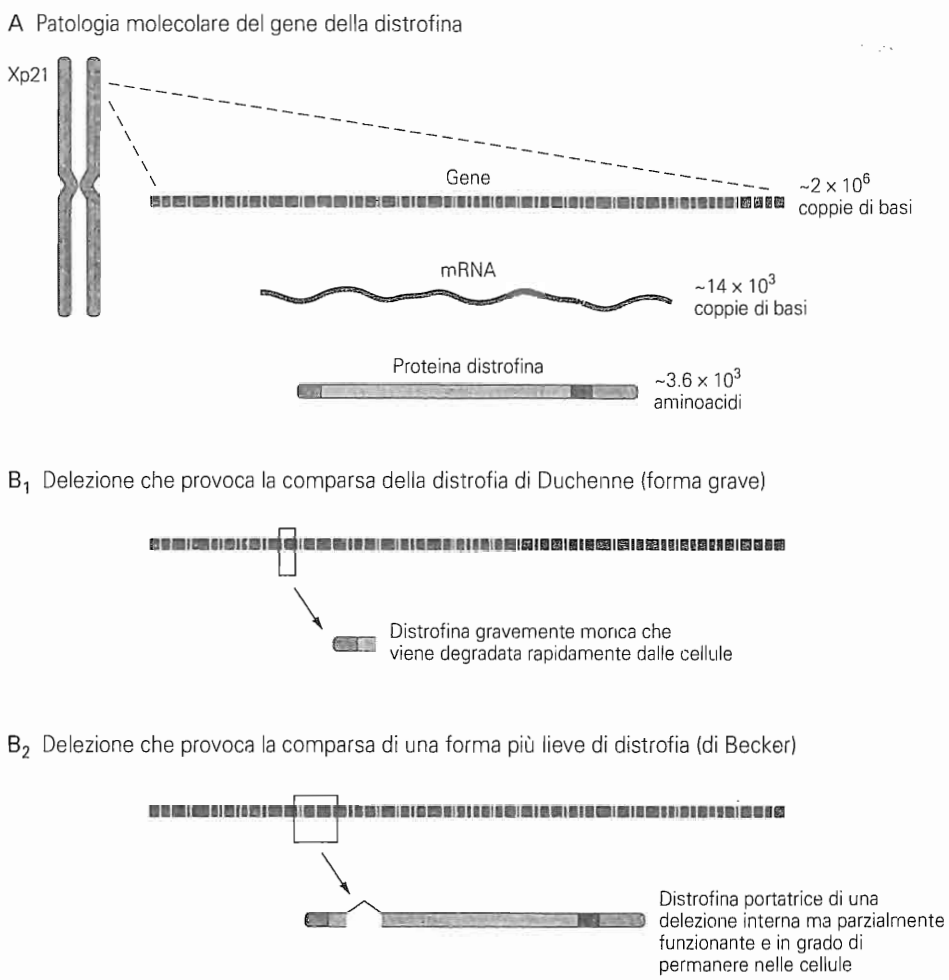


Figura 35.5 Una particolare mutazione dovuta alla delezione del gene della distrofina può provocare sintomi diversi a seconda dei suoi effetti sul modulo di lettura della traduzione. (Da Hoffman e Kunkel, 1989.)
A. Nel disegno schematico, a sinistra, è rappresentata la posizione del gene della distrofina all'interno della regione Xp21 del cromosoma X. Un ingrandimento di questo tratto del cromosoma mette in evidenza i 65 esoni (linee bianche) che costituiscono il gene di Duchenne, che è composto all'incirca da 2×10^6 coppie di basi. La trascrizione del gene dà origine ad un mRNA (che comprende approssimativamente 14×10^3 paia di basi) e la sua successiva traduzione determina la produzione della proteina distrofina (peso molecolare: 427.000).
B. Due delezioni simili possono esprimere fenotipi totalmente diversi. Una delezione del DNA genomico che comprenda un solo esone determina la comparsa della distrofia muscolare di Duchenne, che presenta manifestazioni cliniche gravissime. Una delezione più estesa che interessi quattro esoni è invece la causa della distrofia muscolare di Becker, che è clinicamente molto più lieve. In entrambi i casi il gene viene trascritto in un mRNA e gli esoni che stanno ai lati della delezione divengono continui. 1. Se si verifica la delezione di un unico esone e viene a mancare un numero di codoni diverso da quello minimo di tre, gli estremi di due esoni contigui possono non corrispondere e, in questo caso, si verifica un'alterazione del modulo di lettura della traduzione. Di conseguenza, si ha l'inserimento di aminoacidi diversi nella catena polipeptidica che viene mano a mano sintetizzata finché non viene raggiunto un codone di arresto dove si verifica l'interruzione prematura della sintesi della proteina. La proteina monca può essere instabile, può non essere in grado di localizzarsi a livello della membrana o può essere incapace di legarsi alle glicoproteine. Perciò, la distrofina finisce con l'essere quasi del tutto assente e, in questo caso, compaiono le manifestazioni cliniche gravi della distrofia muscolare di Duchenne. 2. Se la delezione è più estesa, ma riguarda un numero di codoni multiplo intero di quello minimo di tre, il modulo originale di lettura dell'mRNA viene conservato. In questo caso viene prodotta una molecola di distrofina con una delezione interna, ma con estremità intatte. Anche se la proteina è più corta del normale e può essere presente in quantità inferiori a quelle che si osservano normalmente, essa è ancora in grado di assicurare lo svolgimento di alcune funzioni del muscolo e quindi compare la distrofia muscolare di Becker.

collaboratori impiegarono questa metodica per mappare il gene della distrofia di Duchenne e trovarono alcuni polimorfismi di lunghezza dei frammenti di restrizione che erano associati alle manifestazioni cliniche della malattia e che erano adiacenti alla regione Xp21 del cromosoma X.

Un importante progresso fu fatto quando fu identificata una estesa delezione della zona circostante la regione Xp21 in un paziente portatore di cinque condizioni morbose legate al cromosoma X: distrofia muscolare di Duchenne, retinite pigmentosa, ritardo mentale, una rara anomalia dei gruppi sanguigni detta sindrome di McLeod e granulomatosi cronica. A questo punto Louis Kunkel e collaboratori arrivarono alla conclusione che la zona mancante del cromosoma X doveva contenere il gene Duchenne. A partire dalla fine del 1987, utilizzando sonde specifiche, sono state identificate delezioni di quella stessa regione del DNA in ragazzi affetti da distrofia muscolare di Duchenne e queste sonde sono state utilizzate per identificare e, successivamente, per clonare l'intero gene.

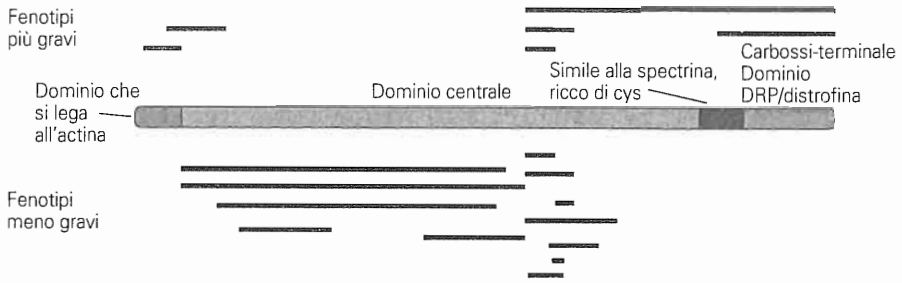


Figura 35.6 La gravità della distrofia muscolare dipende dalla sede in cui avviene la delezione nel gene della distrofina. Nello schema sono stati riportati i quattro domini della distrofina e le sedi (sbarrette nere) in cui sono state trovate le delezioni nella distrofia muscolare di Duchenne e in quella di Becker. Le delezioni che provocano la comparsa dei fenotipi più gravi (in alto) sono state trovate in pazienti affetti dalle forme più gravi della distrofia muscolare di Becker (pazienti relegati su una sedia a rotelle entro l'età di 20 anni) e dalla distrofia muscolare di Duchenne (pazienti relegati su una sedia a rotelle entro l'età di 11 anni). Le delezioni che provocano la comparsa dei fenotipi meno gravi (in basso) sono state trovate solo in pazienti affetti da forme lievi e di gravità intermedia della distrofia muscolare di Becker (pazienti relegati su una sedia a rotelle dopo aver raggiunto l'età di 20 anni). Le delezioni di una delle estremità del gene sono associate alle forme più gravi di distrofia muscolare, mentre quelle della regione centrale sono associate alle forme più lievi. (Da Hoffman, 1993.)

Nella distrofia muscolare di Duchenne manca la proteina di membrana distrofina

Il gene Duchenne è, per dimensioni, il secondo gene umano più grande che sia stato fin ora identificato (il gene di maggiori dimensioni codifica la titina, che è una proteina che occupa una lunghezza corrispondente alla metà di un sarcomero). Esso è lungo circa 2,5 milioni di coppie di basi e comprende da solo l'1% di tutto il cromosoma X e circa lo 0,1% dell'intero genoma umano. Esso contiene almeno 79 esoni che codificano un mRNA di 14-chilobasi. La ricostruzione della sequenza degli aminoacidi di questa proteina oggi ben identificata e denominata distrofina suggerisce che essa abbia una struttura a bastoncello, un peso molecolare di 427.000 e possegga domini simili a quelli di due proteine del citoscheletro, la α-actinina e la spettrina. L'impiego di anticorpi ha messo in evidenza che la distrofina è localizzata sulla superficie interna della membrana plasmatica. Il terminale aminico della distrofina è legato all'actina del citoscheletro, mentre il carbossi-terminale è legato al sarcolemma.

I ragazzi affetti da distrofia muscolare di Duchenne sono privi di distrofina (o ne possiedono meno del 5% di quanto ne hanno i soggetti normali). Nella distrofia muscolare di Becker la proteina è presente ma è più corta di quella normale o è presente in quantità inferiori a quelle normali. Circa il 70% dei ragazzi affetti da distrofia muscolare di Duchenne sono portatori di delezioni, che possono essere messe in evidenza mediante sonde di cDNA. La specificità di queste delezioni è stata utilizzata con vantaggio a scopi diagnostici. Nei casi in cui si verificano delezioni la diagnosi prenatale è relativamente rapida e semplice. Nei casi in cui non è possibile mettere in evidenza alcuna delezione, è ancora possibile fare una diagnosi indiretta usando una serie di sonde specifiche per la regione Xp21, che mettono in evidenza un profilo genetico costante, detto *aplotipo*. Tale aplotipo può venir impiegato per riconoscere i portatori del gene e per stabilire se un feto è affetto.

Alterazioni del medesimo gene sono in grado di determinare forme patologiche diverse. Delezioni apparentemente simili sono state osservate in alcuni pazienti affetti da distrofia muscolare di Duchenne e in pazienti colpiti dalla distrofia di Becker. Pertanto, le differenze sintomatologiche dipendono dagli effetti della delezione a livello del modulo di lettura. Se la delezione rimuove un numero di nucleotidi codificanti multiplo di tre, non altera il modulo di lettura e viene tradotto un mRNA più corto del normale, che dà origine a una proteina priva solo di alcuni aminoacidi codificati dai nucleotidi che sono stati persi con la delezione (Figura 35.5). Il prodotto del gene che ne deriva avrà quindi dimensioni minori del normale, ma può ancora svolgere la sua funzione; in questi casi si manifesta la forma più lieve della distrofia muscolare di Becker. Se i peptidi mancanti fossero necessari solo per assicurare la completezza della funzione della proteina, ciò fornirebbe una spiegazione del fatto che i sintomi possono anche essere del tutto assenti.

Anche la sede della delezione all'interno del gene influenza la gravità della distrofia muscolare. In generale, le forme più gravi della distrofia muscolare di Becker sono associate a mutazioni che interessano una delle due estremità del gene della distrofina, mentre le forme meno gravi compaiono quando viene interessata la regione del segmento centrale (Figura 35.6).

La distrofia muscolare con distrofina normale e la distrofia muscolare degli arti e dei cingoli sono associate a mutazioni dei geni per i sarcoglicani

Alla scoperta del prodotto del gene alterato nella distrofia muscolare di Duchenne hanno fatto rapidamente seguito altre scoperte sulla biologia cellulare del muscolo e, simultaneamente, sulle alterazioni che stanno alla base di altre forme di distrofia muscolare. Utilizzando questo duplice approccio, Kevin Campbell ed altri studiosi hanno scoperto nuove proteine che hanno permesso di chia-

 ISBN 88-408-1256-3

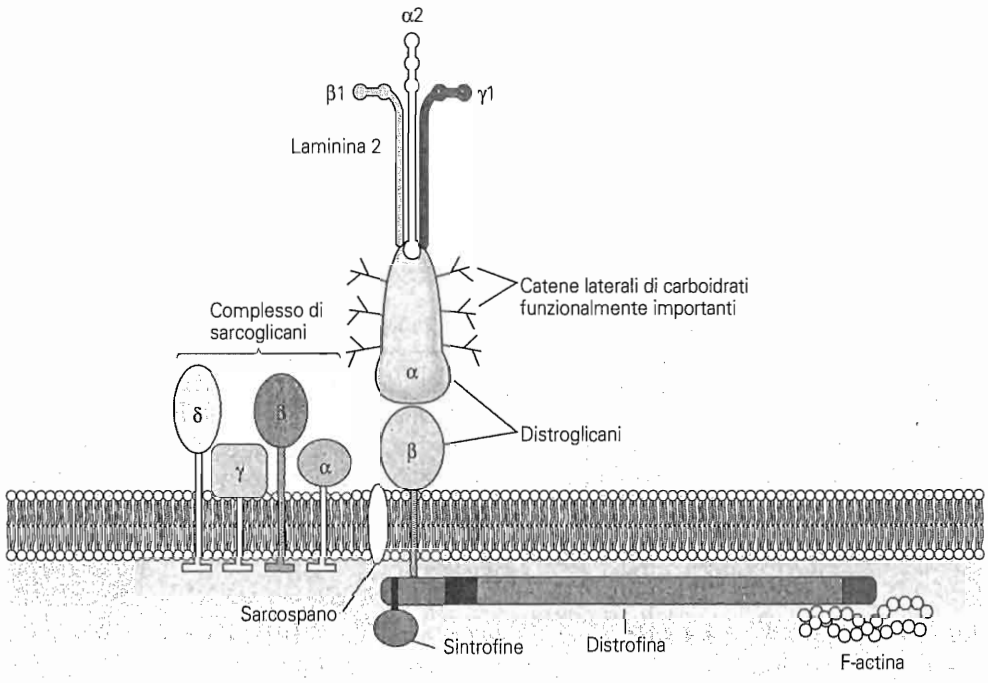


Figura 35.7 Proteine del citoscheletro della membrana plasmatica della fibra muscolare. La distrofina è ancorata all'actina a livello della superficie citoplasmatica della membrana della cellula muscolare. La sintrofina lega la distrofina ai distroglicani extracellulari che, a loro volta, si connettono con la merosina. I quattro sarcoglicani sono proteine di transmenbrana. Si ritiene che il complesso formato dai sarcoglicani funzioni come una singola unità. Le miopatie ereditarie progressive sono dovute a mutazioni di ciascuno dei sarcoglicani ed una forma di distrofia muscolare congenita alla mancanza di merosina. Finora non è stato identificato nessun paziente affetto da alterazioni dei distroglicani o della sintrofina. Questo schema è stato adattato da precedenti schemi di Justin Fallon e Kevin Campbell.

rire il ruolo della distrofina nel muscolo normale e, in studi che sono ancora in atto, di approfondire le nostre conoscenze sulla struttura molecolare del muscolo.

Queste nuove conoscenze sono state ottenute, in larga misura, mappando i geni responsabili delle distrofie muscolari con distrofina normale ed identificando, in un secondo tempo, i prodotti dei geni alterati. Queste forme assomigliano clinicamente alla distrofia di Duchenne, ma differiscono da questa malattia in quanto la distrofina è normale e l'ereditarietà è autosomica dominante o recessiva piuttosto che legata al cromosoma X. L'impegno della comunità internazionale per mappare il gene ha avuto inizio in Tunisia e poi ha coinvolto molti altri paesi. Le nuove acquisizioni hanno documentato le potenzialità della genetica molecolare nel chiarire la patogenesi delle malattie e, a loro volta, hanno fornito importanti contributi alle nostre conoscenze sulla biologia delle cellule normali.

Le glicoproteine associate alla distrofina comprendono alcune proteine extracellulari (la merosina, in precedenza denominata laminina, e i distroglicani), altre proteine che sono localizzate in corrispondenza della superficie citoplasmatica della membrana delle cellule muscolari (la distrofina, la sintrofina e la utrofina) e, infine, altre che sono proteine intrinseche della membrana plasmatica (sarcoglicani) (Figura 35.7).

L'importanza delle glicoproteine (sarcoglicani e distroglicani) è stata messa in rilievo dagli studi sulle forme di distrofia con distrofina normale. In queste forme patologiche manca uno dei sarcoglicani (Tabella 35.4). Tutte queste nuove proteine associate a forme patologiche, a parte una, fanno parte del citoscheletro delle cellule muscolari; la proteina che fa eccezione è la calpaina, che è una proteasi specifica del muscolo attivata dal calcio. Tuttavia, alcune famiglie non hanno alcun legame con nessuno di questi loci; le mutazioni fino ad ora identificate riguardano circa il 10% di tutte le miopatie con distrofina normale. Considerate globalmente, le distrofie degli arti e dei cingoli costituiscono un esempio di eterogeneità dei loci, per cui prodotti di geni mutanti diversi vengono codificati a livello di cromosomi diversi, ma provocano l'insorgenza di sindromi cliniche simili.

Le "sarcoglicanopatie" ci insegnano che la distrofina è necessaria per ancorare i sarcoglicani, ma le glicoproteine sono importanti in quanto tali e sembrano agire come un complesso. Se manca un sarcoglicano chiave, la distrofina non funziona in modo corretto. Inoltre, le mutazioni di un sarcoglicano provocano la perdita secondaria di altre componenti del complesso.

In alcune neuropatie periferiche ereditarie sono alterate le proteine della mielina

Il morbo di Charcot-Marie-Tooth è una neuropatia periferica sensitivo-motoria ereditaria. Al pari di altre neuropatie periferiche, questa forma è caratterizzata da paresi e atrofia, perdita dei riflessi e perdita della sensibilità a livello delle estremità distali degli arti. Questi sintomi compaiono nella fanciullezza o nell'adolescenza e sono lentamente progressivi. L'introduzione dei metodi di misura-

Tabella 35.4 Classificazione delle distrofie muscolari degli arti e dei cingoli (DMAC)

Tipo	Ereditarietà	Posizione nella mappa cromosomica	Prodotto del gene	Denominazione[1]
DMAC1A	Autosomica dominante	5q	Sconosciuto	
	Autosomica dominante	Diverso da 5q	Sconosciuto	
DMAC2A	Autosomica recessiva	Non legato al cromosoma X	Calpaina 3	
DMAC2B	Autosomica recessiva	2p	Sconosciuto	
DMAC2C	Autosomica recessiva	13q12	γ-sarcoglicano	DMGARI
DMAC2D	Autosomica recessiva	17q12	α-sarcoglicano (adalina)	Simile alla DMD
DMAC2E	Autosomica recessiva	4q12	β-sarcoglicano	Simile alla DMD

1. DMGARI, distrofia muscolare grave autosomica recessiva dell'infanzia; DMD, distrofia muscolare di Duchenne.

zione della velocità di conduzione delle fibre nervose ha condotto alla scoperta che una forma di questa malattia (tipo 1) presenta le caratteristiche di una neuropatia demielinizzante. La velocità di conduzione dei nervi periferici è diminuita e all'esame istologico si riscontrano segni di demielinizzazione e di rimielinizzazione. A volte la rimielinizzazione reattiva determina una marcata ipertrofia dei nervi. La forma di tipo 1 è inesorabilmente progressiva e non presenta fasi di remissione e di esacerbazione.

Nella forma di tipo 2 del morbo di Charcot-Marie-Tooth la velocità di conduzione dei nervi è normale. Questa forma viene considerata una neuropatia assonale senza demielinizzazione. Sia la forma di tipo 1 che quella di tipo 2 vengono ereditate come forme autosomiche dominanti. La forma di tipo 3 del morbo di Charcot-Marie-Tooth, o morbo di Dejerine-Sottas, è una forma molto grave che colpisce i bambini e fu considerata inizialmente come una forma autosomica recessiva.

Negli anni intorno al 1990 è stato possibile cominciare a localizzare la sede dei difetti genetici di queste forme patologiche. La forma di tipo 1 fu attribuita a mutazioni di due cromosomi diversi (eterogeneità dei loci). Una forma più comune (tipo 1A) fu messa in rapporto con il cromosoma 17, mentre una forma meno comune (tipo 1B) fu localizzata nel cromosoma 1. I geni codificavano due proteine della mielina: il tipo 1A presentava un difetto a livello della proteina 22 della mielina periferica e il tipo 1B a livello della proteina P_0 della mielina.

Ulteriori studi di queste forme patologiche hanno dimostrato che mutazioni di alleli diversi dello stesso gene (eterogeneità allelica) provocano sindromi cliniche diverse. Per esempio, una forma caratterizzata dalla comparsa di sintomi intermittenti e reversibili (attualmente denominata *neuropatia ereditaria con suscettibilità alle paralisi da pressione*) presenta manifestazioni intermittenti e focali che possono interessare solo un braccio; queste caratteristiche sintomatologiche sono totalmente diverse dai sintomi del morbo di Charcot-Marie-Tooth, che sono permanenti e progressivi ed interessano abitualmente entrambe le gambe. Ciò nonostante, sia la neuropatia ereditaria con suscettibilità alle paralisi da pressione che la forma di tipo 1A del morbo di Charcot-Marie-Tooth presentano alterazioni a livello dello stesso locus del cromosoma 17 e interessano la stessa proteina, la proteina 22 della mielina periferica (PMP22) (v. Capitolo 4). Anche la forma grave del morbo di Charcot-Marie-Tooth che si manifesta nella fanciullezza (tipo 3) è stata attribuita a mutazioni dello stesso gene e dello stesso prodotto genico. Non è ancora noto perché le manifestazioni cliniche di queste tre varianti di una singola forma patologica differiscano fra di loro. È possibile che di queste differenze sia responsabile un gene che va incontro a modificazioni.

L'analisi delle mutazioni della PMP22 ha condotto alla formulazione di un nuovo principio di genetica umana, in quanto è stato ipotizzato che le differenze cliniche possano essere spiegabili sulla base di differenze nel "dosaggio" del gene. I soggetti normali hanno due alleli, vale a dire una "una dose doppia" del gene. Nella forma di tipo 1 del morbo di Charcot-Marie-Tooth si ha la duplicazione del gene di un cromosoma. I due geni duplicati e il gene inalterato dell'altro cromosoma si sommano formando una dose tripla del gene. Tuttavia, se il gene viene modificato da una mutazione a livello di uno dei cromosomi e viene a mancare l'allele relativo, allora vi è solo una dose singola del gene (l'allele normale dell'altro cromosoma) e la sindrome che ne deriva è la neuropatia ereditaria con suscettibilità alle paralisi da pressione. Se si verificano mutazioni in entrambi gli alleli (dosaggio zero), compare la forma di tipo 3 del morbo di Charcot-Marie-Tooth, che è la forma più grave, che compare nella fanciullezza.

Una visione d'insieme

In nessun altro campo è forse più evidente quanto possa essere fruttifera la stretta collaborazione di osservazioni cliniche e neuroscienze molecolari che nello studio delle malattie delle unità motrici. L'applicazione della genetica molecolare allo studio della distrofia muscolare di Duchenne ha portato alla scoperta di nozioni che gettano luce sull'organizzazione del genoma umano, sul carattere delle delezioni ereditarie e sulla funzione del muscolo normale.

La distrofia muscolare di Duchenne, che presenta manifestazioni gravi, e la distrofia muscolare di Becker, che invece dà manifestazioni più lievi, sono molto spesso dovute a delezioni dello stesso gene. Nella forma più grave il prodotto del gene, la distrofina, è praticamente assente, mentre nella forma più lieve la proteina è presente, ma in

 ISBN 88-408-1256-3

minor quantità e con una struttura anormale. L'identificazione della distrofina ha condotto alla scoperta di proteine ad essa correlate che sono essenziali per il mantenimento dell'integrità della membrana delle cellule muscolari normali. Quando i geni che codificano queste proteine associate alla distrofina vanno incontro a mutazioni, si assiste alla comparsa di manifestazioni cliniche diverse.

Altre malattie genetiche del nervo e del muscolo sono state messe in relazione con tipi diversi di mutazioni. Nella distrofia muscolare miotonica si verifica l'amplificazione di unità composte da tre nucleotidi e nelle diverse forme ereditarie del morbo di Charcot-Marie-Tooth che interessano i nervi periferici si osservano effetti di dosaggio dei geni. Sindromi cliniche diverse possono derivare da anormalità del prodotto di un gene; le differenze cliniche dipendono presumibilmente dalle conseguenze, in senso migliorativo o peggiorativo, delle azioni di un secondo gene che va incontro a modificazioni o di azioni che dipendono dalle condizioni ambientali. Se vogliamo sviluppare terapie razionali, occorre chiarire completamente la patogenesi di queste malattie. Occorre capire in quale modo le mutazioni provocano i sintomi ed i segni di queste forme patologiche.

Lewis P. Rowland

LETTURE SCELTE

Culp WJ, Ochoa J (eds). 1982. *Abnormal Nerves and Muscles as Impulse Generators.* New York: Oxford Univ. Press.

Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF (eds). 1993. *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders.

Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds). 1994. *Myology*, 2nd ed. New York: McGraw-Hill.

Hoffman EP, Kunkel LM. 1989. Dystrophin in Duchenne/Becker muscular dystrophy. Neuron 2:1019–1029.

Paulson HL, Fischbeck KH. 1996. Trinucleotide repeats in neurogenetic disorders. Annu Rev Neurosci 19:79–107.

Roberts RG. 1995. Dystrophin, its gene, and the dystrophinopathies. Adv Genet 33:177–232.

Rowland LP. 1988. Clinical concepts of Duchenne muscular dystrophy: the impact of molecular genetics. Brain 111:479–495.

Walton JM. 1994. *Diseases of Voluntary Muscle*, 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone.

BIBLIOGRAFIA

Adrian ED, Bronk DW. 1929. The discharge of impulses in motor nerve fibres. 2. The frequency of discharge in reflex and voluntary contractions. J Physiol (Lond) 67:119–145.

Ahn AH, Kunkel LM. 1993. The structural and functional diversity of dystrophin. Nat Genet 3:283–291.

Angelini C, Fanin M, Freda MP, Duggan MJ, Siciliano G, Hoffman EP. 1999. The clinical spectrum of sarcoglycanopathies. Neurology 52:176–179.

Azibi K, Bachner L, Beckmann JS, Matsumura K, Hamouda E, Chaouch M, Chaouch A, Ait-Ouarab R, Vignal A, Weissenbach J, et al. 1993. Severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy with the deficiency of the 50 kDa dystrophin-associated glycoprotein maps to chromosome 13q12. Hum Mol Genet 2:1423–1428.

Barohn RJ, Amato AA, Griggs RC. 1998. Overview of distal myopathies: from the clinical to the molecular. Neuromuscul Disord 8:309–316.

Beckmann JS, Richard I, Hillaire D, Broux O, Antignac C, Bois E, Cann H, Cottingham RW Jr., Feingold N, Feingold J, et al. 1991. A gene for limb-girdle muscular dystrophy maps to chromosome 15. C R Acad Sci Paris 312:141–148.

Ben Olthame K, Hamida MB, Pericak-Vance MA, et al. 1992. Linkage of Tunisian autosomal recessive Duchenne-like muscular dystrophy to the pericentromeric region of chromosome 1eq. Nat Genet 2:315–317.

Biros I, Forest S. 1999. Spinal muscular atrophy; untangling the knot? J Med Genet 36:1–8.

Bonnemann CG, Modi R, Boguchi S, Mizumo Y, Yoshida M, Gussoni E, McNally EM, Duggan DJ, Angelini C, Hoffman EP, Ozawa E, Kunkel LM. 1995. β-Sarcoglycan (A3b) mutations cause autosomal recessive muscular dystrophy with loss of the sarcoglycan complex. Nat Genet 11:266–273.

Borchelt DR, Wong PC, Sisodia SS, Price DL. 1998. Transgenic mouse models of Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. Brain Pathol 8:735–757.

Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, Hunter K, Stanton VP, Thirion JP, Hudson T, et al. 1992. Molecular basis of myotonic muscular dystrophy; expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3′ end of a transcript encoding a protein kinase family member. Cell 68:799–808.

Brown RH Jr. 1997. Dystrophin-associated proteins and the muscular dystrophies. Annu Rev Med 48:456–466.

Bushby KMD, Beckmann JS. 1995. Workshop report: the limb-girdle muscular dystrophies—proposal for a new nomenclature. Neuromuscul Disord 5:337–343.

Bushby KMD, Gardner-Medwin S. 1993. The clinical, genetic and dystrophin characteristics of Becker muscular dystrophy. 1. Natural history. J Neurol 240:98–104.

Bushby KM, Gardner-Medwin S, Nicholson LV, Johnson MA, Haggerty ID, Cleghorn NJ, Harris JB, Bhattacharya SS. 1993. The clinical, genetic and dystrophin characteristics of Becker muscular dystrophy. II. Correlation of phenotype with genetic and protein abnormalities. J Neurol 240:105–112.

Campbell KP. 1995. Adhalin gene mutation and autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy. Ann Neurol 38:353–354.

Campbell KP. 1995. Three muscular dystrophies: loss of cytoskeleton-extracellular matrix linkage. Cell 80:675–679.

Chance PF, Alderson MK, Lepig KA, et al. 1993. DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Cell 72:143–152.

Chance PF, Bird TD, Matsunami N, et al. 1992. Trisomy 17p associated with Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1A phenotype: evidence for gene dosage as a mechanism in CMT1A. Neurology 42:2295–2299.

Davies KE. 1988. Further studies of gene deletions that cause Duchenne and Becker muscular dystrophies. Genomics 2:109–114.

Duggan DJ, Gorospe JR, Fanin M, Hoffman EP, Angelini C. 1997. Mutations in the sarcoglycan genes in patients with myopathy. N Engl J Med 336:618–624.

Fallon JR, Hall ZW. 1994. Building synapses: agrin and dystroglycan stick together. Trends Neurosci 17:469–473.

Fu YH, Pizzuti A, Fenwick R, et al. 1992. Unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy, myotonin protein kinase. Science 255:1256–1258.

Harper PS. 1989. *Myotonic Dystrophy.* London: Saunders.

Hayasaka T, Takada G, Ionasescu VV. 1993. Mutation of the myelin Po gene in Charcot neuropathy type 1B. Hum Mol Genet 2:1369–1372.

Hayashi YK, Mizuno Y, Yoshida M, Nonaka I, Ozawa E, Arahata K. 1995. The frequency of patients with 50 kd dystrophin-associated glycoprotein (50 DAG or adhalin) deficiency in a muscular dystrophy patient population in Japan: immunocytochemical analysis of 50DAG, 43DAG, dystrophin and urotrophin. Neurology 45:551–554.

Hoffman EP. 1993. Genotype/phenotype correlations in Duchenne/Becker dystrophy. In: T Partridge (ed). *Molecular and Cell Biology of Muscular Dystrophy*, pp. 12–36. London: Chapman & Hall.

Hoffman EP, Brown RH, Kunkel LM. 1987. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. Cell 51:919–928.

Hoffman EP, Fischbeck KH, Brown RH, Johnson M, Medori R, Loike JD, Harris JB, Waterston R, Brooke M, Specht L, Kupsky W, Chamberlain J, Caskey CT, Shapiro F, Kunkel LM. 1988. Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. N Engl J Med 318: 1363–1368.

Ince PG, Lowe J, Shaw PJ. 1998. Amyotrophic sclerosis: current issues in classification, pathogenesis, and molecular pathology. Neuropath Appl Neurobiol 24:104–117.

Ionasescu VV, Ionasescu R, Searby C. 1993. Screening of dominantly inherited Charcot neuropathies. Muscle Nerve 176:1232–1238.

Karpati G, Ajdukovic D, Arnold D, et al. 1993. Myoblast transfer in Duchenne muscular dystrophy. Ann Neurol 34:8–17.

Kubisch C, Schnmidt-Rose T, Fontaine B, Bretqag AH, Jentsch T. 1998. CIC-1 chloride channel mutations in myotonia congenita: variable penetrance of mutations shifting the voltage dependence. Hum Molec Genet 7:1753– 1760.

Lim LE, Duclos F, Broux O, Bourg N, Sunada Y, Allamand V, Meyer J, Richard I, Moomaw C, Slaughter C, Tome FMS, Fardeau M, Jackson CE, Beckmann JS, Campbell KP. 1995. β-Sarcoglycan: characterization and role in limb-girdle muscular dystrophy linked to 4q12. Nat Genet 11:257–264.

Lim LE, Campbell KP. 1998. The sarcoglycan complex in limb-girdle muscular dystrophy. Curr Op Neurol 11:443–452.

Ljunggren A, Duggan D, McNally, et al. 1995. Primary adhalin deficiency as a cause of muscular dystrophy in patients with normal dystrophin. Ann Neurol 38:376–372.

Matsumara K, Campbell KP. 1993. Deficiency of dystrophin-associated proteins: a common mechanism leading to muscle cell necrosis in severe childhood muscular dystrophies. Neuromuscul Disord 3:109–118.

Matsumara K, Campbell KP. 1994. Dystrophin-glycoprotein complex: its role in the molecular pathogenesis of muscular dystrophies. Muscle Nerve 17:2–15.

Mendell JB, Sahenk A, Prior TW. 1995. The childhood muscular dystrophies: diseases sharing a common pathogenesis of membrane instability. J Child Neurol 10:150–159.

Minetti C, Beltrame F, Marcenaro G, Bonilla E. 1992. Dystrophin at the plasma membrane of human muscle fibers shows a costameric localization. Neuromuscul Disord 2:99–109.

Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Gallati S, Moser H, Kunkel LM. 1988. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. Genomics 2:90–95.

Moxley RT III. 1992. Myotonic muscular dystrophy. Handbook Clin Neurol 62:209–261.

Ozawa E, Nogouchi S, Mizuno Y, Hagiwara Y, Yoshida M. 1998. From dystrophenopathy to sarcoglycanopathy: evolution of a concept of muscular dystrophy. Muscle Nerve 21:421–438.

Patel PI, Lupski JR. 1994. Charcot-Marie-Tooth disease: a new paradigm for the mechanism of inherited disease. Trends Genet 10:128–133.

Piccolo F, Roberds SL, Jeanpierre M, Leuturcq F, Azibi K, Beldjord C, Carrie A, Recan D, Chaouch M, Righis A, el Kerch F, Sefiani A, Voit T, Merlini L, Collin H, Eymard B, Beckmann JS, Romero NB, Tome FMS, Fardeau M, Campbell KP, Kaplan, J-C. 1995. Primary adhalinopathy: a common cause of autosomal recessive muscular dystrophy of variable severity. Nat Genet 10:243–245.

Pizzuti A, Friedman DL, Caskey CT. 1993. The myotonic dystrophy gene. Arch Neurol 50:1173–1179.

Plassart-Schiess E, Gervais A, Eymaard B. 1998. Novel muscle chloride channel (CLCN1) mutations in myotonia congenita with various modes of inheritance including incomplete dominance and penetrance. Neurology 50: 1176–1179.

Richard I, Broux O, Allamand V, Passos-Bueno M-R, Zatz M, Tischfield JA, Fardeau M, Jackson CE, Cohen D, Beckmann JS. 1995. Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A. Cell 81:27–40.

Roa BB, Dyck PJ, Marks HG, Chance PF, Lupski JR. 1993. Dejerine-Sottas syndrome associated with point mutation in the peripheral myelin protein 22 (PMP22) gene. Nat Genet 5:269–273.

Rowland LP. 1998. Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 160(suppl 1):S6–S24.

Sherrington CS. 1929. Some functional properties attaching to convergence. Proc R Soc Lond B Biol Sci 105:332–362.

Suter U, Patel PI. 1994. Genetic basis of inherited peripheral neuropathies. Hum Mutat 3:95–102.

Tinsley JM, Blake DJ, Zuellig RA, Davies KE. 1994. Increasing complexity of the dystrophin-associated protein complex. Proc Natl Acad Sci U S A 91:8307–8313.

Tinsley JM, Davies KE. 1993. Utrophin: a potential replacement for dystrophin. Neuromuscul Disord 3:537–539.

Waxman S. 1982. Membranes, myelin, and the pathophysiology of multiple sclerosis. N Engl J Med 306:1529–1533.

Worton R. 1995. Muscular dystrophies: diseases of the dystrophin-glycoprotein complex. Science 270:755–756.

36 I riflessi spinali

- **I riflessi sono caratterizzati da grande adattabilità e controllano i movimenti in modo tale da orientarli verso uno scopo**
- **I riflessi spinali generano contrazioni coordinate di gruppi muscolari**
  - I riflessi di origine cutanea producono movimenti complessi che assolvono funzioni di natura protettiva e posturale
  - Il riflesso da stiramento si oppone all'allungamento del muscolo
- **Reti neuronali del midollo spinale contribuiscono all'integrazione delle risposte riflesse orientandole verso scopi specifici**
  - Il riflesso da stiramento è mediato da una via monosinaptica
  - I muscoli che agiscono su un'articolazione vengono coordinati da interneuroni inibitori
  - L'organizzazione di tipo divergente delle vie riflesse permette l'amplificazione dei segnali d'ingresso e la coordinazione della contrazione di gruppi di muscoli
  - La convergenza di segnali d'ingresso diversi sugli interneuroni aumenta la flessibilità delle risposte riflesse
- **I comandi motori generati dal sistema nervoso centrale possono modificare la trasmissione dei segnali lungo le vie riflesse spinali**
  - L'intensità dei riflessi spinali è regolata da meccanismi tonici e dinamici
  - I motoneuroni gamma regolano la sensibilità dei fusi neuromuscolari
- **I riflessi propriocettivi svolgono un importante ruolo funzionale nella regolazione dei movimenti volontari ed automatici**
  - I riflessi che interessano i muscoli degli arti sono mediati da vie spinali e sovraspinali
  - I riflessi da stiramento rinforzano i comandi motori centrali
- **Le lesioni del sistema nervoso centrale provocano alterazioni caratteristiche delle risposte riflesse e del tono muscolare**
  - L'interruzione delle vie discendenti dirette al midollo spinale provoca frequentemente spasticità
  - Nell'Uomo dopo la sezione del midollo spinale compare una condizione temporanea di shock spinale cui fa seguito una condizione di iperreflessia
- **Una visione d'insieme**

Nel corso dell'esecuzione dei movimenti il sistema nervoso centrale utilizza le informazioni provenienti da un gran numero di recettori sensitivi per generare nei muscoli schemi di attività corretti ed adeguati. Per esempio, le informazioni sensitive provenienti dai muscoli, dalle articolazioni e dalla cute sono essenziali per la regolazione dei movimenti. Senza questi segnali afferenti somatosensitivi i movimenti che non richiedono grande destrezza tendono a diventare imprecisi, mentre diventa impossibile eseguire compiti motori che richiedono la coordinazione fine delle mani, come allacciarsi un bottone (v. Capitolo 33).

Charles Sherrington fu uno dei primi studiosi a rendersi conto dell'importanza delle informazioni sensitive per la regolazione dei movimenti. In una monografia pubblicata nel 1906, che esercitò una grande influenza sui ricercatori del suo tempo, Sherrington sostenne che i riflessi, che sono movimenti stereotipati, evocati dall'attivazione dei recettori cutanei e muscolari, sono le unità di base dei movimenti. Successivamente ipotizzò che sequenze complesse di movimenti possono essere prodotte mettendo insieme gruppi di riflessi. Questa concezione ha costituito per la maggior parte del secolo scorso il principio guida della fisiologia del movimento. Solo in tempi relativamente recenti questo principio ha subito una revisione a seguito della dimostrazione che un gran numero di movimenti coordinati possono essere eseguiti anche quando non è disponibile alcuna informazione sensitiva. Per esempio, diverse forme di schemi locomotori possono essere iniziate e sviluppate anche quando vengono a mancare i segnali sensitivi provenienti dalla periferia. (Capitolo 37). Tuttavia, queste osservazioni non hanno messo in alcun modo in dubbio l'idea che i riflessi abbiano un importante ruolo funzionale nella caratterizzazione dell'attività motoria. Attualmente si ritiene che i riflessi siano integrati da comandi motori generati dal sistema nervoso centrale al fine di produrre movimenti che possano adattarsi a condizioni ambientali diverse.

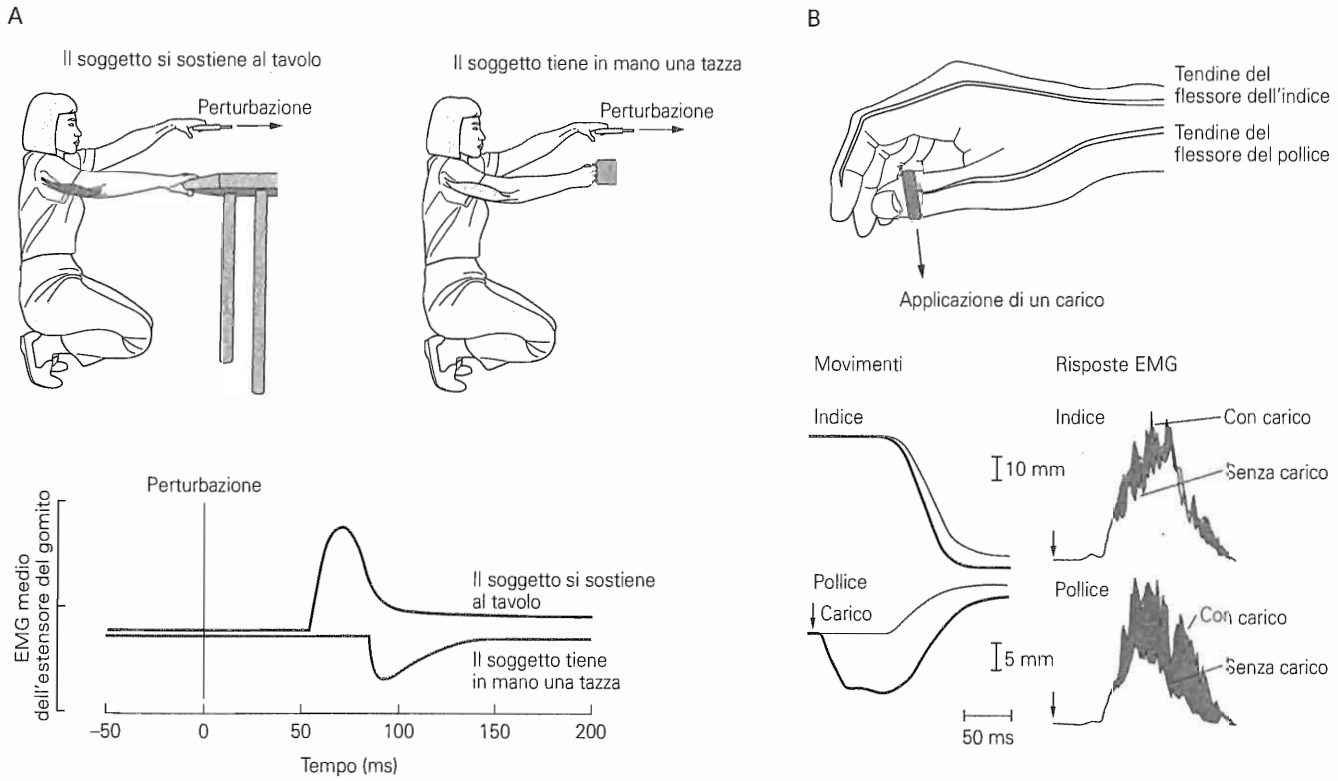


Figura 36.1 Le risposte riflesse sono spesso complesse e possono cambiare a seconda del compito motorio che si sta eseguendo.
A. La perturbazione di un braccio provoca la comparsa di una risposta riflessa eccitatoria a livello del muscolo estensore del gomito contralaterale quando l'arto contralaterale viene utilizzato per impedire che il corpo si sposti in avanti, ma questo stesso stimolo genera una risposta inibitoria a livello del medesimo muscolo (EMG ridotto) quando la mano contralaterale tiene una tazza piena di liquido. (Modificata, da Marsden e collaboratori, 1981.)
B. L'applicazione di un carico al pollice durante l'esecuzione di una sequenza di movimenti in cui un soggetto doveva toccare ritmicamente l'indice con il pollice provoca una risposta riflessa (area ombreggiata in grigio) sia nel muscolo che fa muovere l'indice che nel muscolo del pollice cui è stato applicato il carico. Il movimento aggiuntivo dell'indice fa sì che il movimento ritmico possa continuare ad essere eseguito in modo accurato. (Modificata, da Cole e collaboratori, 1984.)

In questo capitolo prenderemo in esame i principi che stanno alla base dell'organizzazione e delle funzioni dei riflessi. Gli stimoli sensitivi che evocano i riflessi spinali provengono dai recettori muscolari, articolari e cutanei e i circuiti che mediano le risposte motorie si trovano interamente all'interno del midollo spinale. I riflessi sono stati tradizionalmente definiti come movimenti automatici e stereotipati prodotti in risposta a stimoli applicati a recettori periferici. Questa definizione si basava fondamentalmente sulle prime osservazioni fatte studiando animali con lesioni del sistema nervoso centrale nei quali i riflessi venivano analizzati in condizioni standard.

Tuttavia, quando gli studiosi estesero le loro indagini sui riflessi, analizzandoli nel contesto dell'espressione delle normali forme di comportamento degli animali integri, la nostra concezione dei riflessi subì un cambiamento sostanziale. Sappiamo ora che in condizioni normali i riflessi possono essere modificati in modo tale da potersi adattare al compito motorio che si sta eseguendo. Questa flessibilità fa sì che i riflessi possano essere incorporati in modo coerente nei movimenti complessi iniziati da comandi che prendono origine nel sistema nervoso centrale.

I riflessi sono caratterizzati da grande adattabilità e controllano i movimenti in modo tale da orientarli verso uno scopo

Un buon esempio di adattabilità dei riflessi si può osservare quando i muscoli del polso di un arto vengono stirati mentre si sta inginocchiati o in posizione eretta. In queste condizioni si contraggono non solo i muscoli stirati, ma anche i muscoli degli altri arti per evitare di perdere l'equilibrio. È interessante rilevare che la risposta riflessa degli estensori del gomito dell'arto *contralaterale* dipende dal compito motorio che sta eseguendo l'arto i cui muscoli del polso vengono stirati. Se un arto viene utilizzato per stabilizzare il corpo (per esempio, afferrando il bordo di un tavolo), viene evocata un'ampia risposta eccitatoria nei muscoli estensori del gomito, che così si oppongono all'inclinazione in avanti del corpo. Se invece l'arto tiene un oggetto in equilibrio precario, come una tazza di tè, l'inibizione riflessa degli estensori del gomito impedisce che la tazza si muova (Figura 36.1A).

Un altro esempio di adattabilità dei riflessi è costituito dalla contrazione riflessa dei muscoli flessori dell'indice e del pollice in risposta allo stiramento dei muscoli del pollice. Se ci si oppone alla flessione del pollice mentre si

 ISBN 88-408-1256-3

sta cercando di toccare ritmicamente la punta del pollice con quella dell'indice, si genera una risposta riflessa di breve latenza dei muscoli flessori *sia* dell'indice *che* del pollice. La risposta riflessa del flessore dell'indice provoca un movimento di flessione più ampio per compensare la riduzione della flessione del pollice e in questo modo assicura l'esecuzione del compito che si intendeva portare a termine (Figura 36.1B). Se invece solo il pollice sta eseguendo movimenti ritmici, si osserva una risposta riflessa solo a livello del flessore del pollice.

Un terzo esempio che illustra l'adattabilità dei riflessi è costituito dal riflesso flessorio condizionato di retrazione. Mediante tecniche di condizionamento classico la risposta flessoria di retrazione può essere associata ad un tono acustico (Capitolo 62). A soggetti volontari viene chiesto di appoggiare su un elettrodo il dito indice della mano tenuta con il palmo rivolto verso il basso e poi viene applicato uno stimolo elettrico di bassa intensità associato al tono. Come ci si può logicamente attendere, subito dopo aver eseguito alcune prove in cui i due stimoli vengono presentati accoppiati, il tono diventa in grado di evocare, anche se applicato da solo, il riflesso di retrazione. In queste condizioni, che cosa è stato veramente condizionato, la contrazione di un particolare gruppo di muscoli o l'*atto* comportamentale che allontana il dito dallo stimolo nocivo? Si può rispondere a questa domanda chiedendo ai soggetti, dopo che si è instaurato il condizionamento, di rivolgere verso l'alto il palmo della mano in modo tale che l'elettrodo venga in contatto con la superficie dorsale dell'indice. In queste condizioni si osserva che la maggior parte dei soggetti, quando viene presentato il tono, retraggono il dito dall'elettrodo anche se quest'azione comporta la contrazione di muscoli antagonisti a quelli che i soggetti avevano precedentemente impiegato. Perciò, il riflesso condizionato in risposta al tono non riguarda soltanto la contrazione stereotipata di un gruppo di muscoli, ma costituisce anche una risposta comportamentale appropriata allo stimolo.

Gli esempi precedenti illustrano tre importanti principi. In primo luogo, le vie riflesse lungo le quali avviene la trasmissione dei segnali vengono selezionate in base al compito motorio che si sta eseguendo. Lo stato delle vie riflesse in rapporto al compito motorio da eseguire viene denominato *atteggiamento funzionale*. Il meccanismo attraverso il quale si forma l'atteggiamento funzionale nella maggior parte dei compiti motori è quasi del tutto sconosciuto (lo studio di questi meccanismi costituisce una dei più difficili e stimolanti campi in cui è attualmente coinvolta la ricerca sui sistemi motori). In secondo luogo, i segnali sensitivi provenienti da un'area periferica circoscritta producono risposte riflesse di numerosi muscoli, alcuni dei quali possono essere situati in sedi lontane dall'area stimolata. Queste risposte di più muscoli vengono coordinate in modo tale che venga raggiunto lo scopo che il movimento si prefigge. In terzo luogo, i centri sovraspinali svolgono un importante ruolo funzionale nella modulazione e nell'adattamento dei riflessi spinali, fino al punto di indurre movimenti di segno opposto qualora siano appropriati.

Al fine di analizzare le basi nervose dei riflessi e di capire in che modo essi vengano modificati in modo da adattarli ai particolari compiti che vengono eseguiti, occorre preliminarmente conoscere in modo esauriente l'organizzazione delle vie riflesse del midollo spinale. Il midollo spinale è un'importante sede di integrazione dei riflessi con i comandi centrali e molte caratteristiche qualitative dei riflessi si conservano anche quando il midollo spinale è stato sezionato.

I riflessi spinali generano contrazioni coordinate di gruppi muscolari

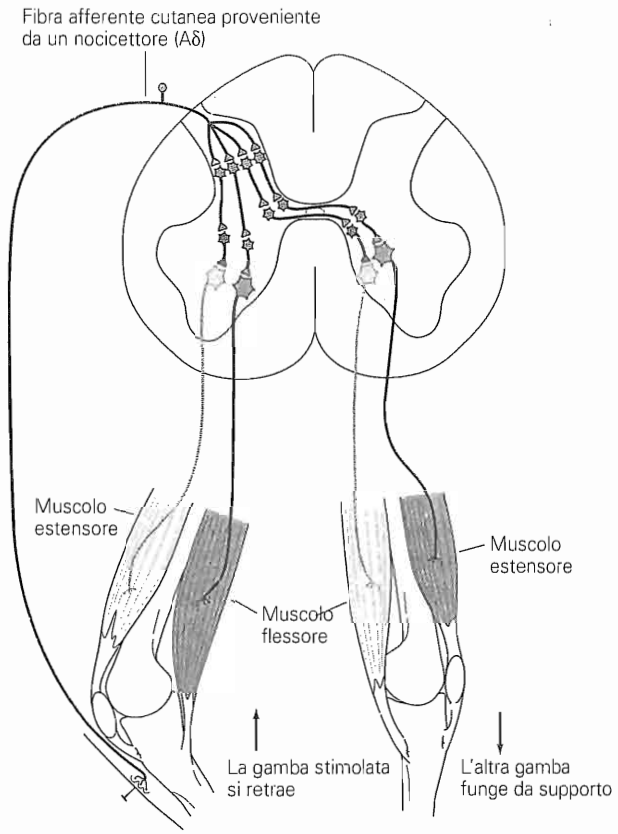
I riflessi di origine cutanea producono movimenti complessi che assolvono funzioni di natura protettiva e posturale

Un esempio familiare di riflesso spinale è il riflesso flessorio di retrazione, caratterizzato dalla rapida retrazione di un arto, generalmente eseguita contraendo simultaneamente tutti i muscoli flessori dell'arto stesso, in risposta ad uno stimolo dolorifico. Possiamo affermare che si tratta di un riflesso spinale perché esso persiste dopo una sezione completa del midollo spinale che isola i circuiti spinali dalle altre regioni del sistema nervoso centrale. Questo riflesso è di natura protettiva in quanto uno stimolo localizzato provoca la contrazione coordinata di parecchi muscoli che agiscono a livello di più articolazioni. Per il tramite di vie riflesse divergenti polisinaptiche i segnali destati dallo stimolo provocano l'eccitamento dei motoneuroni che innervano i muscoli flessori dell'arto stimolato e l'inibizione dei motoneuroni che innervano i muscoli estensori (Figura 36.2A).

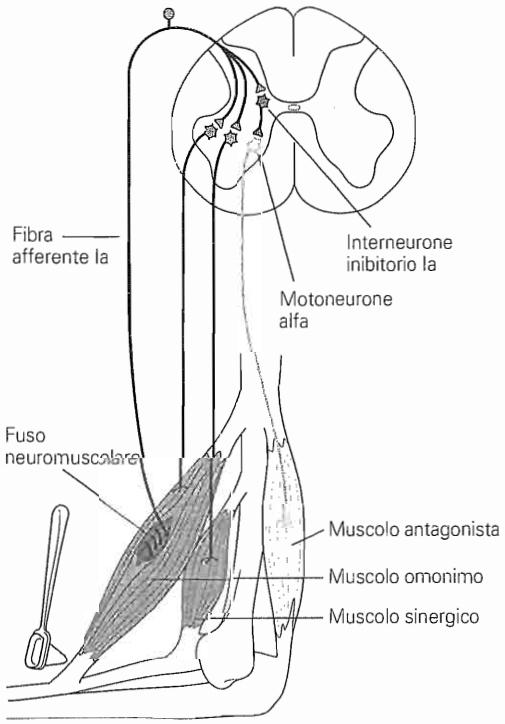
All'eccitamento di un gruppo di muscoli e alla contestuale inibizione dei loro antagonisti Sherrington diede il nome di *innervazione reciproca*. (Gli antagonisti di un muscolo sono quei muscoli che agiscono in direzione opposta a quella del muscolo stesso; per esempio, gli estensori del ginocchio sono antagonisti dei flessori del ginocchio.) L'innervazione reciproca costituisce un principio fondamentale dell'organizzazione dei sistemi motori e verrà presa in esame successivamente in questo stesso capitolo.

Insieme alla flessione dell'arto stimolato, il riflesso di retrazione può avere effetti opposti a livello dell'arto contralaterale, vale a dire eccitamento dei motoneuroni dei muscoli estensori ed inibizione di quelli dei muscoli flessori. Questo *riflesso di estensione crociata* aumenta il sostegno posturale durante la retrazione di un piede da uno stimolo dolorifico. La contrazione dei muscoli estensori della gamba del lato opposto controbilancia l'aumento del carico causato dal sollevamento della gamba stimolata. Perciò, il riflesso flessorio di retrazione costituisce, pur nella sua semplicità, un atto motorio completo.

A Riflesso flessorio ed estensorio crociato



B_1 Riflesso da stiramento



B_2

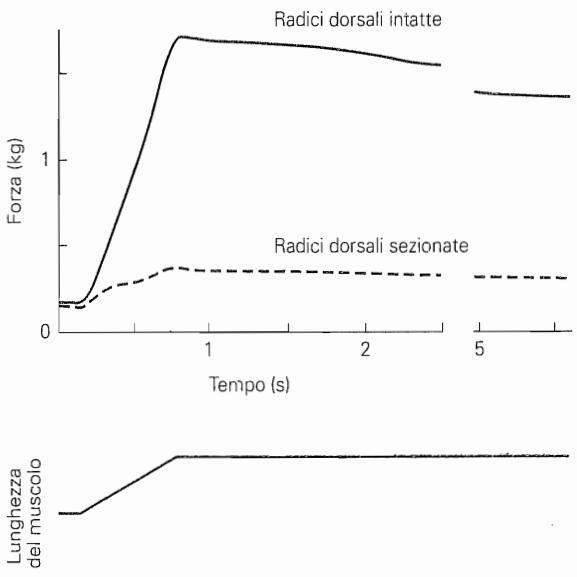


Figura 36.2 I riflessi spinali provocano la contrazione coordinata di numerosi muscoli degli arti.
A. I riflessi di flessione ed estensione crociata sono mediati da vie polisinaptiche del midollo spinale. Una via eccitatoria attiva i motoneuroni che innervano i muscoli flessori ipsilaterali, che fanno retrarre l'arto dagli stimoli nocivi. Nello stesso tempo, vengono eccitati anche i motoneuroni che innervano i muscoli estensori contralaterali in modo tale che possano fornire un supporto al corpo durante la retrazione dell'arto stimolato. Interneuroni inibitori fanno sì che i motoneuroni che innervano i muscoli antagonisti siano inattivi durante la risposta riflessa. (Modificata, da Schmidt, 1983.)
B. 1. I riflessi da stiramento sono mediati da vie monosinaptiche. Le fibre afferenti Ia provenienti dai fusi neuromuscolari stabiliscono connessioni eccitatorie con due gruppi di motoneuroni: i motoneuroni alfa che innervano lo stesso muscolo da cui prendono origine (omonimo) e i motoneuroni che innervano i muscoli sinergici. Queste fibre agiscono anche attraverso interneuroni inibitori, che inibiscono i motoneuroni che innervano i muscoli antagonisti. Quando un muscolo viene stirato, le fibre afferenti Ia aumentano la loro frequenza di scarica e, di conseguenza, provocano la contrazione del muscolo dal quale provengono e dei muscoli sinergici e il rilasciamento dei muscoli antagonisti. Perciò questo riflesso tende ad opporsi allo stiramento, esaltando le proprietà di molla del muscolo. 2. La natura riflessa delle contrazioni prodotte dallo stiramento del muscolo è dimostrata dal confronto fra l'ampia contrazione che si registra quando un muscolo estensore viene stirato e il modesto aumento di forza che si osserva stirando il muscolo stesso dopo la sezione delle fibre afferenti sensitive a livello delle radici dorsali. (Modificata, da Liddell e Sherrington, 1924.)

Anche se i riflessi flessori sono relativamente stereotipati nella loro forma, sia l'ampiezza del movimento che la forza sviluppata dalla contrazione muscolare dipendono dall'intensità dello stimolo (Capitolo 33). Il contatto con una stufa non troppo calda può provocare soltanto una retrazione moderatamente rapida del polso e del gomito, mentre il contatto con una stufa caldissima provoca costantemente una contrazione molto vivace dei muscoli flessori di tutte le articolazioni, che determina l'improvvisa retrazione di tutto l'arto. In generale, la durata del riflesso aumenta con l'aumentare dell'intensità dello stimolo e la contrazione prodotta da un riflesso flessorio persiste sempre anche

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 36.1

I fusi neuromuscolari

I fusi neuromuscolari sono piccoli recettori sensitivi provvisti di capsula, di forma allungata, situati nelle parti carnose dei muscoli. La loro funzione principale è quella di segnalare le variazioni di lunghezza del muscolo all'interno del quale si trovano. Le variazioni della lunghezza dei muscoli si accompagnano a modificazioni degli angoli delle articolazioni sulle quali essi agiscono. Di conseguenza, i fusi neuromuscolari possono essere utilizzati dal sistema nervoso centrale per rilevare le posizioni relative dei diversi segmenti corporei.

I fusi neuromuscolari presentano tre componenti principali: (1) un gruppo di fibre muscolari *intrafusali* specializzate, la cui regione centrale non è contrattile; (2) terminazioni di fibre sensitive mieliniche di grande diametro che raggiungono la regione centrale delle fibre muscolari intrafusali; e (3) terminazioni motorie mieliniche di piccolo diametro che innervano le regioni polari, contrattili, delle fibre intrafusali (Figura 36.3A). Quando le fibre muscolari intrafusali vengono stirate, quando cioè al fuso "viene applicato un carico", vengono stirate anche le terminazioni sensitive, che perciò aumentano la loro frequenza di scarica. Poiché i fusi neuromuscolari sono posti in parallelo con le fibre muscolari extrafusali, che costituiscono la massa principale del muscolo, quando viene modificata la lunghezza del muscolo, anche la lunghezza delle fibre muscolari intrafusali viene modificata. Di conseguenza, quando il muscolo viene stirato, aumenta l'attività delle terminazioni sensitive del fuso neuromuscolare. Al contrario, quando il muscolo si accorcia, il fuso neuromuscolare viene privato del carico e la sua attività diminuisce.

L'innervazione motoria delle fibre muscolari intrafusali proviene da motoneuroni di piccolo diametro, detti motoneuroni *gamma* per distinguerli dai motoneuroni *alfa*, che sono di grande diametro ed innervano le fibre muscolari extrafusali. La contrazione delle fibre muscolari intrafusali non fornisce alcun contributo allo sviluppo della forza contrattile del muscolo. L'attivazione dei motoneuroni gamma, invece, provoca l'accorciamento delle regioni polari delle fibre muscolari intrafusali, che, a loro volta, stirano la regione centrale non contrattile da entrambe le estremità e, di conseguenza, provocano un aumento della frequenza di scarica delle terminazioni sensitive o un aumento della probabilità che lo stiramento del muscolo attivi queste terminazioni. Perciò, i motoneuroni gamma fanno parte di un meccanismo di regolazione della sensibilità dei fusi neuromuscolari.

La struttura e le proprietà funzionali dei fusi neuromuscolari sono molto più complesse di quanto non appaia da questa semplice descrizione. Quando un muscolo viene stirato, nella sua variazione di lunghezza si distinguono due fasi: una fase dinamica, che è il periodo durante il quale la lunghezza del muscolo si modifica, ed una fase stazionaria, che è il periodo in cui la nuova lunghezza viene mantenuta. Le caratteristiche strutturali specifiche di ciascuna componente dei fusi neuromuscolari conferiscono alle terminazioni nervose del fuso la proprietà di rilevare separatamente gli eventi che caratterizzano le due fasi.

Si distinguono due tipi di fibre muscolari intrafusali: fibre a sacco di nuclei e fibre a catena di nuclei. Le fibre a sacco di nuclei, a loro volta, possono essere distinte in due gruppi: fibre dinamiche e fibre statiche. Un tipico fuso neuromuscolare è composto da 2-3 fibre a sacco di nuclei e da un numero variabile, intorno a 5, di fibre a catena di nuclei. Inoltre, le terminazioni sensitive sono di due tipi: un'unica terminazione primaria e un numero variabile (fino ad un massimo di 8) di terminazioni secondarie. La terminazione primaria (fibra Ia) si avvolge a spirale attorno alla regione centrale delle fibre muscolari intrafusali (Figura 36.3B). Le terminazioni secondarie (fibre di gruppo II) terminano nelle parti adiacenti della regione centrale delle fibre statiche a sacco di nuclei e a catena di nuclei. Anche i motoneuroni gamma possono esse suddivisi in due gruppi: motoneuroni gamma dinamici e statici. I motoneuroni gamma dinamici innervano le fibre a sacco di nuclei dinamiche, mentre i motoneuroni gamma statici innervano le fibre a sacco di nuclei statiche e le fibre a catena di nuclei.

Questa duplicità dell'organizzazione strutturale dei fusi neuromuscolari rispecchia la duplicità delle loro funzioni. La scarica statica o tonica delle terminazioni sensitive primarie e di quelle secondarie segnala la lunghezza del muscolo in condizioni stazionarie. Le terminazioni primarie, invece, sono altamente sensibili alla velocità dello stiramento e perciò forniscono informazioni sulla velocità del movimento. Poiché le terminazioni primarie sono particolarmente sensibili alle piccole variazioni di lunghezza, esse sono in grado di fornire rapidamente informazioni circa le variazioni inattese della lunghezza del muscolo, che possono essere utilizzate per generare rapide risposte correttive.

L'aumento dell'attività dei motoneuroni gamma *dinamici* aumenta la sensibilità delle terminazioni primarie, ma non ha alcuna influenza sulle terminazioni secondarie. L'aumento dell'attività dei motoneuroni gamma *statici* aumenta l'attività tonica sia delle terminazioni primarie che di quelle secondarie e può anche impedire che le terminazioni cessino di scaricare quando il muscolo non viene più stirato (Figura 36.3C). Perciò, il sistema nervoso centrale provvede a regolare in modo indipendente la sensibilità dinamica e statica delle fibre sensitive che innervano il fuso neuromuscolare.

quando è cessato lo stimolo. Perciò, i riflessi non sono solo semplici ripetizioni di uno schema motorio stereotipato, ma vengono modulati dalle proprietà dello stimolo.

A causa della somiglianza del riflesso flessorio di retrazione con una fase del passo, in passato il cammino è stato considerato come il risultato di una serie di riflessi flessori. È noto ora che la componente principale del sistema di controllo del cammino è costituita da un insieme di circuiti intrinseci spinali che non hanno bisogno di stimoli sensitivi per generare lo schema di base del cammino (v. Capitolo 37). Ciò nonostante, nei mammiferi i circuiti intrinseci spinali che controllano il cammino hanno parecchi interneuroni in comune con i circuiti che mediano i riflessi flessori.

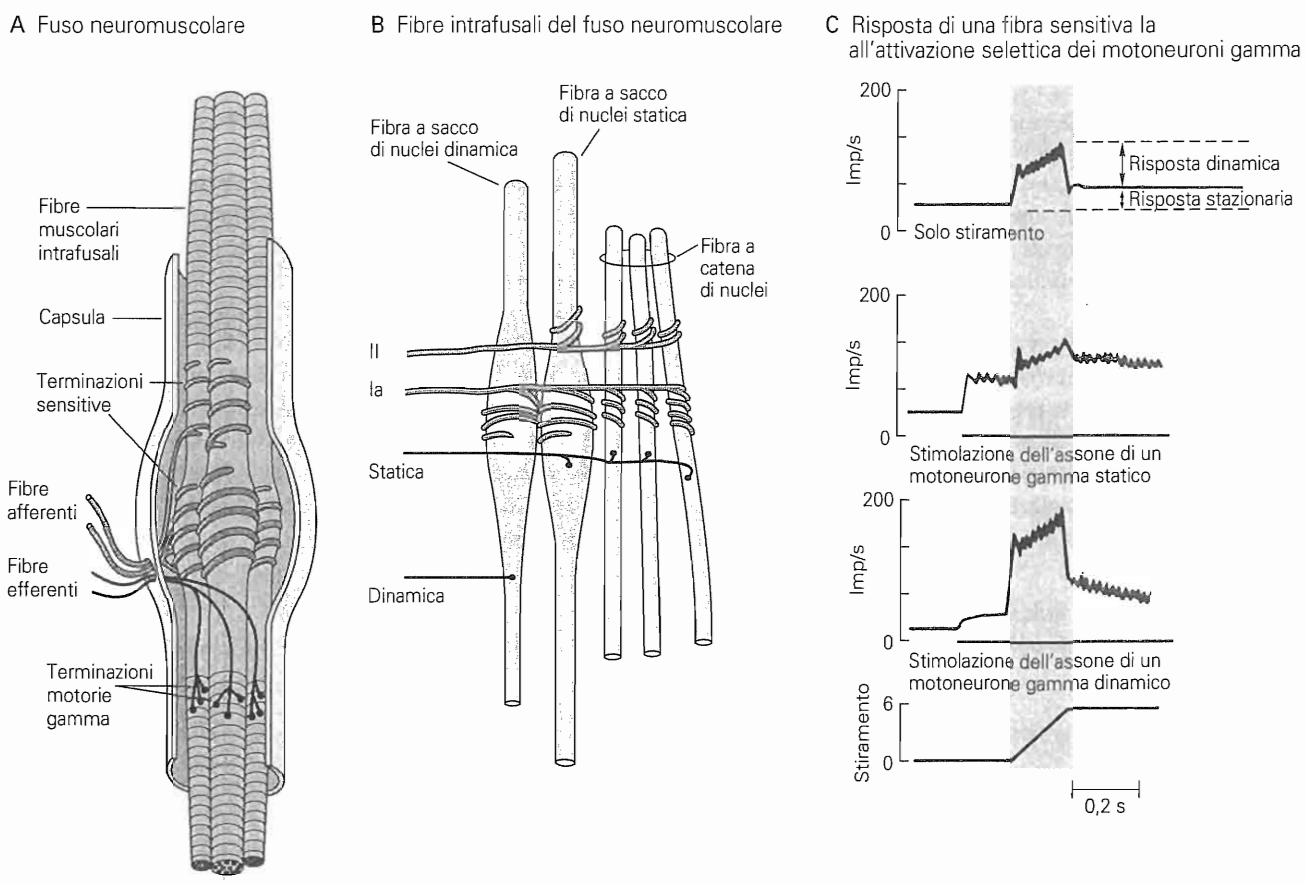


Figura 36.3

A. Le componenti principali del fuso neuromuscolare sono le fibre muscolari intrafusali, le terminazioni delle fibre sensitive e le terminazioni degli assoni dei motoneuroni. Le fibre intrafusali sono fibre muscolari specializzate. Le terminazioni delle fibre sensitive si avvolgono a spirale attorno alla regione centrale delle fibre intrafusali, che non è contrattile, e vengono attivate dallo stiramento delle fibre intrafusali stesse. I motoneuroni gamma innervano le regioni polari di queste fibre, che sono contrattili. La contrazione delle fibre intrafusali stira la regione centrale da entrambe le estremità e modifica la sensibilità delle terminazioni sensitive allo stiramento del muscolo. (Modificata, da Hulliger, 1984.)

B. Il fuso neuromuscolare contiene tre tipi di fibre intrafusali: fibre a sacco di nuclei dinamiche, fibre a sacco di nuclei statiche e fibre a catena di nuclei. Ogni fibra afferente la innerva tutte e tre i tipi di fibre intrafusali e costituisce una terminazione primaria. Le fibre afferenti di gruppo II innervano le fibre a catena di nuclei e quelle a sacco di nuclei statiche e costituiscono le terminazioni secondarie. Due tipi di motoneuroni innervano i diversi tipi di fibre intrafusali. I motoneuroni gamma dinamici innervano solo le fibre a sacco di nuclei dinamiche; mentre i motoneuroni gamma statici innervano le fibre a catena di nuclei e quelle a sacco di nuclei statiche. (Modificata, da Boyd, 1980.)

C. La stimolazione selettiva dei due tipi di motoneuroni gamma ha effetti diversi sull'attività delle terminazioni sensitive primarie del fuso neuromuscolare (fibre Ia). Quando i motoneuroni gamma non vengono stimolati, stirando il muscolo la fibra la presenta una debole risposta durante la fase dinamica dello stiramento ed un modesto aumento della scarica durante la fase stazionaria. Quando viene stimolato un motoneurone gamma statico, si ha un aumento della risposta della fibra Ia durante la fase stazionaria, mentre la risposta durante la fase dinamica risulta diminuita. Quando viene stimolato un motoneurone gamma dinamico, si ha un marcato aumento della risposta della fibra Ia durante la fase dinamica, mentre durante la fase stazionaria la risposta ritorna gradualmente al livello originario. (Modificata, da Brown e Matthews, 1966.)

Il riflesso da stiramento si oppone all'allungamento del muscolo

Probabilmente il riflesso più importante, e senza alcun dubbio il più studiato, è il *riflesso da stiramento*, che consiste nella contrazione di un muscolo provocata dal suo allungamento. Originariamente i riflessi da stiramento furono considerati risposte intrinseche dei muscoli. Tuttavia, intorno alla fine del diciannovesimo secolo Sherrington dimostrò che essi potevano essere aboliti sezionando le radici dorsali o quelle ventrali, documentando così che per la loro estrinsecazione sono necessari segnali sensitivi ritrasmessi dal muscolo al midollo spinale ed una via che convogli i segnali nervosi, dal midollo spinale ai mu-

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 36.2

Attivazione selettiva delle fibre sensitive del muscolo

Le fibre sensitive vengono classificate in base al diametro. Le fibre di maggiore diametro conducono i potenziali d'azione più rapidamente. Poiché ogni classe di recettori dà origine a fibre con diametri che variano di poco, la classificazione in base al diametro permette di distinguere, entro certi limiti, le fibre che prendono origine da gruppi diversi di recettori sensitivi. I principali gruppi di fibre sensitive provenienti dal muscolo sono elencati nella Tabella 36.1 (v. il Capitolo 24 per quanto riguarda la classificazione delle fibre sensitive della cute e delle articolazioni).

L'organizzazione delle vie riflesse del midollo spinale è stata studiata principalmente mediante la stimolazione elettrica delle fibre sensitive e la registrazione delle risposte evocate a livello di classi diverse di neuroni spinali. Questo metodo di attivazione delle fibre sensitive presenta alcuni vantaggi rispetto a quello della stimolazione naturale. Infatti, è possibile stabilire accuratamente il tempo di attivazione delle afferenze periferiche, graduando l'intensità degli stimoli elettrici; è possibile analizzare le risposte centrali evocate dalle diverse classi di fibre sensitive; infine, è possibile attivare in modo selettivo alcune classi di recettori (possibilità che è invece preclusa con la stimolazione naturale).

L'intensità degli stimoli elettrici necessaria per attivare una fibra sensitiva viene espressa in funzione dell'intensità necessaria per attivare le fibre afferenti di maggiore diametro, in quanto queste fibre sono quelle che hanno la soglia più bassa. Le fibre di gruppo I vengono generalmente attivate con stimoli che sono da una a due volte più elevati dello stimolo soglia per le fibre di maggiore diametro (le fibre Ia hanno, in media, una soglia leggermente più bassa di quella delle fibre Ib). La maggior parte delle fibre di gruppo II viene attivata da stimoli 2-5 volte superiori allo stimolo soglia, mentre le piccole fibre di gruppo III e IV vengono attivate da stimoli 10-50 volte più intensi dello stimolo soglia.

Tabella 36.1 Classificazione delle fibre sensitive del muscolo

Tipo	Recettori	Fibre	Sensibili a
Ia	Terminazioni primarie del fuso neuromuscolare	12-20 μm, mieliniche	Lunghezza e velocità di variazione della lunghezza del muscolo
Ib	Organi tendinei del Golgi	12-20 μm, mieliniche	Tensione del muscolo
II	Terminazioni secondarie del fuso neuromuscolare	6-12 μm, mieliniche	Lunghezza del muscolo (modesta sensibilità alla velocità di allungamento)
II	Terminazioni non fusali	6-12 μm, mieliniche	Pressione profonda
III	Terminazioni nervose libere	2-6 μm, mieliniche	Dolore, stimoli chimici e termici (importanti per la risposta fisiologica all'esercizio fisico)
IV	Terminazioni nervose libere	0,5-2 μm, amieliniche	Dolore, stimoli chimici e termici

scoli. Sappiamo ora che il recettore che rileva le variazioni di lunghezza del muscolo è il fuso neuromuscolare (v. Scheda 36.1) e che le fibre afferenti provenienti da questo recettore stabiliscono connessioni eccitatorie dirette con i motoneuroni (Figura 36.2B).

Nel corso delle sue ricerche sui riflessi, Sherrington sviluppò un utilissimo modello sperimentale per studiare i circuiti spinali. Egli eseguì i suoi esperimenti su gatti il cui tronco dell'encefalo era stato sezionato a livello del mesencefalo, fra il collicolo superiore e il collicolo inferiore, e diede a questo preparato il nome di *preparato decerebrato*. Con questo intervento Sherrington disconnetteva le rimanenti parti del sistema nervoso centrale dal midollo spinale e quindi bloccava le sensazioni dolorifiche ed interrompeva le vie attraverso le quali i centri cerebrali superiori potevano modulare i riflessi spinali.

Quando Sherrington cercava di flettere passivamente l'arto posteriore di un gatto decerebrato, che l'animale teneva rigidamente esteso, osservava un aumento della contrazione dei muscoli che venivano stirati (Figura 36.2B$_2$). A questa risposta egli diede il nome di riflesso da stiramento. Sherrington scoprì che lo stiramento di un muscolo provoca anche il rilasciamento dei muscoli antagonisti e pertanto arrivò alla conclusione che lo stimolo costituito dallo stiramento di un muscolo provoca l'eccitamento di alcuni motoneuroni e l'inibizione di altri (innervazione reciproca).

Gli animali decerebrati presentano riflessi spinali stereotipati, che sono generalmente anche più intensi che di norma, e perciò si prestano più facilmente allo studio dei fattori che controllano l'espressione dei riflessi. Questi animali presentano anche un considerevole aumento del tono dei muscoli estensori, che a volte è sufficientemente intenso da sorreggere il peso dell'animale in posizione eretta. Il tono muscolare è aumentato perché, quando viene a mancare il controllo dei centri cerebrali superiori, le vie discendenti del tronco dell'encefalo esercitano una potente azione facilitatoria sui circuiti neuronali implicati nei riflessi da stiramento dei muscoli estensori.

Negli animali integri i riflessi spinali sono meno vivaci e molto più variabili, per quanto riguarda la loro intensità, dei riflessi che si osservano negli animali decerebrati perché è presente un equilibrio fra segnali facilitatori ed inibitori. Le vie discendenti provenienti dalla corteccia cerebrale e da altri centri cerebrali superiori modulano continuamente l'intensità dei riflessi da stiramento.

Reti neuronali del midollo spinale contribuiscono all'integrazione delle risposte riflesse orientandole verso scopi specifici

Il riflesso da stiramento è mediato da una via monosinaptica

Il circuito neuronale responsabile del riflesso da stiramento è stato una delle prime vie riflesse ad essere stata studiata in modo approfondito (v. Capitolo 4). Il meccanismo fisiologico di base di questo riflesso è stato scoperto misurando la latenza della risposta evocata, registrata a livello delle radici ventrali dopo stimolazione elettrica delle radici dorsali. Quando vengono attivate selettivamente le fibre afferenti di grande diametro Ia, la latenza della risposta riflessa ritrasmessa attraverso il midollo spinale è inferiore a 1 ms. (La classificazione delle fibre sensitive provenienti dal muscolo è riportata nella Scheda 36.2.) Poiché il ritardo nella trasmissione dei segnali a livello di una sinapsi è compreso fra 0,5 e 0,9 ms, ne deriva che le fibre Ia stabiliscono connessioni dirette con i motoneuroni alfa e quindi contribuiscono a generare una *via monosinaptica* (Figura 36.4).

Le fibre Ia provenienti da un muscolo eccitano non solo i motoneuroni che innervano quel muscolo (*connessioni omonime*), ma anche i motoneuroni che innervano i muscoli che hanno azioni meccaniche simili (*connessioni eteronime*). Le caratteristiche delle connessioni che le fibre Ia stabiliscono con i motoneuroni possono essere analizzate direttamente utilizzando tecniche di registrazione intracellulare. Mediante queste tecniche è stato anche dimostrato che i motoneuroni alfa che innervano i muscoli antagonisti ricevono segnali inibitori dalle fibre Ia per il tramite di una specifica classe di interneuroni inibitori detti *interneuroni inibitori Ia*. Questa via inibitoria disinaptica è il substrato dell'innervazione reciproca: quando un muscolo viene stirato, l'antagonista si rilascia.

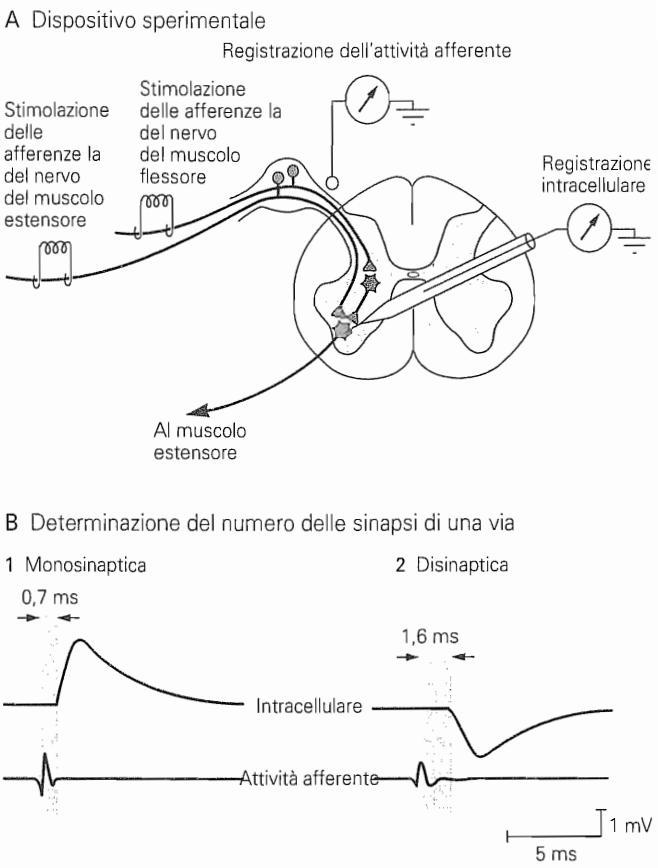


Figura 36.4 La tecnica di registrazione intracellulare può essere utilizzata per determinare il numero di sinapsi presenti in una via riflessa.
A. Un elettrodo di registrazione intracellulare viene inserito all'interno del soma di un motoneurone del midollo spinale che innerva un muscolo estensore. Vengono stimolate le fibre afferenti (fibre Ia) dei nervi per i muscoli flessore ed estensore e la scarica così prodotta viene registrata a livello della radice dorsale.
B. 1. Quando vengono stimolate le fibre Ia del nervo per il muscolo estensore, la latenza fra la risposta registrata dalla via afferente e il potenziale postsinaptico eccitatorio del motoneurone è di 0,7 ms. Poiché questa latenza è approssimativamente uguale al tempo di trasmissione di una sinapsi, se ne può inferire che la via eccitatoria del riflesso da stiramento è monosinaptica.
2. Quando vengono stimolate le fibre Ia del nervo di un muscolo flessore, che ha azione antagonista, la latenza fra la risposta registrata dalla via afferente ed il potenziale postsinaptico inibitorio del motoneurone è di 1,6 ms. Poiché questa latenza è approssimativamente il doppio del tempo di ritrasmissione del segnale attraverso una sinapsi, se ne può inferire che l'azione inibitoria della via del riflesso da stiramento è disinaptica.

I muscoli che agiscono su un'articolazione vengono coordinati da interneuroni inibitori

L'innervazione reciproca è utile non solo nei riflessi da stiramento ma anche nei movimenti volontari. Il rilasciamento del muscolo antagonista nel corso dell'esecuzione dei movimenti ne aumenta la velocità e l'efficienza perché i muscoli che agiscono come fattori primari del movimento non debbono compiere lavoro per fronteggiare l'opposizione di altri muscoli. Gli interneuroni inibitori Ia che sono implicati nel riflesso da stiramento vengono utilizzati anche per coordinare le contrazioni muscolari nel corso dell'esecuzione dei movimenti volontari. Questi interneuroni ricevono segnali da collaterali degli assoni discendenti dei neuroni della corteccia motrice che stabiliscono connessioni eccitatorie dirette con i motoneuroni spinali (Figura 36.5A). Questa caratteristica organizzativa semplifica il controllo dei movimenti volontari perché i centri superiori non hanno bisogno di mandare comandi distinti ai muscoli che esercitano azioni opposte.

L'innervazione reciproca dei muscoli che si oppongono a un movimento non costituisce l'unica modalità utile di coordinazione conosciuta. A volte risulta vantaggioso

 ISBN 88-408-1256-3

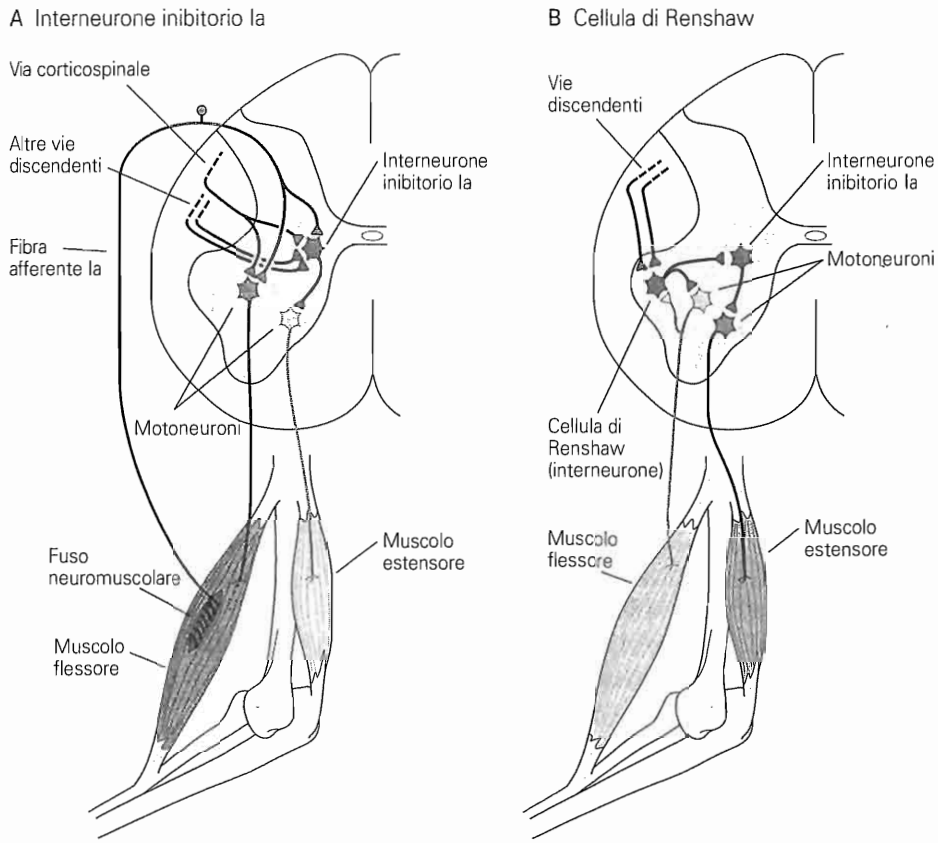


Figura 36.5 Gli interneuroni inibitori svolgono particolari ruoli funzionali nel coordinamento delle azioni riflesse.
A. L'interneurone inibitorio Ia permette ai centri superiori di coordinare i muscoli che esercitano azioni meccaniche opposte su un'articolazione attraverso un singolo comando. Questo interneurone media l'innervazione reciproca dei circuiti del riflesso da stiramento. Inoltre, esso riceve afferenze dagli assoni del tratto corticospinale, per cui un segnale discendente che attiva un gruppo di muscoli provoca automaticamente il rilasciamento dei muscoli antagonisti. Altre vie discendenti stabiliscono connessioni eccitatorie ed inibitorie con questi interneuroni.
Quando il rapporto fra i segnali d'ingresso si sposta a favore dell'inibizione dell'interneurone inibitorio Ia, l'inibizione reciproca diminuisce e si ha la co-contrazione di muscoli che hanno azioni meccaniche opposte.
B. Le cellule di Renshaw esercitano un'azione inibitoria di tipo ricorrente sui motoneuroni. Questi interneuroni spinali vengono eccitati da collaterali dell'assone dei motoneuroni ed inibiscono gli stessi motoneuroni da cui prendono origine. Questo sistema a feed-back negativo regola l'eccitabilità dei motoneuroni e stabilizza la loro frequenza di scarica.
Le cellule di Renshaw inviano collaterali anche ai motoneuroni che innervano i muscoli sinergici (non riprodotti nella figura) e agli interneuroni inibitori Ia. Quindi, i segnali discendenti che modulano l'eccitabilità delle cellule di Renshaw regolano l'eccitabilità di tutti i motoneuroni che controllano i muscoli che agiscono su un'articolazione.

contrarre contemporaneamente sia i muscoli che agiscono come fattori primari del movimento che quelli antagonisti. Questa *co-contrazione* provoca un aumento della rigidezza dell'articolazione e svolge un utile ruolo funzionale quando occorre eseguire un movimento con precisione e bisogna stabilizzare l'articolazione. Un esempio di questa condizione è costituito dalla co-contrazione dei muscoli flessori ed estensori del gomito immediatamente prima di afferrare al volo una palla. Gli interneuroni inibitori Ia ricevono sia segnali eccitatori che inibitori da tutte le principali vie discendenti (Figura 36.5A). Modificando il rapporto fra i segnali eccitatori ed inibitori che raggiungono questi interneuroni, i centri sovraspinali possono ridurre l'inibizione reciproca e determinare una co-contrazione, controllando il grado relativo di rigidezza dell'articolazione in modo tale che esso sia adeguato alle esigenze dell'atto motorio.

L'attività dei motoneuroni spinali viene controllata anche da un'altra importante classe di interneuroni inibitori, le *cellule di Renshaw* (Figura 36.5B). Queste cellule vengono eccitate da collaterali degli assoni dei motoneuroni e stabiliscono connessioni sinaptiche inibitorie con diverse popolazioni di motoneuroni, compresi i motoneuroni che le eccitano, e con gli interneuroni inibitori Ia. Le connessioni inibitorie delle cellule di Renshaw con i motoneuroni formano un sistema a feed-back negativo che può contribuire a stabilizzare la frequenza di scarica dei motoneuroni stessi, mentre le connessioni con gli interneuroni inibitori Ia regolano il grado di inibizione reciproca dei motoneuroni dei muscoli antagonisti. Inoltre, le cellule di Renshaw ricevono un notevole segnale sinaptico dalle vie discendenti e distribuiscono le loro azioni inibitorie a gruppi di motoneuroni e di interneuroni inibitori Ia a seconda del compito motorio che debbono compiere. È probabile perciò che queste cellule contribuiscano a regolare le modalità della trasmissione dei segnali selezionando le diverse vie che comprendono interneuroni inibitori Ia in funzione dei movimenti che debbono essere eseguiti.

Scheda 36.3

Gli organi tendinei del Golgi

L'organo tendineo del Golgi è un recettore sensitivo situato in corrispondenza della giunzione delle fibre muscolari con il tendine ed è perciò disposto in serie con le fibre muscolari scheletriche. È una formazione sottile, provvista di capsula, lunga circa 1 mm e larga circa 0,1 mm. Ogni organo tendineo è innervato da una sola fibra (di gruppo Ib), che, dopo aver attraversato la capsula, perde il rivestimento mielinico ed emette numerosi rami terminali che si intrecciano con i fascetti delle fibre collagene. Quando l'organo tendineo viene sottoposto a tensione, le fibre collagene vengono stirate ed il loro stiramento provoca la compressione delle terminazioni nervose, che così vengono eccitate (Figura 36.6A). Poiché le terminazioni nervose sono intrecciate con le fibre collagene, anche stiramenti molto piccoli dell'organo tendineo possono deformare le terminazioni nervose.

Mentre il fuso neuromuscolare è particolarmente sensibile alla variazione di lunghezza del muscolo, l'organo tendineo è particolarmente sensibile alla variazione di tensione del muscolo. Uno stimolo particolarmente efficace per l'attivazione dell'organo tendineo è la contrazione delle fibre muscolari connesse con il fascio di fibre collagene che contiene il recettore, che viene quindi facilmente attivato nel corso dei movimenti. Ciò è stato dimostrato con la registrazione dell'attività di singole fibre Ib nel corso dell'esecuzione di movimenti volontari dell'indice e nel corso di movimenti locomotori naturali nel Gatto.

Ricerche condotte in condizioni sperimentali controllate hanno dimostrato che il livello medio dell'attività di un gruppo di organi tendinei del Golgi di un muscolo è funzione della forza complessiva sviluppata dal muscolo nel corso della sua contrazione (Figura 36.6B). La stretta correlazione esistente fra frequenza di scarica e forza suffraga l'ipotesi che l'organo tendineo del Golgi codifichi in maniera continua la forza del muscolo nel corso della sua contrazione.

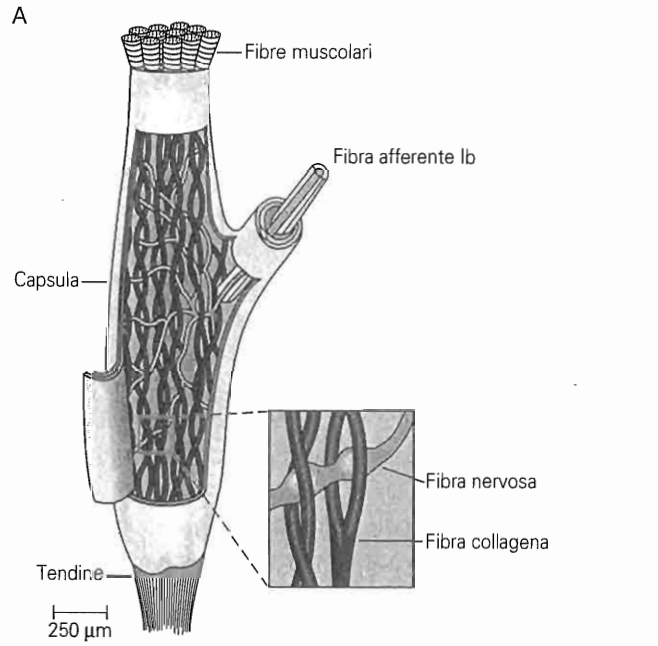


Figura 36.6A Quando l'organo tendineo viene stirato (generalmente per contrazione del muscolo), le fibre afferenti vengono compresse dalle fibre collagene (v. l'inserto) ed aumentano la loro frequenza di scarica. (Modificata, da Schmidt, 1983; inserto, modificato, da Swett e Schoultz, 1975.)

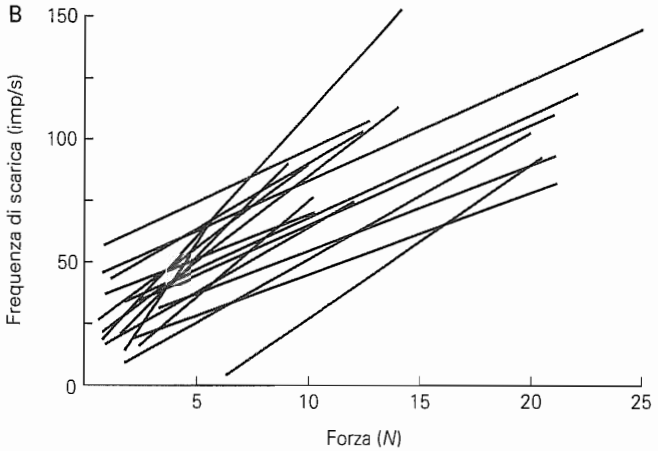


Figura 36.6B La frequenza di scarica di una popolazione di organi tendinei del Golgi codifica la forza del muscolo. Rette di regressione lineare che documentano la relazione che intercorre fra la frequenza di scarica di un gruppo di organi tendinei del Golgi del muscolo soleo del Gatto e forza sviluppata dal muscolo stesso. (Modificata, da Crago e collaboratori, 1982.)

L'organizzazione di tipo divergente delle vie riflesse permette l'amplificazione dei segnali d'ingresso e la coordinazione della contrazione di gruppi di muscoli

In tutte le vie riflesse del midollo spinale i neuroni afferenti stabiliscono connessioni divergenti con un gran numero di neuroni bersaglio attraverso varie ramificazioni della branca centrale del loro assone. Il riflesso flessorio di retrazione, per esempio, è mediato da un'ampia serie di connessioni divergenti a livello del midollo spinale. La stimolazione di un piccolo numero di fibre afferenti sensitive provenienti da un'area cutanea circoscritta è sufficiente per provocare la contrazione di un gran numero di muscoli che controllano articolazioni diverse e per produrre, di conseguenza, una risposta motoria coordinata.

Lorne Mendell e Elwood Henneman utilizzarono tecniche informatiche per mettere in risalto i segnali nervosi mediante analisi computerizzata per determinare in quale misura i potenziali d'azione di una fibra afferente Ia si distribuiscano ai motoneuroni spinali. Analizzando i motoneuroni del gastrocnemio mediale del Gatto, questi Autori trovarono che ogni fibra Ia stabilisce connessioni

 ISBN 88-408-1256-3

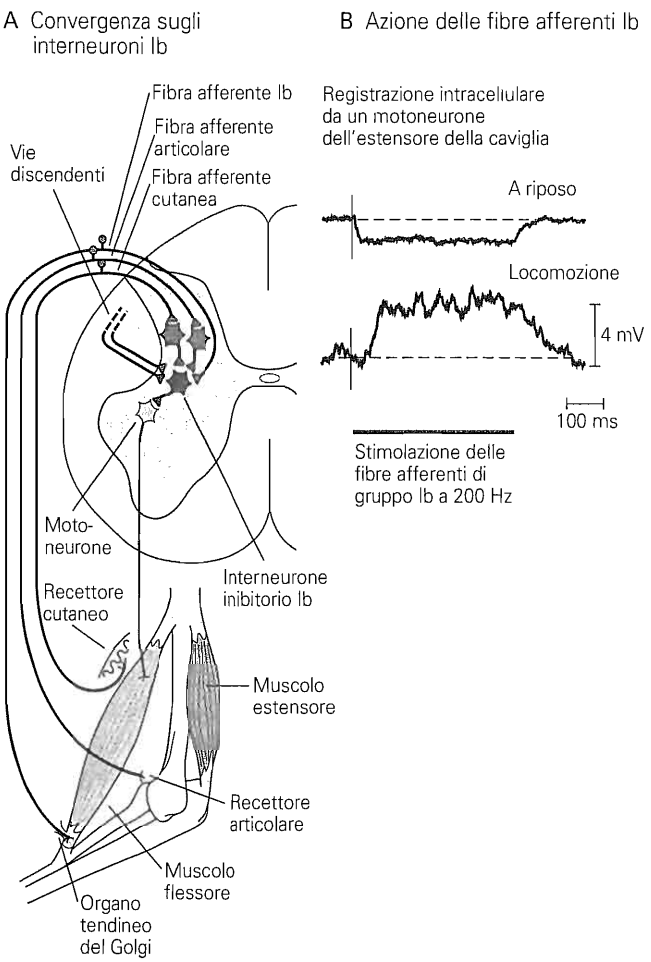


Figura 36.7 L'azione riflessa delle fibre afferenti Ib provenienti dagli organi tendinei del Golgi viene modulata da molteplici afferenze dirette agli interneuroni inibitori Ib e dipende dallo stato comportamentale dell'animale.
A. Gli interneuroni inibitori Ib ricevono afferenze convergenti dagli organi tendinei, dai fusi neuromuscolari (non riportate in figura), dai recettori articolari e cutanei e da vie discendenti.
B. Quando un animale è a riposo (non compie alcun movimento), la stimolazione delle fibre afferenti Ib del muscolo estensore (plantare) della caviglia *inibisce* i motoneuroni dell'estensore della caviglia per il tramite degli interneuroni inibitori Ib, come dimostra la registrazione intracellulare dal motoneurone (tracciato superiore). Durante la locomozione lo stesso stimolo *eccita* i motoneuroni attraverso vie polisinaptiche eccitatorie (tracciato in basso).

eccitatorie con tutti i motoneuroni del muscolo omonimo. Quest'ampia divergenza amplifica in maniera assai efficace gli effetti dei segnali delle singole fibre Ia, provocando un'intensa attivazione del muscolo da cui queste fibre prendono origine (*eccitazione autogena*).

Le fibre di gruppo Ia forniscono afferenze eccitatorie a molti motoneuroni che innervano i muscoli sinergici (fino al 60% dei motoneuroni nel caso di alcuni muscoli sinergici). Queste connessioni, sebbene siano diffuse, non sono altrettanto efficaci come quelle destinate ai motoneuroni del muscolo omonimo. La loro potenza varia in modo complesso da muscolo a muscolo in base al grado di somiglianza delle azioni meccaniche effettuate dai muscoli sinergici. Avevamo visto precedentemente che, nel controllo dei movimenti volontari, le vie discendenti utilizzano l'inibizione reciproca dei muscoli antagonisti del riflesso da stiramento. Un meccanismo simile è stato dimostrato anche per i muscoli sinergici. Pertanto, le vie del riflesso da stiramento forniscono il substrato del principale meccanismo mediante il quale le contrazioni di muscoli diversi possono essere combinate insieme per l'esecuzione di azioni motorie sia volontarie che riflesse.

La convergenza di segnali d'ingresso diversi sugli interneuroni aumenta la flessibilità delle risposte riflesse

Finora abbiamo considerato le vie riflesse come se ciascuna di esse fosse specializzata nella trasmissione di informazioni provenienti da un solo tipo di fibra sensitiva. Invece, sugli interneuroni del midollo spinale converge un'enorme quantità di informazioni provenienti da fonti diverse. Gli *interneuroni inibitori Ib* sono uno dei gruppi di interneuroni studiati in modo più approfondito che ricevono segnali eccitatori convergenti. Questi interneuroni ricevono le afferenze più rilevanti dagli organi tendinei del Golgi, che sono recettori che rilevano la tensione del muscolo (Scheda 36.3).

La stimolazione delle fibre afferenti dagli organi tendinei del Golgi provoca l'inibizione disinaptica o trisinaptica dei motoneuroni del muscolo omonimo (*inibizione autogena*). L'azione in cui sono implicate le fibre Ib è complessa in quanto gli interneuroni che la mediano ricevono anche afferenze da fibre Ia dei fusi neuromuscolari, da fibre afferenti a bassa soglia provenienti dai recettori cutanei, da fibre afferenti provenienti dalle articolazioni, nonché afferenze sia eccitatorie che inibitorie provenienti da varie vie discendenti (Figura 36.7A). Inoltre, le fibre Ib stabiliscono connessioni diffuse con i motoneuroni che innervano muscoli che agiscono a livello di articolazioni diverse. Si ritiene pertanto che le connessioni spinali stabilite dalle fibre afferenti provenienti dagli organi tendinei del Golgi facciano parte di una rete riflessa spinale che regola i movimenti di tutto l'arto.

Inizialmente agli organi tendinei del Golgi fu attribuita una funzione protettiva, quella di evitare l'insorgenza di lesioni muscolari, perché si pensava che venissero attivati solo quando venivano sviluppate tensioni troppo elevate. Invece, sappiamo ora che questi recettori segnalano anche modeste variazioni della tensione del muscolo e quindi forniscono al sistema nervoso centrale anche informazioni circa il suo stato di contrazione. La convergenza di afferenze provenienti dagli organi tendinei, da recettori cutanei e da recettori articolari su interneuroni che inibiscono i motoneuroni può permettere al midollo spinale di operare un accurato controllo della tensione del muscolo nel corso di particolari attività motorie, come quella di afferrare un oggetto delicato. L'azione combinata dei segnali provenienti da questi recettori eccita gli interneuroni inibitori Ib quando l'arto viene in contatto con l'oggetto e così riduce il livello di contrazio-

ne del muscolo in modo tale che possa essere effettuata una presa adeguata di un oggetto delicato.

I comandi motori generati dal sistema nervoso centrale possono modificare la trasmissione dei segnali lungo le vie riflesse spinali

Sia l'intensità che il segno della trasmissione sinaptica a livello delle vie riflesse spinali possono essere modificati nel corso dell'esecuzione di atti comportamentali. Un esempio interessante di questa proprietà è fornito dal cambiamento del segno delle risposte evocate dalla stimolazione di fibre del gruppo Ib nel corso del cammino. Come abbiamo visto in precedenza, le fibre afferenti Ib provenienti dai muscoli estensori esercitano un'azione inibitoria sui motoneuroni dei muscoli estensori anche in assenza di qualsiasi attività locomotoria. Tuttavia, durante la locomozione le stesse fibre Ib producono un'azione eccitatoria sui motoneuroni dei muscoli estensori mentre la trasmissione nella via disinaptica inibitoria Ib viene depressa (Figura 36.7B). Questo fenomeno è stato denominato *inversione del riflesso mediata dallo stato funzionale.* Un altro esempio è costituito dalla progressiva diminuzione dell'intensità della risposta del riflesso da stiramento dei muscoli estensori che si osserva in un uomo quando da fermo, in posizione eretta, passa al cammino e poi alla corsa. In entrambi questi esempi segnali discendenti associati ai comandi motori centrali per il cammino modificano le proprietà di ritrasmissione delle vie riflesse spinali.

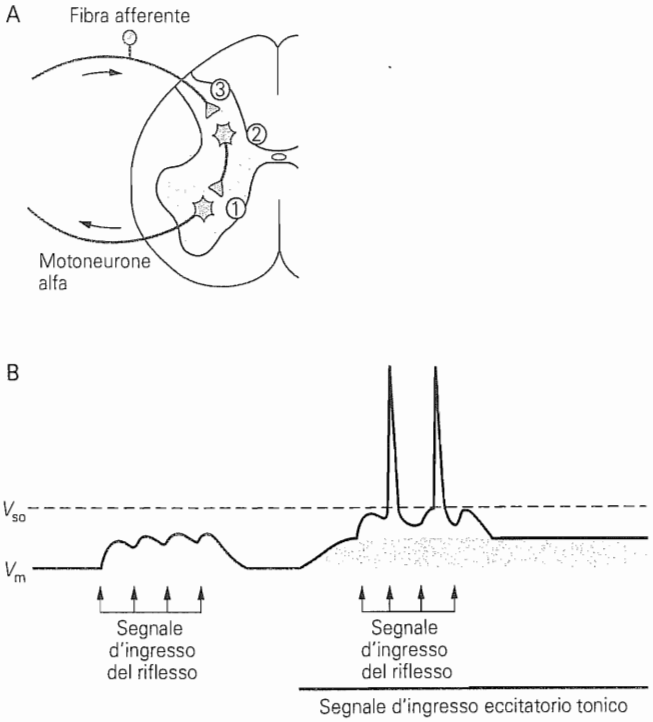


Figura 36.8 L'intensità di un riflesso spinale può essere modulata da variazioni della trasmissione dei segnali nella via del riflesso.
A. La trasmissione dei segnali in una via riflessa può essere modificata a livello di tre sedi: (1) i motoneuroni alfa, (2) gli interneuroni di vie polisinaptiche e (3) le terminazioni delle fibre afferenti. La liberazione del neurotrasmettitore da parte delle fibre afferenti primarie viene regolata dall'inibizione presinaptica (v. Capitolo 13).
B. Un aumento dei segnali eccitatori tonici mantiene depolarizzato il neurone (ombreggiato) mettendo altri segnali afferenti, che altrimenti sarebbero inefficaci, nella condizione di poter innescare l'insorgenza di potenziali d'azione nel neurone stesso (V_{so} = potenziale soglia; V_m = potenziale di membrana).

L'intensità dei riflessi spinali è regolata da meccanismi tonici e dinamici

In precedenza avevamo rilevato che l'intensità di un riflesso può variare anche quando lo stimolo sensitivo rimane costante. La variabilità dell'intensità della risposta riflessa dipende dalla flessibilità della trasmissione sinaptica delle vie riflesse. Nel midollo spinale esistono tre sedi a livello delle quali può essere modulata l'intensità di un riflesso spinale: i motoneuroni alfa, gli interneuroni di tutti i circuiti riflessi ad eccezione di quelli che hanno connessioni monosinaptiche con le fibre afferenti di gruppo Ia e le terminazioni presinaptiche delle fibre afferenti (Figura 36.8A).

Neuroni dei centri superiori del sistema nervoso centrale che hanno proiezioni discendenti e neuroni di altre regioni del midollo spinale stabiliscono connessioni sinaptiche a livello di queste sedi e perciò possono regolare l'intensità dei riflessi modificando il livello dell'attività di fondo (tonica) di ciascuna di queste sedi. Per esempio, un aumento del livello di eccitamento tonico dei motoneuroni alfa provoca una modificazione del potenziale di membrana di queste cellule in direzione della loro soglia di scarica e, di conseguenza, anche un segnale riflesso di modesta intensità può attivare più facilmente questi neuroni (Figura 36.8B).

Oltre all'effetto modulatorio delle variazioni del livello di attività tonica, abbiamo visto che l'intensità dei riflessi può essere modulata in modo dinamico a seconda del compito motorio che viene eseguito e dello stato comportamentale. Si ritiene che i meccanismi che stanno alla base di questa modulazione dinamica siano simili a quelli implicati nella modulazione tonica. Tuttavia, esperimenti di registrazione intracellulare hanno suggerito che è particolarmente importante l'inibizione presinaptica delle fibre afferenti primarie (Ia). Durante l'attività locomotoria il livello dell'inibizione presinaptica viene modulato in modo ritmico; presumibilmente quest'azione modula l'intensità dei riflessi durante il cammino.

I motoneuroni gamma regolano la sensibilità dei fusi neuromuscolari

I riflessi iniziati a seguito della stimolazione dei fusi neuromuscolari possono essere modulati anche modificando il livello dell'attività dei motoneuroni gamma che

 ISBN 88-408-1256-3

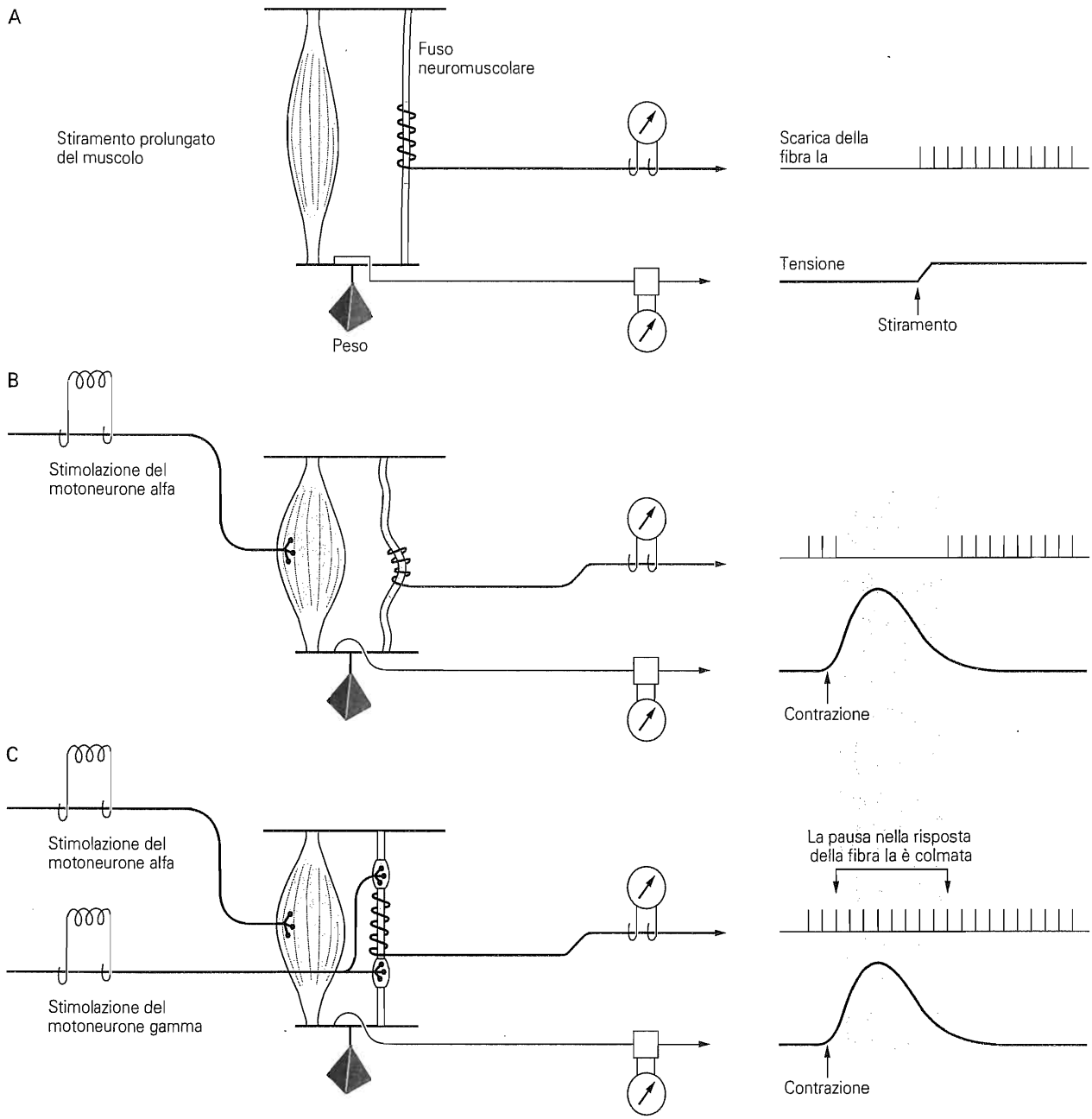


Figura 36.9 L'attivazione dei motoneuroni gamma nel corso di una contrazione attiva del muscolo fa sì che i fusi neuromuscolari possano continuare a rilevare le variazioni di lunghezza del muscolo. (Modificata, da Hunt e Kuffler, 1951.)
A. Una tensione prolungata determina una scarica di lunga durata in una fibra sensitiva Ia.
B. Pausa caratteristica della scarica Ia quando viene stimolato solo il motoneurone alfa. La fibra Ia cessa di scaricare perché il fuso viene privato del carico dalla contrazione indotta dalla stimolazione.
C. Se viene stimolato anche un motoneurone gamma, il fuso non viene più privato del carico durante la contrazione e la pausa della scarica della fibra Ia viene colmata.

innervano le fibre muscolari intrafusali (v. Scheda 36.1). Durante una contrazione muscolare intensa il fuso neuromuscolare si detende e di conseguenza non è più in grado di segnalare ulteriori variazioni della lunghezza del muscolo. Uno dei ruoli dei motoneuroni gamma è quello di mantenere in tensione il fuso neuromuscolare durante la contrazione attiva del muscolo e di metterlo in tal modo in condizione di rispondere a lunghezze muscolari diverse. Quando i motoneuroni alfa vengono selettivamente stimolati in condizioni sperimentali opportune, la frequenza di scarica delle fibre sensitive del fuso presenta un pausa caratteristica durante la contrazione perché il muscolo si sta accorciando e perciò priva di carico il fuso neuromuscolare (che si detende). Tuttavia, se durante la stimolazione dei motoneuroni alfa vengono attivati anche i motoneuroni gamma, la pausa viene colmata in quanto la contrazione delle fibre intrafusali mantiene sotto carico, o comunque sotto tensione, la regione centrale del fuso (Figura 36.9). Pertanto, un ruolo essenziale dell'innervazione delle fibre intrafusali da parte dei motoneuroni gamma è quello di impedire che le fibre sensitive del fuso neuromuscolare cessino di scaricare quando il muscolo si accorcia a seguito di una contrazione attiva, in modo che queste fibre posso-

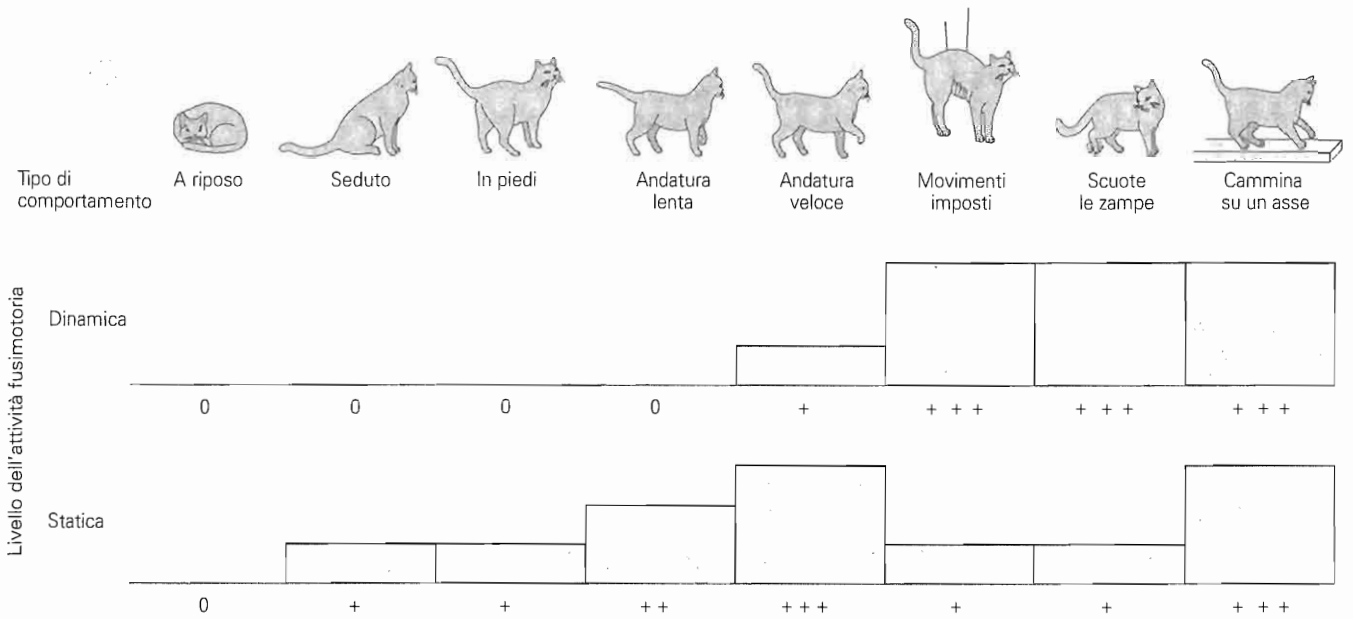


Figura 36.10 L'attività del sistema fusimotorio (motoneuroni gamma dinamici e statici) viene regolata a livelli diversi a seconda del tipo di comportamento in atto. Quando, durante l'esecuzione di un atto motorio, la lunghezza del muscolo cambia lentamente ed in modo prevedibile, diventano attivi solo i motoneuroni gamma statici. Al contrario, i motoneuroni gamma dinamici vengono attivati quando, durante il comportamento motorio, la lunghezza del muscolo cambia rapidamente e in modo imprevedibile. (Modificata, da Prochazka e collaboratori, 1988.)

no continuare a segnalare le variazioni di lunghezza del muscolo in tutta la gamma delle lunghezze che esso può raggiungere.

Questo meccanismo mantiene la frequenza di scarica del fuso neuromuscolare entro un ambito ottimale di scarica in modo che esso possa segnalare le variazioni di lunghezza del muscolo, indipendentemente dalla lunghezza che esso assume di volta in volta. Nel corso dell'esecuzione di molti movimenti volontari i motoneuroni alfa vengono di norma attivati più o meno in parallelo con i motoneuroni gamma e a questo meccanismo è stato dato il nome di *coattivazione alfa-gamma*. In questo modo la sensibilità del fuso viene mantenuta in modo automatico.

Le fibre muscolari intrafusali, oltre che dagli assoni dei motoneuroni gamma, possono anche essere innervate da collaterali dei motoneuroni alfa. In questo caso si parla di efferenze *scheletro-fusimotorie* o *beta*. Una significativa innervazione schetro-fusimotoria è stata trovata nei fusi neuromuscolari del Gatto e dell'Uomo, anche se non è stato ancora possibile determinarne l'entità. Queste efferenze rappresentano un equivalente della coattivazione alfa-gamma; quando i neuroni scheletro-fusimotori vengono attivati, la diminuzione del carico dei fusi neuromuscolari prodotta dalla contrazione viene almeno in parte compensata dal carico sviluppato dalla contrazione intrafusale.

Ciò nonostante, l'esistenza di un sistema scheletro-fusimotorio, che stabilisce un legame fra la contrazione delle fibre extrafusali con quella delle fibre intrafusali, mette in risalto l'importanza del sistema fusimotorio costituito dai motoneuroni gamma, che invece è indipendente dai motoneuroni alfa. Evidentemente i mammiferi, nel corso della loro evoluzione, hanno sviluppato un meccanismo che permette loro di disaccoppiare il controllo dei fusi neuromuscolari dal controllo dei muscoli in cui si trovano i fusi. In linea di principio questo meccanismo di disaccoppiamento dovrebbe fornire maggiore flessibilità nel controllo dell'attività fusale nel corso dell'esecuzione di tipi diversi di compiti motori.

Questa conclusione è suffragata dai risultati ottenuti dalla registrazione dell'attività di fibre afferenti primarie provenienti dai fusi neuromuscolari del Gatto, nel corso dell'esecuzione di diversi tipi di movimenti naturali. L'entità ed il tipo di attività dei motoneuroni gamma (statici e dinamici) vengono mantenuti ad un livello quasi costante ma vengono preselezionati in relazione al particolare compito motorio che l'animale deve eseguire o al contesto in cui si trova ad operare. In generale, sia i motoneuroni gamma statici che quelli gamma dinamici vengono attivati in misura progressivamente maggiore mano a mano che aumenta la velocità e la difficoltà del movimento. Quando il Gatto si trova a fronteggiare situazioni impreviste, come quando viene sollevato dal suolo o viene preso fra le mani, si ha un notevole incremento dell'attività gamma dinamica, che determina un aumento corrispondente della risposta del fuso quando i muscoli vengono stirati. Quando l'animale esegue un compito difficile, come camminare su un asse stretto, vengono attivati sia i motoneuroni gamma statici che dinamici (Figura 36.10).

Perciò il sistema nervoso, modulando il rapporto tra l'attivazione dei motoneuroni gamma statici e dinamici, regola in maniera accurata, attraverso il sistema fusimotorio, la sensibilità dei fusi neuromuscolari, mettendoli in grado di fornire le informazioni necessarie per la corretta esecuzione di specifici atti motori. Non è stato ancora

 ISBN 88-408-1256-3

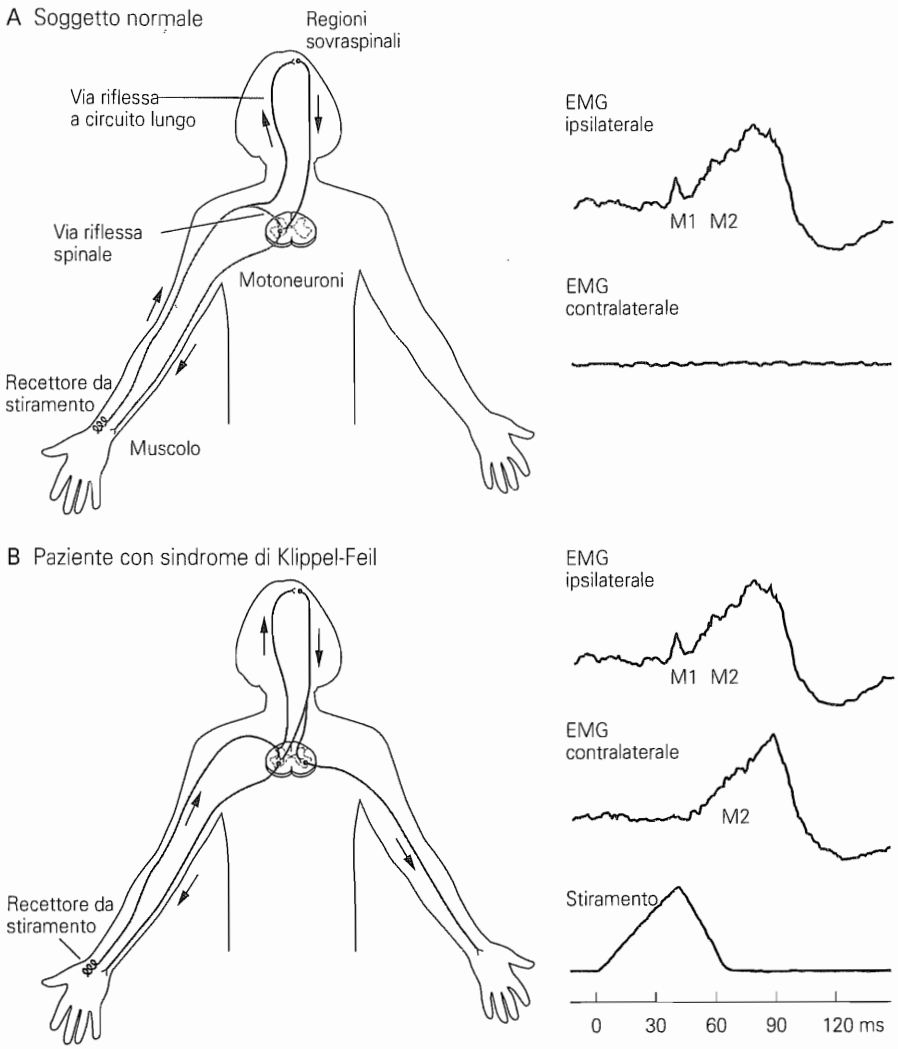


Figura 36.11 I segnali sensitivi generano risposte riflesse attraverso vie riflesse spinali e vie riflesse a circuito lungo che comprendono anche regioni sovraspinali. (Modificata, da Matthews, 1991.)
A. Nei soggetti normali uno stiramento di breve durata di un muscolo del pollice evoca nel muscolo stirato una risposta a breve latenza, M1, seguita da una seconda risposta, M2, a latenza più lunga. La risposta M2 avviene per il tramite della ritrasmissione dei segnali sensitivi attraverso la corteccia motrice.
B. Nei pazienti affetti da sindrome di Klippel-Feil la risposta M2 viene evocata anche nel muscolo corrispondente del pollice della mano contralaterale, perché i neuroni della corteccia motrice attivano i motoneuroni di entrambi i lati del midollo spinale. EMG = elettromiogramma.

possibile determinare in quali compiti motori e in quali condizioni si realizzi nell'Uomo l'attivazione indipendente dei motoneuroni alfa e gamma.

I riflessi propriocettivi svolgono un importante ruolo funzionale nella regolazione dei movimenti volontari ed automatici

Tutti i movimenti provocano l'attivazione di recettori muscolari, articolari e cutanei. Questi segnali sensitivi generati dai movimenti del corpo sono stati denominati segnali *propriocettivi* da Sherrington che per primo ne sottolineò l'importanza per il controllo di molti aspetti del movimento. Un esempio caratteristico di quest'importanza è rappresentato dal riflesso di Hering-Breuer, che regola l'ampiezza dell'inspirazione. I recettori da stiramento del polmone vengono attivati durante l'inspirazione e il riflesso di Hering-Breuer innesca il passaggio dall'inspirazione all'espirazione quando i polmoni si sono espansi. Una situazione simile si verifica nei sistemi implicati nel cammino di molti animali; i segnali sensitivi generati in prossimità della fine della fase di appoggio innescano l'inizio della fase di oscillazione (per i dettagli di questo meccanismo, v. il Capitolo 37).

I segnali propriocettivi possono contribuire anche alla genesi di attività motorie nel corso dell'esecuzione di movimenti già avviati. Questo fatto è stato dimostrato nel corso di studi recenti condotti su soggetti affetti da neuropatia sensitiva a livello delle braccia. Questi pazienti eseguono i movimenti di raggiungimento in modo anormale e hanno difficoltà a far assumere all'arto l'esatta posizione (v. Capitolo 33) perché la mancanza dei segnali propriocettivi non consente loro di compensare adeguatamente le complesse proprietà inerziali del braccio.

La funzione primaria dei riflessi propriocettivi nella regolazione dei movimenti volontari è quella di aggiustare l'uscita motoria in relazione alle condizioni biomeccaniche del corpo e degli arti. In questo modo è possibile generare un'attività motoria coordinata nel corso dell'esecuzione dei movimenti e si rende disponibile un meccanismo attraverso il quale viene compensata la variabilità intrinseca dell'uscita motoria.

I riflessi che interessano i muscoli degli arti sono mediati da vie spinali e sovraspinali

I riflessi in cui sono coinvolti gli arti sono mediati da vie diverse che agiscono in parallelo attraverso circuiti spi-

nali e sovraspinali (Figura 36.11A). Si consideri la risposta evocata dall'improvviso stiramento di un muscolo flessore del pollice. Questa risposta presenta due componenti distinte. La prima, la risposta M1, viene prodotta attraverso le connessioni monosinaptiche che le fibre afferenti del fuso neuromuscolare stabiliscono con i motoneuroni spinali. La seconda risposta, la risposta M2, è anch'essa una risposta riflessa perché la sua latenza è inferiore al tempo di reazione di un movimento volontario.

La risposta M2 è stata osservata praticamente in tutti i muscoli. Nei muscoli distali le risposte M2 vengono evocate attraverso vie che passano per la corteccia motrice, come è stato dimostrato con ricerche condotte su pazienti affetti dalla sindrome di Klippel-Feil (Figura 36.11B). In questa rara condizione patologica gli assoni dei neuroni della corteccia motrice a proiezione discendente si biforcano e stabiliscono connessioni con motoneuroni omologhi di entrambi i lati del corpo. Di conseguenza, quando il paziente muove volontariamente le dita di una mano, questi movimenti sono accompagnati da movimenti speculari delle dita dell'altra mano. Analogamente, quando la componente M2 viene evocata dallo stiramento di un muscolo di una mano, viene evocata, dopo la stessa latenza, anche una risposta del muscolo corrispondente dell'altra mano, anche se in questo muscolo non si osserva alcuna risposta M1. Pertanto, la via riflessa responsabile della risposta M2 deve includere anche la corteccia motrice.

Le risposte riflesse mediate dalla corteccia motrice e da altre formazioni sovraspinali vengono denominate *riflessi a circuito lungo*. Questi riflessi sono stati studiati in numerosi muscoli dell'Uomo e di altri animali. La conclusione generale che è stata tratta da queste ricerche è che la via transcorticale dei riflessi a circuito lungo è di primaria importanza nella regolazione delle contrazioni dei muscoli distali, mentre le vie riflesse subcorticali sono in larga misura responsabili della regolazione afferente dei muscoli prossimali. Questo tipo di organizzazione è in rapporto con le esigenze funzionali cui debbono far fronte i movimenti. Molti compiti in cui sono coinvolti i muscoli distali richiedono un'accurata regolazione dei comandi volontari. Presumibilmente la ritrasmissione dei segnali afferenti a regioni della corteccia motrice implicate nel controllo dei movimenti volontari fa sì che i comandi motori possano rapidamente essere adattati alle esigenze dei compiti motori mano a mano che essi vengono eseguiti. D'altra parte, funzioni motorie più automatiche, come il mantenimento dell'equilibrio e l'esecuzione di movimenti ampi del corpo, possono essere svolte efficientemente in larga misura attraverso vie sovraspinali e spinali.

I riflessi da stiramento rinforzano i comandi motori centrali

I riflessi propriocettivi sono in grado di modulare l'uscita motoria nel corso dell'esecuzione dei movimenti volontari non solo perché generano singole risposte riflesse,

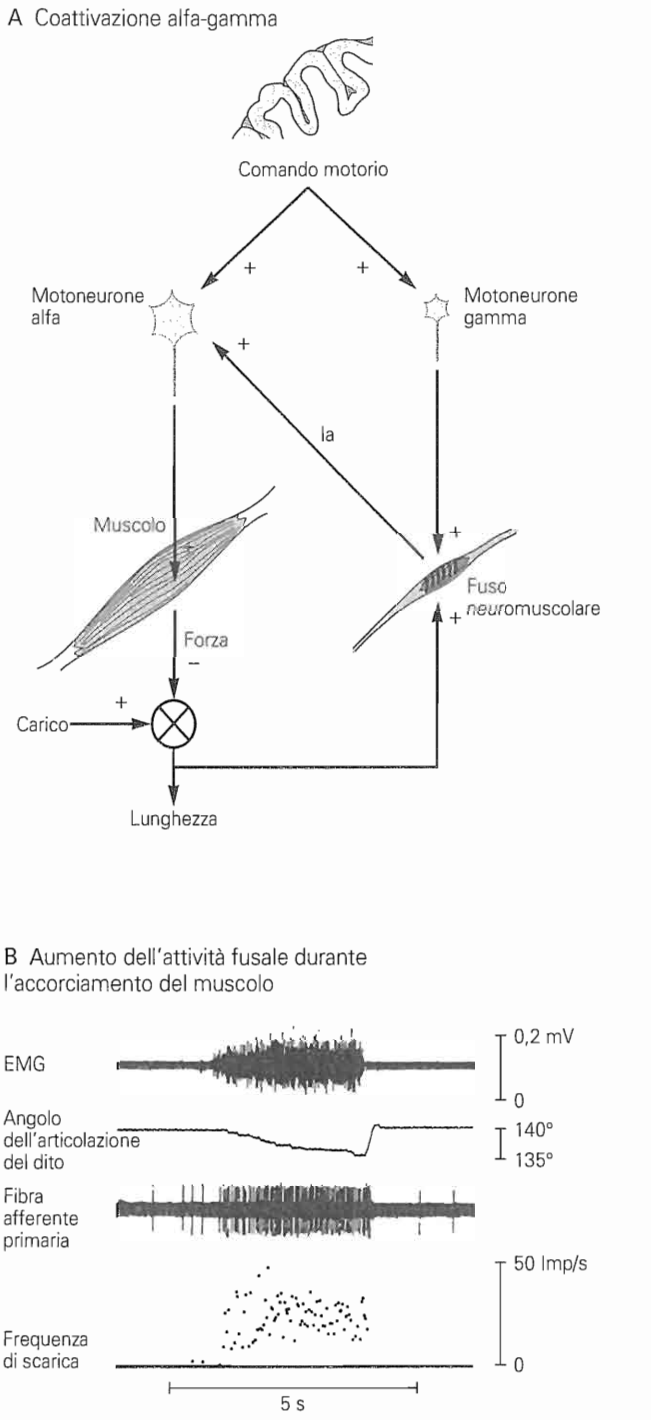


Figura 36.12 Durante i movimenti volontari si ha la coattivazione dei motoneuroni alfa e gamma.
A. La coattivazione dei motoneuroni alfa e gamma mediante un comando motorio fa sì che i segnali a feed-back provenienti dai fusi neuromuscolari rinforzino l'attivazione dei motoneuroni alfa. Poiché qualsiasi disturbo che interessi il movimento provoca un'alterazione della lunghezza del muscolo e dell'attività dei fusi neuromuscolari, le variazioni dei segnali che i fusi neuromuscolari ritrasmettono ai motoneuroni alfa agiscono operando una compensazione del disturbo.
B. Le registrazioni dalla fibra sensitiva primaria proveniente da un fuso neuromuscolare documentano che nel corso dell'esecuzione di un movimento lento di flessione di un dito la sua attività aumenta. L'aumento della sua frequenza di scarica dipende dalla coattivazione dei motoneuroni alfa e gamma. Se durante l'accorciamento del muscolo i motoneuroni gamma non venissero attivati, il fuso si detenderebbe e l'attività della fibra sensitiva diminuirebbe mentre il muscolo si accorcia. (Modificata, da Vallbo, 1981.)

 ISBN 88-408-1256-3

ma anche perché operano attraverso circuiti chiusi (Figura 36.12A). Per esempio, lo stiramento di un muscolo provoca un aumento della frequenza di scarica dei fusi neuromuscolari e quindi determina la sua contrazione ed il suo conseguente accorciamento. Ma l'accorciamento del muscolo provoca una riduzione della frequenza di scarica dei fusi, una riduzione della contrazione del muscolo ed il suo allungamento. Perciò, il circuito del riflesso da stiramento è continuamente attivo e tende a mantenere la lunghezza del muscolo ad un livello vicino a quello desiderato, detto anche livello di riferimento. Questo circuito viene detto a feed-back perché il suo segnale di uscita (il cambiamento della lunghezza del muscolo) ritorna al muscolo stesso diventando il nuovo segnale d'ingresso. Il riflesso da stiramento è un sistema a feed-back negativo perché tende a controbilanciare o ridurre le deviazioni dal valore di riferimento della variabile da regolare.

Nel 1963 Ragnar Granit avanzò l'ipotesi che nei movimenti volontari il valore di riferimento fosse stabilito da segnali discendenti che agiscono sia sui motoneuroni alfa che sui motoneuroni gamma. La frequenza di scarica dei motoneuroni alfa viene fissata ad un livello tale da produrre l'accorciamento desiderato del muscolo, mentre quella dei motoneuroni gamma viene fissata al livello in grado di provocare un accorciamento equivalente delle fibre intrafusali del fuso neuromuscolare. Se l'accorciamento del muscolo è inferiore a quello richiesto dal compito motorio, come avviene quando il carico applicato è superiore a quello previsto, le fibre afferenti del fuso neuromuscolare aumentano la loro frequenza di scarica, perché le fibre intrafusali che si stanno contraendo vengono stirate (viene applicato loro un carico) a causa della eccessiva lunghezza del muscolo. Se l'accorciamento è maggiore di quanto richiesto, le afferenze fusali diminuiscono la loro frequenza di scarica perché la tensione delle fibre intrafusali, rispetto a quella del muscolo *in toto*, è diminuita (le fibre intrafusali sono state private del loro carico).

Una delle funzioni svolte dal circuito monosinaptico eccitatorio perciò potrebbe essere quella di fungere da meccanismo di compensazione per le alterazioni inattese dei carichi muscolari. Anche se prove sperimentali dirette circa questo ruolo dei riflessi propriocettivi non sono state ancora date, è stato dimostrato in maniera inoppugnabile che nell'Uomo i motoneuroni alfa e gamma vengono coattivati durante l'esecuzione dei movimenti volontari. Alla fine degli anni intorno al 1960 Åke Vallbo e Karl-Erik Hagbarth misero a punto una tecnica di registrazione dalle fibre afferenti di grande diametro dei nervi periferici, detta neuronografia. Successivamente, Vallbo dimostrò che durante l'esecuzione di movimenti lenti delle dita, le fibre afferenti primarie del fuso neuromuscolare (fibre di gruppo Ia) provenienti dal muscolo che si sta contraendo aumentano la loro frequenza di scarica anche quando il muscolo si accorcia durante la contrazione (Figura 36.12B). L'unica spiegazione possibile di questa osservazione sperimentale è che i motoneuroni gamma vengono attivati in modo sincrono con i motoneuroni alfa.

Inoltre, è stato osservato che, quando si cerca di compiere movimenti lenti a velocità costante, la loro traiettoria presenta delle piccole deviazioni dalla velocità costante prescelta, a seconda che il muscolo aumenti o diminuisca la propria velocità di accorciamento. La frequenza di scarica delle fibre sensitive presenta variazioni che hanno un andamento speculare rispetto alle irregolarità della traiettoria. Quando la velocità del movimento di flessione aumenta transitoriamente, la frequenza di scarica delle fibre Ia diminuisce, perché il muscolo si sta accorciando più rapidamente del previsto e quindi si ha uno sviluppo di tensione minore a livello delle fibre intrafusali. Invece, quando la velocità del movimento diminuisce, le fibre Ia aumentano la loro frequenza di scarica, perché il muscolo si accorcia più lentamente e quindi la tensione relativa delle fibre intrafusali aumenta. Queste informazioni vengono utilizzate dal sistema nervoso per compensare le irregolarità della traiettoria dei movimenti tramite l'eccitamento dei motoneuroni alfa.

In conclusione, il riflesso da stiramento può fungere da *servomeccanismo*, cioè da circuito a feed-back in cui la variabile di uscita (la lunghezza del muscolo) si adegua automaticamente ad un valore di riferimento che può essere modificato (la lunghezza del muscolo che si intende assumere). In teoria, questo meccanismo dovrebbe permettere al sistema nervoso di produrre un movimento di una data ampiezza senza che occorra conoscere in anticipo il carico o il peso che il muscolo dovrà spostare. In pratica, tuttavia, le vie del riflesso da stiramento non sono in grado di esercitare sui motoneuroni un'influenza sufficiente per poter contrastare l'azione di carichi inattesi elevati. Ci si può rendere immediatamente conto di ciò se si pensa a che cosa accade quando si cerca di sollevare una valigia pesante che si riteneva fosse vuota. In questo caso occorre fare una breve pausa e compiere un nuovo movimento attivando i muscoli in misura molto più marcata. Perciò, le vie del riflesso da stiramento forniscono un meccanismo in grado di compensare soltanto le piccole variazioni del carico e le irregolarità intrinseche alla contrazione dei muscoli. Quest'azione è mediata sia da vie monosinaptiche che da vie a circuito lungo, il cui contributo relativo dipende dal muscolo coinvolto e dal compito che si sta eseguendo.

Le lesioni del sistema nervoso centrale provocano alterazioni caratteristiche delle risposte riflesse e del tono muscolare

I riflessi da stiramento possono essere evocati a livello della maggior parte dei muscoli di tutte le regioni del corpo e vengono di *routine* utilizzati in clinica nell'esame di pazienti affetti da patologie neurologiche. In generale, questi riflessi vengono evocati percuotendo con un martelletto il tendine di un muscolo. Per tale ragione questi

Scheda 36.4

Il riflesso di Hoffmann

Per studiare le caratteristiche delle connessioni monosinaptiche fra fibre sensitive Ia e motoneuroni spinali nell'Uomo è stata sviluppata, negli anni intorno al 1950, un'importante tecnica, basata su precedenti ricerche di P. Hoffmann. Questa tecnica consiste nella stimolazione elettrica delle fibre Ia di un nervo periferico e nella registrazione della risposta riflessa del muscolo omonimo. La risposta riflessa evocata con questa tecnica è stata denominata *riflesso di Hoffmann* o *riflesso H* (Figura 36.13A).

Il riflesso H si può facilmente evocare a livello del muscolo soleo (che è un estensore della caviglia). Le fibre Ia del soleo e dei muscoli sinergici vengono stimolate mediante un elettrodo posizionato al di sopra del nervo tibiale dietro il ginocchio. La risposta che si registra dal muscolo soleo dipende dall'intensità dello stimolo. Con stimoli di bassa intensità viene evocato un riflesso H puro, perché la soglia per l'attivazione delle fibre Ia è più bassa di quella per l'attivazione degli assoni motori. Quando l'intensità di stimolazione viene aumentata, vengono eccitati anche gli assoni motori che innervano il muscolo soleo e perciò si registrano due risposte. La prima è dovuta all'attivazione diretta degli assoni motori e la seconda è la risposta riflessa H evocata dalla stimolazione delle fibre Ia (Figura 36.13B). Queste due componenti della risposta che si registrano mediante l'elettromiografia (EMG) vengono dette rispettivamente *onda M* e *onda H*. L'onda H compare in ritardo rispetto all'onda M perché è prodotta da segnali che si propagano verso il midollo spinale, debbono passare attraverso una sinapsi e ritornare indietro al muscolo. Al contrario, l'onda M è prodotta dall'attivazione diretta degli assoni motori.

Mano a mano che aumenta l'intensità di stimolazione, l'onda M diventa più ampia mentre l'onda H diminuisce progressivamente d'ampiezza (Figura 36.13C). La diminuzione dell'ampiezza dell'onda H si verifica in quanto i potenziali degli assoni motori si propagano anche in direzione dei loro corpi cellulari (conduzione antidromica) e tendono a cancellare i potenziali d'azione degli assoni motori che si generano nel circuito riflesso. Per intensità di stimolazione elevate rimane visibile solo la risposta M.

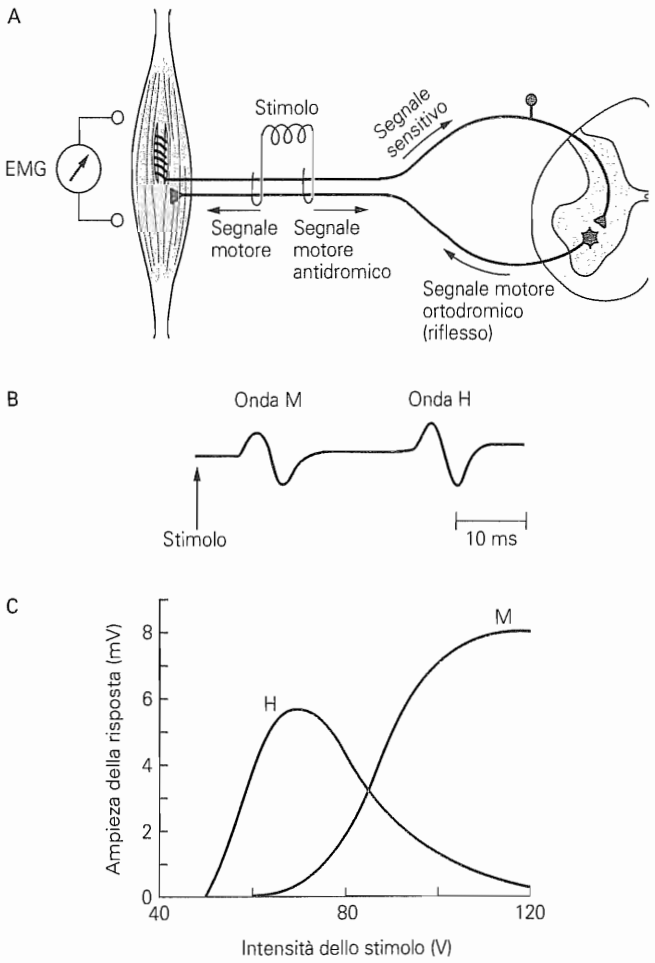


Figura 36.13
A. Il riflesso H viene evocato mediante la stimolazione elettrica diretta delle fibre sensitive afferenti delle terminazioni primarie del fuso neuromuscolare, che decorrono nei nervi misti. I potenziali d'azione delle fibre sensitive eccitano monosinapticamente i motoneuroni alfa, che, a loro volta, attivano il muscolo. L'attivazione del muscolo viene registrata mediante il suo elettromiogramma (EMG). Per intensità di stimolazione molto basse viene evocato un riflesso H puro, perché le fibre provenienti dalle terminazioni primarie del fuso neuromuscolare hanno soglie più basse di quelle delle altre fibre.
B. Quando l'intensità dello stimolo viene aumentata, vengono eccitati sia gli assoni motori che le fibre afferenti fusali. Gli assoni motori producono l'onda M dell'EMG, che precede il riflesso H.
C. Con stimolazioni di elevata intensità l'ampiezza del riflesso H diminuisce, perché i segnali prodotti per via riflessa a livello degli assoni motori vengono cancellati dai potenziali d'azione prodotti direttamente negli stessi assoni motori dallo stimolo elettrico. Ad intensità di stimolazione molto elevate viene evocata solo la risposta M. (Modificata, da Schieppati, 1987.)

riflessi vengono anche detti *riflessi tendinei*, anche se i recettori che vengono stimolati, i fusi neuromuscolari, si trovano nel ventre muscolare e non nei tendini. Solo le fibre sensitive primarie del fuso neuromuscolare prendono parte ai riflessi tendinei, perché essi vengono selettivamente attivati dal rapido stiramento del muscolo provocato dalla percussione del tendine. Un riflesso analogo al riflesso tendineo, ma che viene evocato mediante stimolazioni elettriche, è il riflesso di Hoffmann (Scheda 36.4).

La valutazione delle alterazioni dell'intensità del riflesso da stiramento può fornire utili indicazioni per la diagnosi di certe condizioni patologiche e per la localizzazione della sede di lesioni o di processi patologici del sistema nervoso centrale. Riflessi da stiramento assenti o deboli sono spesso indicativi della presenza di alterazioni di una o più componenti dell'arco riflesso: delle fibre sensitive o degli assoni dei motoneuroni, dei corpi cellulari dei motoneuroni o del muscolo stesso. Tuttavia, poiché

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 36.5

Segni sensitivi e motori delle lesioni del midollo spinale

Le lesioni del midollo spinale provocano l'insorgenza di sintomi motori e sensitivi, che sono spesso in rapporto con un particolare livello segmentale motorio o sensitivo del midollo stesso. L'identificazione del livello midollare che provoca il deficit sensitivo o motorio è di fondamentale importanza per il riconoscimento delle lesioni focali che interessano il midollo spinale o lo comprimono dall'esterno interrompendone le funzioni al di sotto del livello della lesione. I punti di riferimento più importanti per localizzare le lesioni sensitive e motorie sono stati riportati nelle Tabelle 36.2 e 36.3.

Tabella 36.2 Indicatori motori del livello delle lesioni spinali

Radice	Principali muscoli colpiti	Riflessi assenti
C3-5	Diaframma	—
C5	Deltoide, bicipite	Bicipite
C7	Tricipite, estensori del polso e delle dita	Tricipite
C8	Interossei, abduttore del quinto dito	—
L2-4	Quadricipite	Riflesso patellare
L5	Estensore lungo dell'alluce, tibiale anteriore	—
S1	Flessori plantari, gastrocnemio	Riflesso tendineo della caviglia

Segni motori

Quando vengono lesionate le radici motorie o quando i motoneuroni vengono colpiti in modo focale, i sintomi a carico dei muscoli interessati sono costituiti da paresi, ipotrofia, fascicolazioni e perdita dei riflessi tendinei. Quando vengono lese le vie motorie discendenti, i sintomi a carico dei muscoli innervati da segmenti spinali disposti al di sotto del livello di lesione sono costituiti da paresi, aumento dei riflessi tendinei e spasticità. Nel caso di lesioni unilaterali del midollo spinale, i segni compaiono quasi sempre ipsilateralmente perché le principali vie motorie, e segnatamente il tratto corticospinale, si decussano a livello del tronco dell'encefalo e discendono nel midollo spinale dallo stesso lato dei motoneuroni che innervano.

Segni sensitivi

I segni caratteristici dei deficit sensitivi conseguenti ad una lesione trasversa del midollo spinale sono costituiti dalla perdita della sensibilità cutanea al di sotto del livello della lesione. Tuttavia, se la lesione è unilaterale, i deficit hanno una distribuzione più complessa. La via che ritrasmette informazioni di natura dolorifica e termica (*sistema anterolaterale*) ascende dal lato opposto del midollo spinale in cui penetrano le corrispondenti fibre afferenti, mentre quella che media il tatto discriminativo, la sensibilità vibratoria ed il senso di posizione sale dallo stesso lato del midollo spinale. Inoltre, è necessario distinguere i deficit sensitivi conseguenti a lesioni spinali da quelli provocati da lesioni dei nervi periferici o di singole radici nervose.

Quando il processo patologico interessa diversi nervi periferici (*polineuropatia*), vi è un deficit della sensibilità cutanea a livello delle mani e dei piedi (Figura 36.14A). Questa condizione patologica, che interessa in misura prevalente le estremità distali, sembra dovuta ad un'alterazione del trasporto assonale che provoca una *necrosi retrograda* (Capitolo 16). I tratti di fibre più gravemente colpiti sono quelli più lontani dai corpi cellulari dei neuroni sensitivi dei gangli delle radici dorsali. Quando il processo patologico interessa singoli nervi periferici o singole radici sensitive, l'estensione del deficit sensitivo è più circoscritta e può essere riconosciuta facendo riferimento alle mappe sensitive (Figura 36.15).

Tabella 36.3 Indicatori sensitivi del livello delle lesioni spinali

Radice	Principali aree sensitive interessate
C4	Clavicola
C8	Quinto dito
T4	Capezzoli
T10	Ombelico
L1	Legamento inguinale
L3	Superficie anteriore della coscia
L5	Alluce
S1	Superficie laterale del piede
S3-5	Perineo

l'eccitabilità dei motoneuroni dipende da influenze discendenti che possono essere sia eccitatorie che inibitorie, in seguito a lesioni del sistema nervoso centrale i riflessi da stiramento possono diventare iperattivi o ipoattivi.

L'interruzione delle vie discendenti dirette al midollo spinale provoca frequentemente spasticità

Il tono muscolare, cioè la forza con la quale un muscolo si oppone allo stiramento, dipende dall'elasticità intrinseca, o rigidezza, dei muscoli. Poiché i muscoli hanno elementi elastici posti in serie e in parallelo che si oppongono allo stiramento, essi si comportano come delle molle. Tuttavia, oltre alla rigidezza intrinseca dei muscoli, anche il sistema nervoso fornisce un sensibile contributo al tono muscolare; anche il circuito a feed-back del riflesso da stiramento agisce opponendosi all'allungamento del muscolo. I circuiti nervosi responsabili dei riflessi da stiramento forniscono ai centri superiori del sistema nervoso centrale un meccanismo per la regolazione del tono muscolare nelle diverse circostanze comportamentali.

Sezione completa del midollo spinale

La sezione completa del midollo spinale provoca la perdita di tutte le sensazioni e di tutti i movimenti volontari al di sotto del livello della lesione (Figura 36.14B). Il controllo vescicale e quello anale vengono pure perduti. Se la lesione è al di sopra di C3, viene interessata la funzione respiratoria. È importante ricordare che il midollo spinale si estende fino a livello della base della seconda vertebra lombare. Al di sotto di questo livello il canale vertebrale è occupato dalle radici nervose più caudali. Perciò, lesioni più caudali del livello vertebrale L2 provocano deficit sensitivi a carico delle regioni somatiche innervate dalle radici lombari inferiori e dalle radici sacrali e paresi e diminuzione dei riflessi tendinei di particolari muscoli delle gambe (Figura 36.14C).

Sezione parziale

Nella sezione parziale del midollo spinale alcuni tratti ascendenti o discendenti possono essere risparmiati. In tali casi la funzione è parzialmente conservata, ma sintomi specifici sono sempre presenti. L'emisezione del midollo spinale provoca la comparsa di caratteristici sintomi, che possono essere facilmente rilevati e che nel loro insieme costituiscono la sindrome di Brown-Séquard (Figura 36.14D). Se si verifica la sezione di un lato del midollo spinale, si osserva paresi ipsilaterale e spasticità di alcuni gruppi muscolari (tratto corticospinale), perdita del tatto discriminativo, della sensibilità vibratoria e del senso di posizione dallo stesso lato della lesione (colonne dorsali) e perdita della sensibilità dolorifica e termica dal lato contralaterale (sistema anterolaterale). Mentre una perfetta emisezione è un evento che accade raramente, questa sindrome si osserva oggi comunemente perché molte lesioni traumatiche interessano prevalentemente un lato del midollo spinale.

Un altro esempio di processo patologico che provoca una sezione incompleta del midollo spinale è la *siringomielia*, che è causata dalla formazione di cisti nella regione centrale del midollo spinale che tendono progressivamente ad allargarsi. Poiché la lesione inizia centralmente, le prime fibre ad essere colpite sono quelle che trasportano informazioni di natura dolorifica e termica, perché esse si decussano a livello della commessura anteriore. Ciò abitualmente causa perdita bilaterale della sensibilità dolorifica e termica a carico dei territori periferici innervati dai segmenti interessati (Figura 36.14E). Il tatto discriminativo ed il senso di posizione non vengono di norma interessati, finché le dimensioni delle cisti non aumentano in misura cospicua.

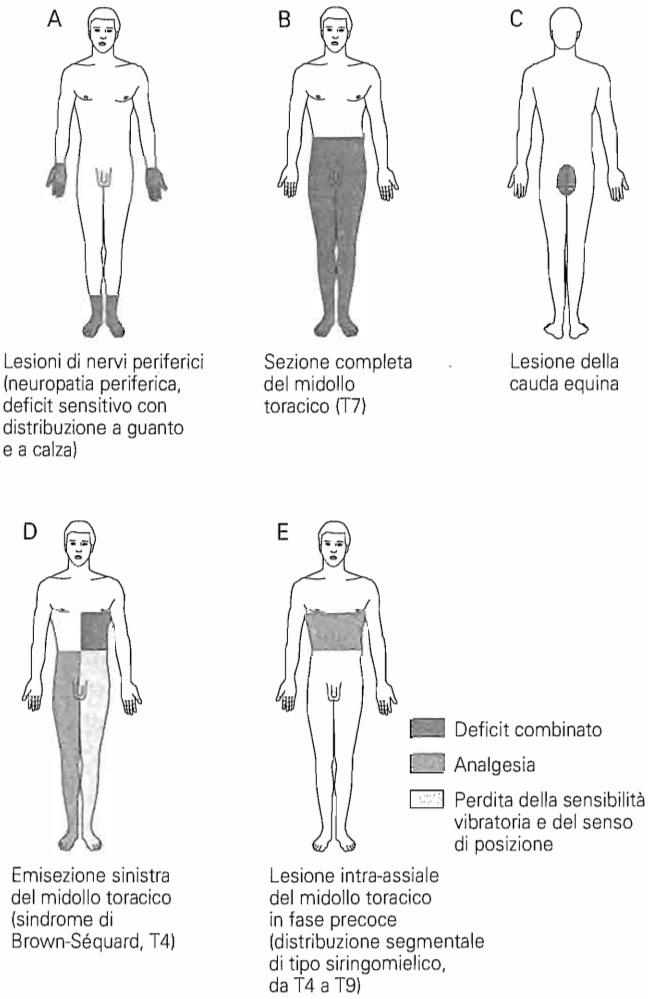


Figura 36.14 Deficit sensitivi provocati da lesioni del midollo spinale o di radici nervose (segmentali) e deficit prodotti da lesioni dei nervi periferici.

Alterazioni del tono muscolare compaiono frequentemente in caso di lesioni dei sistemi motori, specialmente quando queste interessano le vie motorie discendenti, perché l'intensità dei riflessi da stiramento viene controllata dai centri cerebrali superiori. Si possono avere sia abnormi aumenti del tono muscolare (*ipertonia*) che abnormi diminuzioni (*ipotonia*). La condizione più comune di ipertonia è la spasticità, che è caratterizzata dalla presenza di riflessi tendinei iperattivi ed aumento della resistenza a stiramenti rapidi dei muscoli. In un paziente affetto da spasticità uno stiramento lento di un muscolo può indurre soltanto lo sviluppo di una resistenza modesta. Tuttavia, mano a mano che aumenta la velocità dello stiramento, la resistenza aumenta progressivamente. Perciò, la spasticità è un fenomeno principalmente fasico. Una contrazione riflessa attiva si verifica solo durante uno stiramento rapido; quando il muscolo viene mantenuto stirato, la sua contrazione diminuisce. Tuttavia, in alcuni pazienti l'ipertonia presenta anche una componente tonica, in quanto la contrazione riflessa viene mantenuta anche quando il muscolo non viene più stirato.

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 36.5

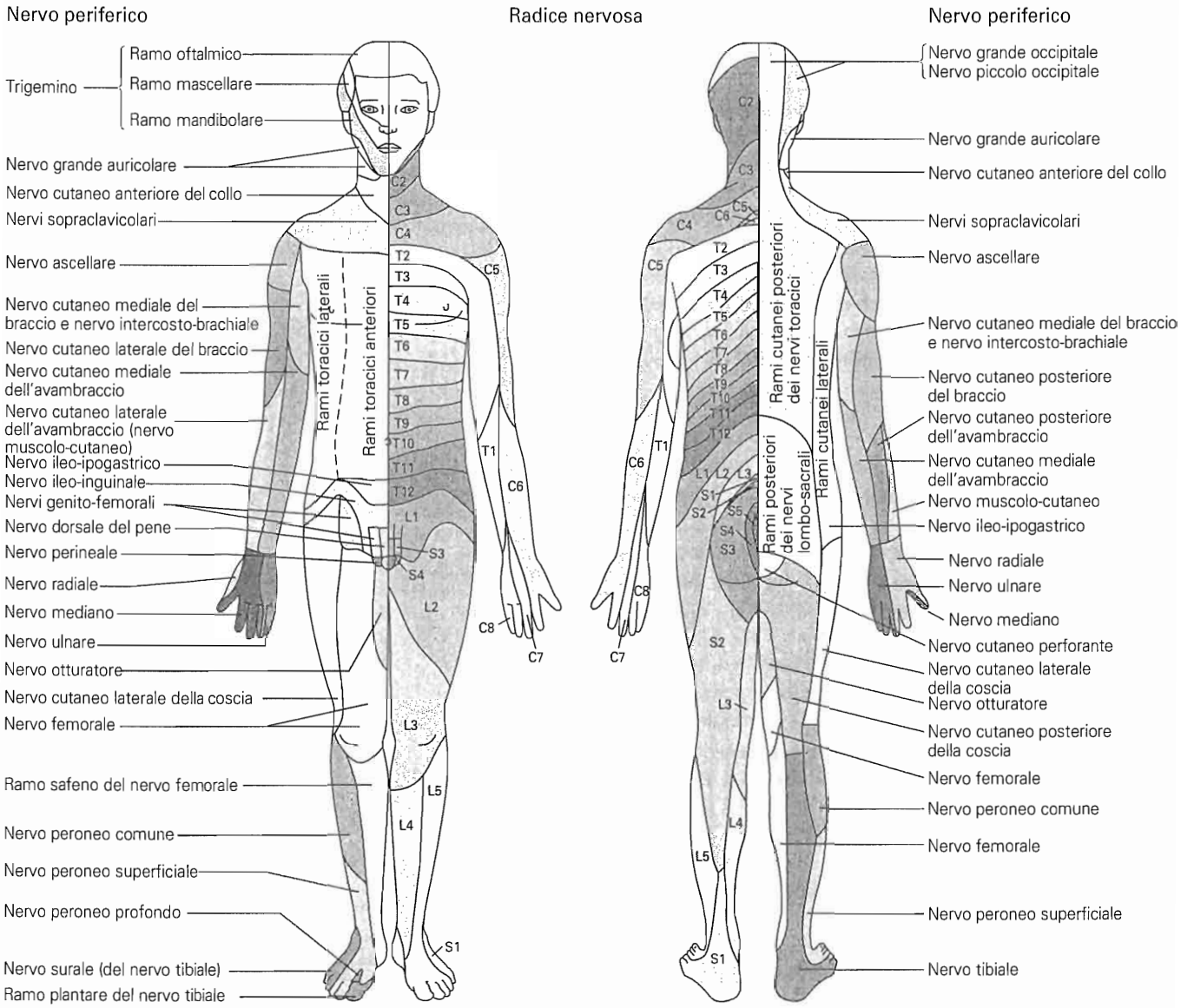


Figura 36.15 Le mappe dell'innervazione cutanea del corpo sono diverse a seconda che si prendano in esame le aree cutanee innervate dalle radici nervose (al centro) o dai nervi periferici (a destra e a sinistra). Determinando accuratamente l'estensione delle aree cutanee in cui si ha perdita della sensibilità, è possibile determinare la sede della lesione (radice nervosa o nervo periferico) ed i nervi o le radici interessati. Si noti che l'area cutanea innervata da una radice nervosa viene detta anche dermatomero.

Il meccanismo fisiopatologico che sta alla base della spasticità non è stato ancora del tutto chiarito. A lungo si è pensato che nella spasticità l'aumento del guadagno del riflesso da stiramento dipendesse dall'iperattività dei motoneuroni gamma. Tuttavia, recenti esperimenti hanno messo in dubbio questa spiegazione. Anche se l'iperattività gamma è presente in alcuni casi, si ritiene attualmente che variazioni dell'attività di fondo dei motoneuroni alfa e degli interneuroni costituiscano probabilmente un fattore più importante.

Qualunque sia il meccanismo che produce la spasticità, esso determina una forte facilitazione della trasmissione nella via riflessa monosinaptica che dalle fibre sensitive Ia si porta ai motoneuroni alfa. Perciò, questa facilitazione è stata considerata l'obiettivo di base del trattamento terapeutico. Una procedura comunemente usata attualmente è quella di cercare di riprodurre l'inibizione presinaptica delle terminazioni delle fibre Ia. Per far ciò si ricorre alla somministrazione, per via intratecale, di baclofen nel midollo spinale. Questo farmaco è un agonista di un tipo di recettori dell'acido γ–aminobutirrico ($GABA_B$); il legame del GABA a questi recettori provoca una diminuzione dell'ingresso di calcio a livello delle terminazioni presinaptiche e, di conseguen-

za, determina una riduzione delle quantità di neurotrasmettitore liberate.

Nell'Uomo dopo la sezione del midollo spinale compare una condizione temporanea di shock spinale cui fa seguito una condizione di iperreflessia

Le lesioni del midollo spinale possono provocare notevoli variazioni dell'intensità dei riflessi spinali. Ogni anno negli Stati Uniti circa diecimila persone subiscono lesioni che provocano la sezione del midollo spinale. Più della metà di queste lesioni determinano deficit permanenti di natura motoria e sensitiva (Scheda 36.5) e perdita del controllo volontario delle funzioni intestinale e vescicale.

Quando la sezione è completa, subito dopo l'incidente vi è un periodo in cui usualmente tutti i riflessi spinali al di sotto del livello di sezione risultano diminuiti o del tutto assenti. A questa condizione è stato dato il nome di *shock spinale*. In un arco temporale dell'ordine delle settimane o dei mesi i riflessi spinali gradualmente ritornano e spesso diventano molto più esagerati del normale. Per esempio, un lieve toccamento della cute del piede può provocare un intenso riflesso flessorio di retrazione della gamba.

I meccanismi che stanno alla base dello shock spinale e del successivo recupero non sono stati ancora completamente chiariti. Il periodo iniziale di shock viene considerato una conseguenza dell'eliminazione acuta delle influenze facilitatorie discendenti che provengono dai livelli più craniali del sistema nervoso. Parecchi meccanismi possono contribuire al recupero della funzione riflessa: ipersensibilità da denervazione, aumento del numero dei recettori postsinaptici e gemmazione delle terminazioni delle fibre afferenti. È interessante rilevare che il periodo di recupero dallo shock spinale è molto più breve negli animali che nell'Uomo. Nei primati non umani il periodo di recupero è raramente più lungo di una settimana; nel Gatto e nel Cane è solo di poche ore. La maggiore durata del periodo di recupero nell'Uomo è dovuta presumibilmente alle maggiori influenze che le proiezioni discendenti esercitano sui circuiti riflessi spinali. A sua volta, questo fatto può essere messo in relazione con l'aumento della complessità del cammino dell'Uomo che avviene in postura eretta e quindi è un camino bipede. In effetti, come vedremo nel capitolo successivo, nei pazienti con lesione del midollo spinale il recupero degli schemi locomotori automatici è modesto rispetto a quello che si verifica nei mammiferi che per la locomozione utilizzano tutti e quattro gli arti.

Una visione d'insieme

I riflessi sono risposte motorie coordinate ed involontarie evocate da stimoli applicati ai recettori periferici. Alcuni riflessi danno l'avvio a movimenti che allontanano da situazioni potenzialmente pericolose, mentre altri si adattano automaticamente agli schemi motori in modo tale da mantenere o raggiungere uno scopo comportamentale. Le risposte finalizzate evocate dai riflessi dipendono da meccanismi che selezionano l'intensità ed il tipo di risposta a seconda del compito motorio da eseguire e dello stato comportamentale (denominato atteggiamento funzionale). Attualmente disponiamo di poche conoscenze sulle caratteristiche specifiche di questi meccanismi, ad eccezione del fatto che viene considerato un fattore importante la modificazione della ritrasmissione dei segnali lungo le vie dei riflessi spinali ad opera di segnali cerebrali discendenti.

Molti gruppi di interneuroni delle vie riflesse del midollo spinale sono implicati anche nell'esecuzione di movimenti complessi come il cammino e nella ritrasmissione dei comandi volontari provenienti dal cervello. Inoltre, alcune componenti delle risposte riflesse, e in modo particolare quelle dei riflessi che interessano gli arti, sono mediate da centri sovraspinali (nuclei del tronco dell'encefalo, cervelletto e corteccia motrice). La convergenza di segnali afferenti sui sistemi interneuronali spinali e sovraspinali implicati nel processo d'inizio dei movimenti costituisce il substrato per l'integrazione armonica dei riflessi con i comandi motori iniziati dal sistema nervoso centrale. La determinazione delle caratteristiche di questi meccanismi integrativi è uno dei temi più importanti di cui si sta occupando la ricerca attuale sulla regolazione riflessa del movimento.

Poiché le vie discendenti dal cervello modulano continuamente la trasmissione dei segnali a livello delle vie riflesse spinali, lesioni o processi patologici che interessano il sistema nervoso centrale provocano spesso alterazioni significative dell'intensità dei riflessi spinali. Le caratteristiche di queste alterazioni forniscono importanti contributi per la diagnosi delle malattie neurologiche.

Keir Pearson
James Gordon

LETTURE SCELTE

Baldissera F, Hultborn H, Illert M. 1981. Integration in spinal neuronal systems. In: JM Brookhart, VB Mountcastle, VB Brooks, SR Geiger (eds). *Handbook of Physiology: The Nervous System*, pp. 509–595. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Boyd IA. 1980. The isolated mammalian muscle spindle. Trends Neurosci 3:258–265.

Dietz V. 1992. Human neuronal control of automatic functional movements: interaction between central programs and afferent input. Physiol Rev 72:33–61.

Jankowska E. 1992. Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. Prog Neurobiol 38:335–378.

Matthews PBC. 1991. The human stretch reflex and the motor cortex. Trends Neurosci 14:87–90.

Prochazka A. 1996. Proprioceptive feedback and movement regulation. In: L Rowell, JT Sheperd (eds). *Handbook of Physiology: Regulation and Integration of Multiple Systems*, pp. 89–127. New York: American Physiological Society.

 ISBN 88-408-1256-3

BIBLIOGRAFIA

Appenteng K, Prochazka A. 1984. Tendon organ firing during active muscle lengthening in normal cats. J Physiol (Lond) 353:81–92.

Brown MC, Matthews PBC. 1966. On the sub-division of the efferent fibres to muscle spindles into static and dynamic fusimotor fibres. In: BL Andrew (ed). *Control and Innervation of Skeletal Muscle*, pp. 18–31. Dundee, Scotland: University of St. Andrews.

Cole KJ, Gracco VL, Abbs JH. 1984. Autogenetic and nonautogenetic sensorimotor actions in the control of multiarticulate hand movements. Exp Brain Res 56:582–585.

Crago A, Houk JC, Rymer WZ. 1982. Sampling of total muscle force by tendon organs. J Neurophysiol 47:1069–1083.

Gossard JP, Brownstone RM, Barajon I, Hultborn H. 1994. Transmission in a locomotor-related group Ib pathway from hindlimb extensor muscles in the cat. Exp Brain Res 98:213–228.

Granit R. 1970. *Basis of Motor Control*. London: Academic.

Hagbarth KE, Kunesch EJ, Nordin M, Schmidt R, Wallin EU. 1986. Gamma loop contributing to maximal voluntary contractions in man. J Physiol (Lond) 380:575–591.

Hoffman P. 1922. *Untersuchungen über die Eigenreflexe (Sehuenreflexe) menschlicher Muskeln*. Berlin: Springer.

Hulliger M. 1984. The mammalian muscle spindle and its central control. Rev Physiol Biochem Pharmacol 101:1–110.

Hunt CC, Kuffler SW. 1951. Stretch receptor discharges during muscle contraction. J Physiol (Lond) 113:298–315.

Liddell EGT, Sherrington C. 1924. Reflexes in response to stretch (myotatic reflexes). Proc R Soc Lond B Biol Sci 96:212–242.

Marsden CD, Merton PA, Morton HB. 1981. Human postural responses. Brain 104:513–534.

Matthews PBC. 1972. *Muscle Receptors*. London: Edward Arnold.

Mendell LM, Henneman E. 1971. Terminals of single Ia fibers: location, density, and distribution within a pool of 300 homonymous motoneurons. J Neurophysiol 34:171–187.

Pearson KG, Collins DF. 1993. Reversal of the influence of group Ib afferents from plantaris on activity in model gastrocnemius activity during locomotor activity. J Neurophysiol 70:1009–1017.

Prochazka A, Hulliger M, Trend P, Dürmüller N. 1988. Dynamic and static fusimotor set in various behavioural contexts. In: P Hnik, T Soukup, R Vejsada, J Zelena (eds). *Mechanoreceptors: Development, Structure and Function*, pp. 417–430. New York: Plenum.

Schieppati M. 1987. The Hoffman reflex: a means of assessing spinal reflex excitability and its descending control in man. Prog Neurobiol 28:345–376.

Schmidt RF. 1983. Motor systems. In: RF Schmidt and G Thews (eds), MA Biederman-Thorson (transl). *Human Physiology*, pp. 81–110. Berlin: Springer.

Sherrington CS. 1906. *Integrative Actions of the Nervous System*. New Haven, CT: Yale Univ. Press.

Swett JE, Schoultz TW. 1975. Mechanical transduction in the Golgi tendon organ: a hypothesis. Arch Italian Biol 113:374–382.

Vallbo ÅB. 1981. Basic patterns of muscle spindle discharge in man. In: A Taylor and A Prochazka (eds). *Muscle Receptors and Movement*, pp. 263–275. London: Macmillan.

Vallbo ÅB, Hagbarth KE, Torebjörk HE, Wallin BG. 1979. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. Physiol Rev 59:919–957.

37 La locomozione

- **Per camminare occorre eseguire una complessa sequenza di contrazioni muscolari**
- **Nei mammiferi lo schema motorio del cammino viene generato a livello spinale**

  Reti neuronali del midollo spinale generano attività ritmiche alternate nei muscoli flessori ed estensori

  Il sistema del midollo spinale che genera l'attività ritmica è in grado di dare origine a schemi motori complessi
- **Gli schemi del cammino vengono regolati da segnali afferenti provenienti dagli arti in movimento**

  Le caratteristiche temporali e l'ampiezza degli schemi del cammino vengono regolati da segnali propriocettivi

  I segnali afferenti provenienti dalla cute permettono di superare gli ostacoli inattesi che si incontrano durante il cammino
- **Per iniziare il cammino e per controllarne l'adattamento alle condizioni ambientali sono necessari segnali ritrasmessi dalle vie discendenti**

  I segnali ritrasmessi dalle vie discendenti del tronco dell'encefalo danno l'avvio al cammino e ne controllano la velocità

  I segnali discendenti che danno l'avvio alla locomozione vengono ritrasmessi attraverso la via reticolospinale

  Quando il cammino viene guidato dalla vista la corteccia motrice interviene per conferire precisione ai movimenti che compongono il passo

  Il cervelletto controlla l'accuratezza degli schemi locomotori regolando le caratteristiche temporali e l'intensità dei segnali discendenti
- **Anche nel cammino dell'Uomo potrebbero essere implicati generatori spinali di schemi motori**
- **Una visione d'insieme**

Una caratteristica essenziale della vita animale è rappresentata dalla capacità di spostarsi da un luogo ad un altro. Anche se nel corso dell'evoluzione sono comparse diverse forme di locomozione, quali il nuoto, lo strisciare per terra, il volo e il cammino, tutte queste forme di locomozione hanno in comune la caratteristica di basarsi su movimenti ritmici e alternati di tutto il corpo o delle sue appendici. Per la sua ritmicità la locomozione è un'azione motoria stereotipata costituita da una serie ripetitiva degli stessi movimenti. Vedremo, infatti, che questa sua caratteristica di ripetitività fa sì che la locomozione possa essere controllata in modo automatico da centri del sistema nervoso centrale di livello relativamente basso, senza che occorra l'intervento dei centri superiori. Ciò nonostante, usualmente la locomozione si svolge in ambienti che possono presentare irregolarità imprevedibili. Perciò i movimenti locomotori debbono essere continuamente modificati, generalmente mediante fini aggiustamenti, per adattare schemi motori piuttosto stereotipati alle variabili condizioni dell'ambiente circostante.

Per tali ragioni, nello studio del controllo nervoso della locomozione i neurobiologi debbono affrontare due importanti problemi. In primo luogo, in che modo gli schemi motori ritmici dei movimenti locomotori vengono generati da reti di cellule nervose? In secondo luogo, mediante quali meccanismi le informazioni sensoriali riescono a modificare i movimenti locomotori in rapporto ad eventi attesi ed inattesi presenti nell'ambiente circostante? In questo capitolo affronteremo entrambi questi problemi analizzando i meccanismi nervosi che controllano il cammino dei mammiferi. La maggior parte delle nostre informazioni è stata ottenuta da ricerche sui meccanismi di controllo dei movimenti del cammino del Gatto. Tuttavia, importanti contributi sono stati forniti anche dallo studio di altri animali, oltre che da ricerche su comportamenti ritmici diversi dalla locomozione. Perciò, affronteremo anche il tema più ampio inerente i meccanismi attraverso i quali reti di neuroni generano e mantengono attive nel tempo attività motorie ritmiche.

Parecchie importanti conoscenze sui meccanismi nervosi che controllano il cammino dei mammiferi sono state ottenute quasi un secolo fa quando fu dimostrato che nel Cane la rimozione di entrambi gli emisferi cerebrali non abolisce il cammino. In queste condizioni gli animali

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 37.1

Preparati sperimentali utilizzati per lo studio del controllo nervoso del cammino

La letteratura scientifica sul controllo nervoso del cammino può ingenerare confusione perché nelle varie ricerche su questo tema vengono utilizzati preparati sperimentali diversi. Oltre agli animali intatti, nelle ricerche sui meccanismi nervosi responsabili della ritmicità dell'attività locomotoria vengono comunemente utilizzati due preparati cosiddetti ridotti, i gatti spinali e decerebrati, in cui il midollo spinale viene disconnesso del tutto o in parte dai centri superiori. In ciascuno di questi due preparati vengono adottate due diverse strategie di studio, la deafferentazione e la immobilizzazione, a seconda del problema che si intende studiare. Infine, è stato introdotto recentemente un preparato di ratto neonato che appare molto utile per lo studio delle proprietà cellulari dei neuroni che generano il ritmo locomotorio.

Preparati spinali

Nei preparati spinali il midollo spinale viene sezionato a livello toracico basso (Figura 37.1A), isolando in questo modo i segmenti spinali che controllano la muscolatura degli arti posteriori dalle rimanenti regioni del sistema nervoso centrale. In questo modo è possibile analizzare il ruolo dei circuiti spinali nella genesi degli schemi locomotori ritmici.

Nei preparati spinali *acuti* subito dopo la sezione vengono somministrati composti adrenergici quali la L-DOPA e la nialamide. Queste sostanze provocano un aumento del livello di noradrenalina nel midollo spinale e determinano la comparsa di attività locomotoria spontanea per circa 30 minuti dalla loro somministrazione. Anche la clonidina, che è anch'essa un farmaco adrenergico, è in grado di indurre attività locomotoria nei preparati spinali acuti ma solo se viene stimolata anche la cute della regione perineale.

Nei preparati spinali *cronici* è possibile condurre ricerche per alcune settimane o mesi dopo la sezione. L'attività locomotoria può ricomparire nell'arco di alcune settimane dopo la sezione spinale anche in assenza di trattamento farmacologico. L'attività locomotoria ricompare spontaneamente nei gattini, mentre nei gatti adulti generalmente occorre un periodo di addestramento quotidiano perché ciò avvenga.

Preparati decerebrati

Nei preparati decerebrati il tronco dell'encefalo viene sezionato a livello del mesencefalo ed in questo modo si impedisce ai centri più rostrali, e in modo particolare alla corteccia motrice, di influenzare gli schemi locomotori. Con questi preparati si può analizzare il ruolo che il cervelletto e le formazioni del tronco dell'encefalo hanno nel controllo della locomozione.

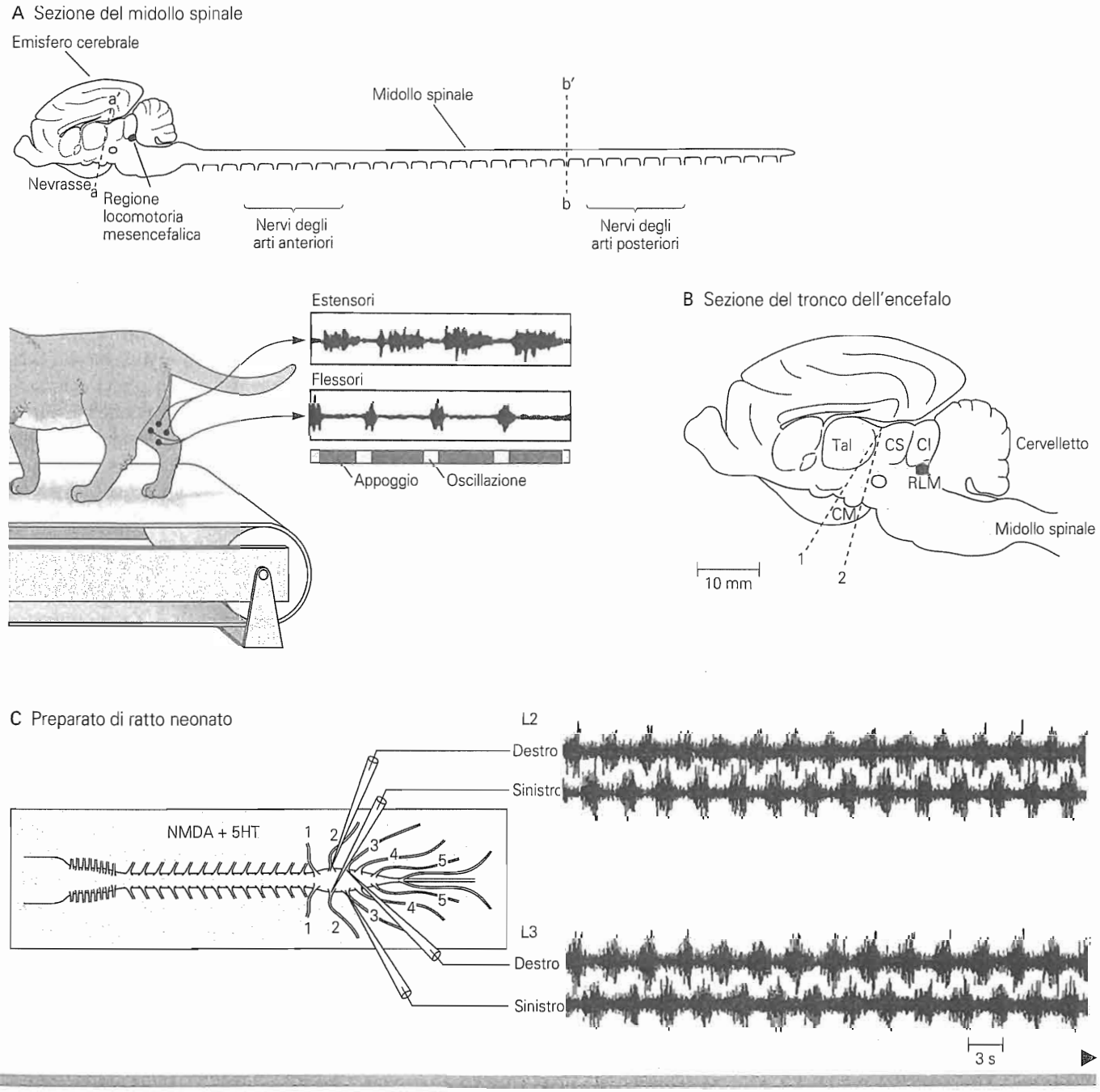
Comunemente vengono utilizzati due tipi di preparati decerebrati. Nel primo tipo il ritmo locomotorio viene generato spontaneamente, mentre nell'altro esso viene prodotto me-

Figura 37.1
A. La sezione del midollo spinale di un gatto a livello **b-b'** isola i segmenti del midollo spinale che controllano gli arti posteriori, ma questi arti sono ancora in grado di compiere movimenti locomotori su una piattaforma mobile (sia immediatamente dopo il recupero dall'intervento se vengono somministrati farmaci adrenergici, o dopo poche settimane dall'intervento se l'animale viene addestrato regolarmente sulla piattaforma mobile). Negli animali spinali gli schemi locomotori possono essere evocati anche dopo aver eliminato tutti i segnali fasici a feed-back sia mediante la sezione delle radici dorsali che mediante immobilizzazione con il curaro. La sezione del tronco dell'encefalo a livello **a-a'** isola il midollo spinale e la parte inferiore del tronco dell'encefalo dagli emisferi cerebrali.
B. A seconda del livello della sezione del tronco dell'encefalo, la locomozione può avvenire spontaneamente (**sezione 1**) o può essere avviata dalla stimolazione elettrica della regione locomotoria mesencefalica (**RLM**) se la sezione viene fatta più caudalmente (**sezione 2**). La RLM è una piccola regione del tronco dell'encefalo situata in prossimità del nucleo cuneiforme, circa 6 mm al di sotto della superficie del collicolo inferiore (**CI**). **Tal** = talamo; **CS** = collicolo superiore; **CM** = corpo mammillare.
C. Il midollo spinale viene asportato da un ratto neonato (di 0-5 giorni di età) e posto in soluzione fisiologica. L'aggiunta alla soluzione fisiologica di N-metil-D-aspartato (NMDA) e serotonina (5-idrossi-triptamina o 5-HT) provoca la comparsa di attività ritmica a raffica nei motoneuroni che innervano i muscoli delle gambe. Durante i periodi in cui è presente attività ritmica si possono effettuare registrazioni intracellulari o registrazioni con la tecnica del patch clamp dai neuroni del midollo lombare. (Modificata, da Cazalets e collaboratori, 1995.)

camminavano spontaneamente e fu addirittura osservato che quando era il momento di alimentarsi, uno di questi animali riusciva a sollevarsi e ad appoggiare le zampe anteriori su una sbarra. Subito dopo si scoprì che era possibile indurre movimenti di deambulazione negli arti posteriori del Gatto e del Cane anche dopo sezione completa del midollo spinale. I movimenti del cammino eseguiti da questi *preparati spinali* (Scheda 37.1) erano simili a quelli degli animali integri. La stimolazione elettrica non ritmica del midollo spinale disconnesso dai centri superiori induceva movimenti di locomozione la cui frequenza era correlata con l'intensità della corrente stimolante. Sempre nello stesso periodo è stata fatta l'importante osservazione che nei gatti e nei cani spinali il movimento passivo di un arto eseguito dallo sperimentatore può dare l'avvio ad una serie di movimenti attivi di deambulazione. Questa osservazione suggerisce che i riflessi propriocettivi svolgono un ruolo cruciale nella regolazione dei movimenti del cammino. Infine, nel 1911, Thomas Graham Brown scoprì che immediatamente dopo la sezione del midollo spinale potevano venir evocate contrazioni ritmiche alternate nei muscoli degli arti posteriori appena deafferentati.

Da queste prime ricerche possono essere tratte le seguenti quattro conclusioni:

1. Per generare gli schemi motori di base del cammino non sono necessarie formazioni sovraspinali.



2. La ritmicità di base del cammino è prodotta da circuiti neuronali situati interamente all'interno del midollo spinale.
3. I circuiti della locomozione possono essere attivati da segnali tonici discendenti provenienti da livelli più craniali del sistema nervoso centrale.
4. Le reti neuronali spinali che generano gli schemi motori ritmici, pur non richiedendo per la loro attivazione l'arrivo di segnali sensitivi, vengono efficacemente regolate da segnali provenienti dai propriocettori degli arti.

Dopo queste prime indagini, per quasi mezzo secolo poche ricerche si sono prefisse lo scopo di studiare i meccanismi nervosi che stanno alla base del cammino. In questo periodo le ricerche sui sistemi motori si indirizzarono verso lo studio dell'organizzazione delle vie riflesse e dei meccanismi di integrazione sinaptica a livello del midollo spinale (v. Capitolo 36). L'approccio moderno allo studio del controllo nervoso della locomozione iniziò negli anni intorno al 1960 e fu coronato da due importanti scoperte sperimentali. In primo luogo, fu dimostrato che schemi ritmici di attività motoria possono essere evocati in preparati spinali mediante l'applicazione di farmaci adrenergici (Scheda 37.1). In secondo luogo, in gatti decerebrati posti su una piattaforma mobile la stimolazione elettrica di una regione limitata del tronco dell'encefalo è in grado di provocare movimenti locomotori. Nello stesso periodo nel Gatto intatto libero di muoversi

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 37.1

diante la stimolazione della regione locomotoria mesencefalica. Queste differenze dipendono dal livello della decerebrazione. Il cammino spontaneo compare nei *preparati pre-mammilari*, nei quali il tronco dell'encefalo viene disconnesso dai centri superiori mediante una sezione che dal margine anteriore dei collicoli superiori si porta ad un livello immediatamente rostrale ai corpi mammilari. Quando la sezione viene fatta ad un livello più caudale rispetto ai corpi mammillari, non compare alcuna attività locomotoria spontanea, per evocare la quale occorre perciò stimolare la regione locomotoria mesencefalica (Figura 37.1B). Se vengono sostenuti e posti su una piattaforma mobile messa in movimento mediante un motore elettrico, entrambi i tipi di preparati sono in grado di camminare coordinando il passo di tutte e quattro le zampe, con una velocità del passo che dipende dalla velocità con cui viene fatta muovere la piattaforma mobile. In questi preparati è possibile registrare l'attività motoria durante il cammino e stimolare i nervi sensitivi attraverso elettrodi impiantati in permanenza per studiare i meccanismi riflessi che regolano il passo.

Preparati deafferentati

Secondo una vecchia ipotesi sul controllo nervoso della locomozione, l'attività deambulatoria sarebbe prodotta mediante una "catena" di riflessi propriocettivi: il ritmo di base del cammino verrebbe generato da una serie di riflessi da stiramento dei muscoli flessori ed estensori. La prova che questa ipotesi non è esatta fu fornita da Graham Brown, che dimostrò che gli schemi locomotori ritmici possono venir generati anche quando vengono a mancare tutte le afferenze sensitive provenienti dagli arti.

La deafferentazione viene ottenuta mediante la sezione di tutte le radici dorsali che innervano gli arti. Poiché le radici dorsali contengono solo fibre sensitive, l'innervazione motoria rimane integra. I preparati deafferentati sono stati utilizzati in passato per dimostrare le proprietà di cui è dotato il midollo spinale isolato, ma ormai vengono usati raramente perché la perdita dei segnali sensitivi tonici determina una considerevole riduzione dell'eccitabilità degli interneuroni e dei motoneuroni del midollo spinale. Perciò, le variazioni degli schemi locomotori che si osservano dopo deafferentazione possono dipendere dalla riduzione artificiosa dell'eccitabilità dei neuroni piuttosto che dalla perdita di segnali sensitivi specifici.

Preparati immobilizzati

Il ruolo svolto da particolari segnali sensitivi provenienti dagli arti può essere esaminato in modo più sistematico impedendo ai motoneuroni di generare movimenti. Questo effetto viene ottenuto generalmente paralizzando i muscoli mediante *d*-tubocurarina, che è un inibitore competitivo dell'acetilcolina che blocca la trasmissione sinaptica a livello della placca neuromuscolare. Quando in questi preparati viene provocata la locomozione, detta *locomozione fittizia*, i nervi motori dei muscoli flessori ed estensori scaricano in modo alternato, ma non si ha alcun movimento. Perciò, vengono rimossi gli effetti dei riflessi propriocettivi mentre i segnali sensitivi tonici vengono mantenuti. Poiché nei preparati immobilizzati è possibile ottenere registrazioni intracellulari ed extracellulari dai neuroni del midollo spinale, questi preparati vengono utilizzati per studiare gli eventi sinaptici associati all'attività locomotoria e l'organizzazione delle vie centrali e riflesse che controllano la locomozione.

Preparati di ratti neonati

Il midollo spinale asportato da ratti neonati (dopo 0-5 giorni dalla nascita) e posto in un bagno di soluzione fisiologica è in grado di generare raffiche di attività coordinate nei motoneuroni che innervano i muscoli degli arti se alla soluzione fisiologica vengono aggiunti NMDA e serotonina (Figura 37.1C). Questo promettente nuovo preparato è particolarmente utile per condurre analisi più dettagliate sulla sede e sul ruolo dei neuroni specificatamente implicati nella generazione del ritmo locomotorio e per lo studio farmacologico della rete neuronale che dà origine al ritmo stesso.

si riuscirono ad ottenere, nel corso del cammino, le prime registrazioni eletttromiografiche da gruppi di muscoli degli arti posteriori. Queste registrazioni hanno dimostrato la complessità degli schemi locomotori ed hanno messo in risalto il problema relativo alle modalità con cui i riflessi spinali si integrano con i circuiti intrinseci del midollo spinale al fine di produrre gli schemi locomotori.

Per camminare occorre eseguire una complessa sequenza di contrazioni muscolari

Al fine di esaminare gli schemi di contrazione dei muscoli nel corso della locomozione il ciclo del passo del Gatto e dell'Uomo può essere suddiviso in quattro fasi distinte: flessione (F), prima estensione (E_1), seconda estensione (E_2) e terza estensione (E_3) (Figura 37.2A). Le fasi F ed E_1 si presentano quando il piede è sollevato dal suolo (*oscillazione*), mentre le fasi E_2 ed E_3 si svolgono quando il piede è in contatto con il suolo (*appoggio*).

Il periodo di oscillazione inizia con la flessione dell'anca, del ginocchio e della caviglia (fase F). Dopo che è trascorso circa la metà del periodo di oscillazione il ginocchio e la caviglia cominciano ad estendersi mentre l'anca continua a flettersi (fase E_1). L'estensione del ginocchio e della caviglia durante la fase E_1 fa sì che il piede si sposti in avanti rispetto al corpo e prepari la gamba a sostenere il peso ancor prima che, con il contatto del piede con il suolo, inizi il periodo di appoggio. All'inizio del periodo di appoggio (fase E_2) le articolazioni del ginocchio e della caviglia si

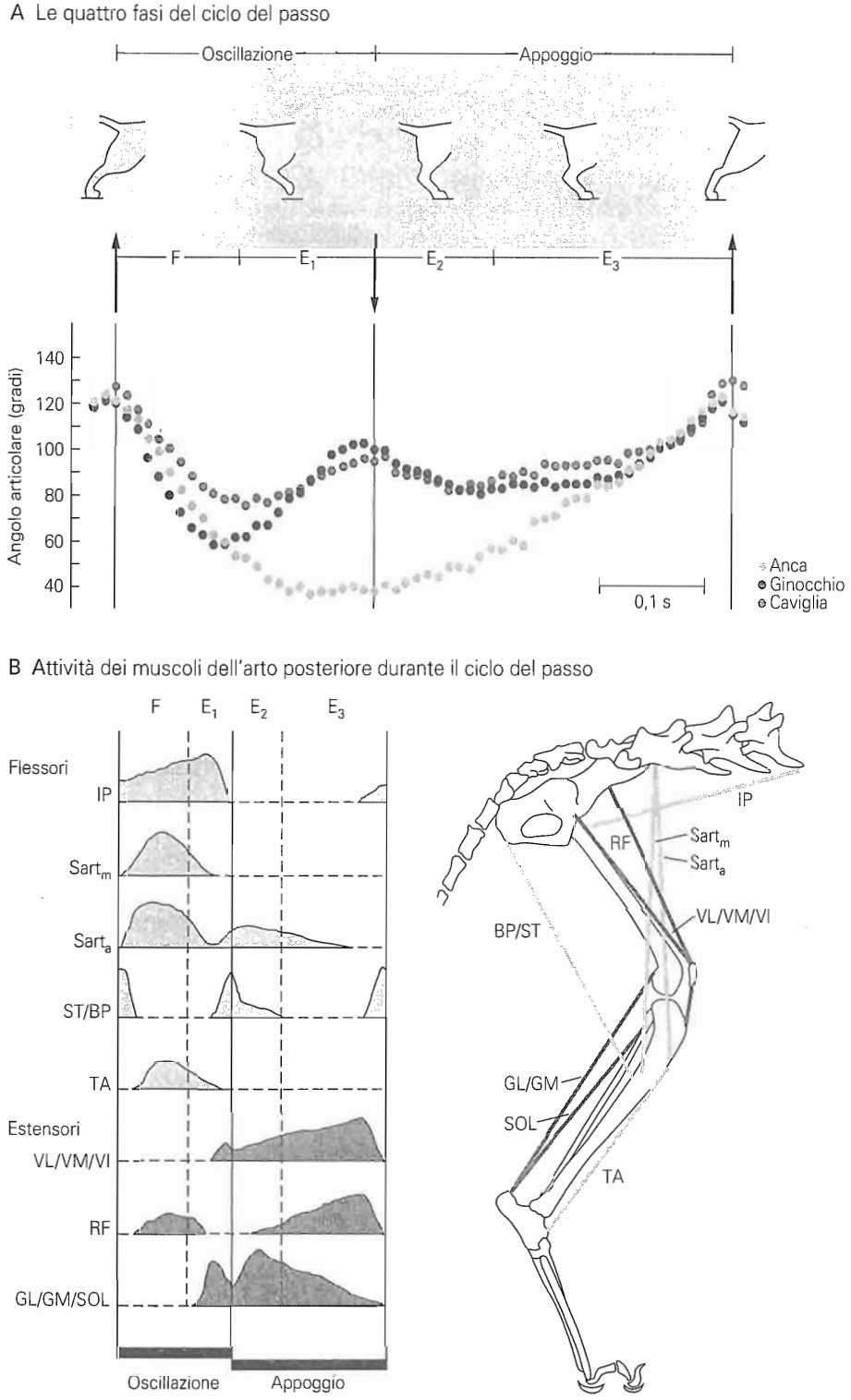


Figura 37.2 Il cammino viene prodotto da complessi schemi di contrazione dei muscoli delle gambe. A. Il ciclo del passo viene suddiviso in quattro fasi: la flessione (F) e la prima estensione (E_1) si svolgono durante la fase di oscillazione, la seconda estensione (E_2) e la terza estensione (E_3) durante la fase di appoggio. La seconda estensione è caratterizzata dalla flessione del ginocchio e della caviglia ed è provocata dal peso dell'animale. In questa fase i muscoli estensori del ginocchio e della caviglia si allungano mentre si contraggono. (Modificata, da Engberg e Lundberg, 1969.) B. Tipi di attività elettrica di alcuni muscoli flessori ed estensori dell'arto posteriore del Gatto durante il ciclo del passo. Anche se generalmente l'attività dei muscoli flessori ed estensori compare rispettivamente durante le fasi di oscillazione e di appoggio, lo schema complessivo dell'attività dei muscoli dell'arto posteriore è complesso sia per quanto riguarda le caratteristiche temporali che l'ampiezza delle contrazioni muscolari. La posizione dei muscoli è illustrata nello schema di destra. IP = ileo-psoas; GL e GM = gastrocnemio laterale e mediale; BP = bicipite posteriore; RF = retto del femore; $Sart_m$ e $Sart_a$ = sartorio mediale e anteriore; SOL = soleo; ST = semitendinoso; TA = tibiale anteriore; VL, VM e VI = vasto laterale, mediale e intermedio.

flettono, anche se i muscoli estensori sono ancora vigorosamente contratti. L'allungamento dei muscoli estensori della caviglia e del ginocchio mentre si stanno contraendo è dovuto al trasferimento del peso corporeo alla gamba. Il cedimento di questi muscoli mano a mano che il peso viene trasferito sulla gamba fa sì che il corpo possa muoversi in modo scorrevole rispetto al piede ed è essenziale per l'efficienza del passo. Nel corso della seconda parte del periodo di appoggio (fase E_3) l'anca, il ginocchio e la caviglia si estendono in modo tale da fornire la forza propulsiva necessaria per far muovere il corpo in avanti.

I movimenti ritmici delle gambe durante il ciclo del passo sono prodotti dalla contrazione di un gran numero di muscoli. In generale, la contrazione dei muscoli flessori ha luogo durante la fase F e la contrazione dei muscoli estensori avviene durante una o tutte le fasi E. Tuttavia, l'andamento temporale ed il livello dell'attività dei diversi muscoli variano in misura considerevole (Figura 37.2B). Per esempio, il muscolo flessore dell'anca (ileo-psoas) è continuamente contratto durante le fasi F ed E_1, mentre il muscolo flessore del ginocchio (semitendinoso) si contrae per un breve periodo di tempo all'inizio di cia-

 ISBN 88-408-1256-3

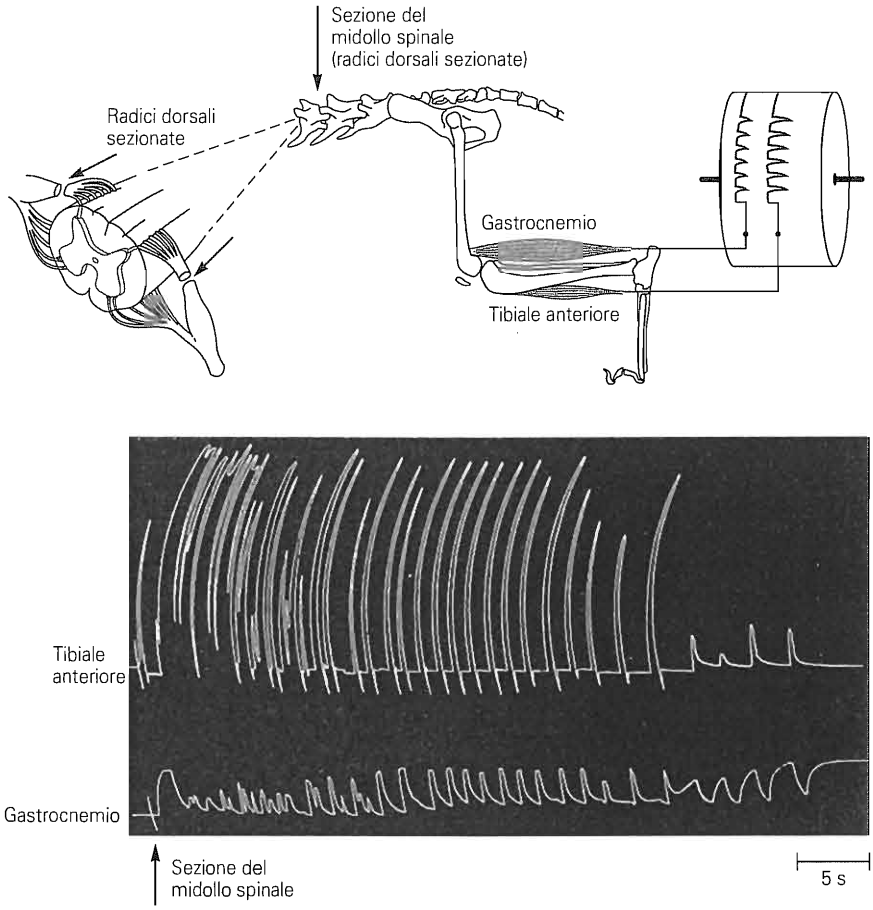


Figura 37.3 L'attività ritmica del cammino viene generata da reti di neuroni del midollo spinale. L'esistenza di queste reti neuronali spinali fu dimostrata per la prima volta da Thomas Graham Brown nel 1911. Graham Brown mise a punto un preparato sperimentale in cui a un animale venivano sezionate le radici dorsali e perciò le informazioni sensitive non potevano più raggiungere il midollo spinale. Le registrazioni riprodotte da un lavoro originale di Graham Brown dimostrano che contrazioni alternate dei muscoli flessori (tibiale anteriore) ed estensori (gastrocnemio) della caviglia iniziano subito dopo la sezione del midollo spinale.

scuna di queste due fasi. A rendere ulteriormente più complesso il ruolo dei diversi muscoli contribuisce il fatto che alcuni muscoli si contraggono sia durante il periodo di oscillazione che durante quello di appoggio. La complessa sequenza di contrazione dei diversi muscoli viene detto *schema motorio del cammino*.

Nei mammiferi lo schema motorio del cammino viene generato a livello spinale

Nel quadrupede la sezione del midollo spinale provoca inizialmente la paralisi completa degli arti posteriori. Tuttavia, questo intervento non abolisce in modo permanente la capacità degli arti posteriori di compiere movimenti deambulatori; la capacità degli arti posteriori di compiere spontaneamente movimenti di locomozione ricompare nell'arco di alcune settimane, soprattutto quando l'intervento viene effettuato su animali giovani. Nel gatto adulto il recupero dei movimenti locomotori può essere facilitato dall'addestramento quotidiano su una piattaforma mobile, associato a una stimolazione cutanea aspecifica della regione perineale. I tracciati elettromiografici che si registrano durante la locomozione dai muscoli degli arti posteriori dei gatti spinali cronici sono simili a quelli che si registrano nel corso del cammino degli animali normali. Inoltre, molte risposte riflesse che compaiono negli animali normali possono essere evocate anche negli animali spinali.

Reti neuronali del midollo spinale generano attività ritmiche alternate nei muscoli flessori ed estensori

Dalle ricerche di Graham Brown dell'inizio del ventesimo secolo abbiamo appreso che il midollo spinale isolato è in grado di generare raffiche ritmiche di attività reciproche nei motoneuroni dei muscoli flessori ed estensori degli arti posteriori, anche in assenza di segnali sensitivi (Figura 37.3). Graham Brown avanzò l'ipotesi che le contrazioni dei muscoli flessori ed estensori fossero controllate da due sistemi di neuroni, che denominò *semi-centri*, che si inibiscono reciprocamente fra di loro. Ipotizzò anche che il trasferimento dell'attività da un semi-centro all'altro dipendesse dall'affaticamento delle connessioni inibitorie.

L'ipotesi dei semi-centri è stata suffragata negli anni intorno al 1960 da ricerche sugli effetti della somministrazione, in gatti spinali, del farmaco L-diidrossi-fenilalanina (L-DOPA), che è un precursore dei neurotrasmettitori monoaminergici dopamina e noradrenalina. Dopo somministrazione di L-DOPA brevi treni di stimoli elettrici venivano applicati a fibre afferenti cutanee e muscolari di piccolo diametro. Questi stimoli evocavano raffiche di attività di lunga durata nei motoneuroni dei muscoli flessori o in quelli dei muscoli estensori a seconda che venissero stimolati nervi ipsilaterali o contralaterali. Nel loro insieme, le fibre afferenti di piccolo diametro che producono questi effetti vengono denominate *afferenze del riflesso flessorio* (ARF). Se veniva somministrata anche

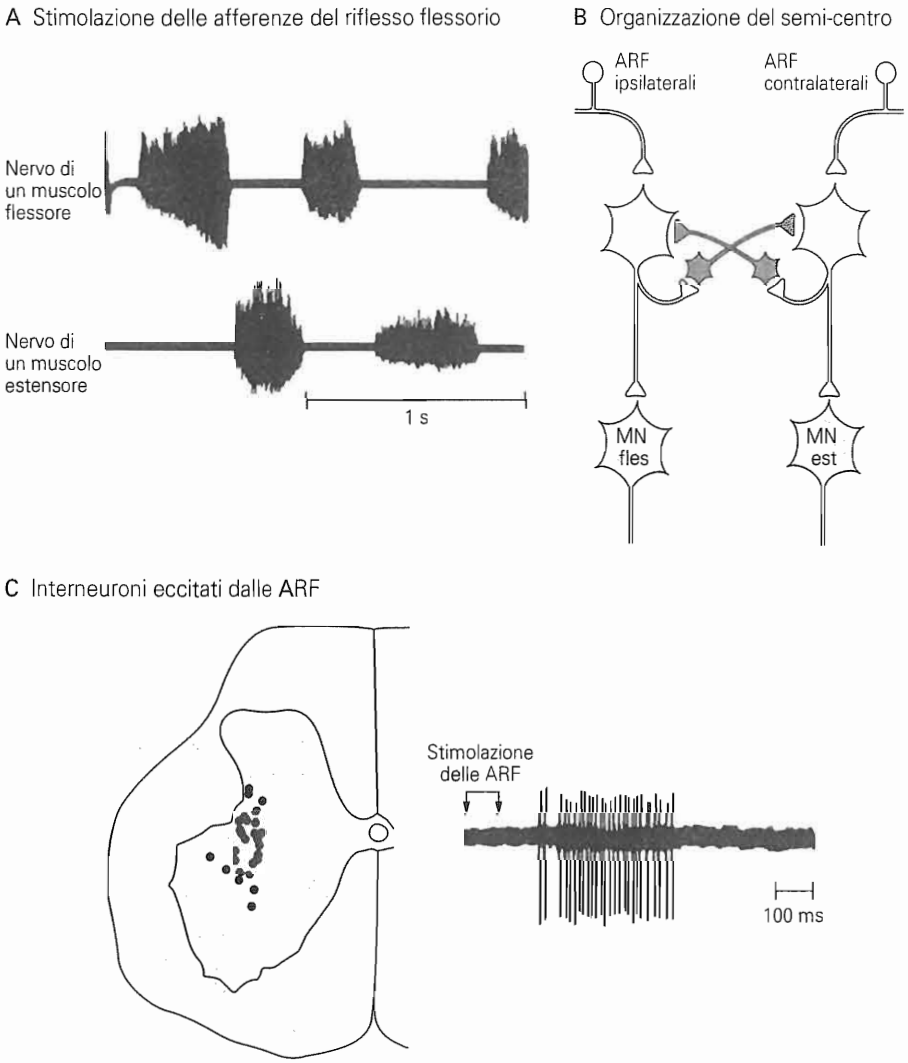


Figura 37.4 In gatti spinali trattati con L-DOPA (L-diidrossi-fenilalanina) e nialamide è possibile dimostrare l'esistenza di particolari componenti del generatore centrale di schemi motori mediante la stimolazione elettrica delle fibre afferenti cutanee e muscolari ad alta soglia (afferenze del riflesso flessorio, ARF).
A. Una stimolazione di breve durata delle ARF ipsilaterali evoca una breve sequenza di attività ritmica nei motoneuroni dei muscoli flessori ed estensori. (Modificata, da Jankowska e collaboratori, 1967a.)
B. Inibizione reciproca fra gli interneuroni delle vie che mediano i riflessi a lunga latenza evocati dalle ARF ipsilaterali e contralaterali. È probabile che questa organizzazione a semi-centro degli interneuroni che controllano i muscoli flessori ed estensori sia l'elemento fondamentale per la generazione centrale del ritmo del cammino.
MN = motoneurone.
C. Gli interneuroni del semi-centro sono situati nella regione intermedia della sostanza grigia. Raffiche di attività ritardate, di lunga durata, vengono evocate in questi interneuroni dalla stimolazione delle ARF ipsilaterali. (Modificata, da Jankowska e collaboratori, 1967b.)

nialamide (che è un farmaco che prolunga l'azione della noradrenalina liberata a livello spinale) si osservavano spesso brevi sequenze di attività ritmica reciproca nei motoneuroni dei muscoli flessori ed estensori (Figura 37.4A).

Il sistema di interneuroni che genera le raffiche di attività nei motoneuroni dei muscoli flessori inibisce il sistema degli interneuroni che genera le raffiche nei motoneuroni dei muscoli estensori e viceversa (Figura 37.4B). Questa caratteristica dell'organizzazione dei circuiti spinali suffraga l'ipotesi di Graham Brown secondo la quale le raffiche di attività che compaiono alternativamente nei motoneuroni dei muscoli flessori ed estensori sono prodotte da semi-centri che si inibiscono reciprocamente. Gli interneuroni che mediano i riflessi evocati dalle fibre afferenti del riflesso flessorio non sono stati ancora del tutto identificati, ma probabilmente ne fanno parte interneuroni della regione intermedia della sostanza grigia del sesto segmento lombare. Nei gatti spinali trattati con L-DOPA, gli interneuroni di questa regione del midollo spinale producono raffiche prolungate di attività in risposta a treni di stimoli di breve durata applicati alle ARF ipsilaterali o contralaterali (Figura 37.4C).

Sappiamo ben poco sulle reti di interneuroni che generano il ritmo locomotorio nei mammiferi. Sebbene interneuroni ritmicamente attivi siano stati identificati diffusamente nella sostanza grigia dei segmenti lombari e sacrali, non disponiamo di alcuna informazione sulle interconnessioni di questi interneuroni e sull'eventuale partecipazione di alcuni di essi alla rete neuronale che genera il ritmo locomotorio. Recenti indagini sulla generazione di questo ritmo nel midollo spinale dei ratti neonati hanno dimostrato che alcuni interneuroni ritmicamente attivi possono mantenere una depolarizzazione protratta in risposta a deboli segnali sinaptici (*potenziali di plateau*). Poiché è noto che questa proprietà attiva della membrana cellulare è importante per la genesi di attività ritmiche nei sistemi degli invertebrati, è probabile che essa contribuisca anche alla genesi dell'attività ritmica nel midollo spinale dei mammiferi.

La mancanza di informazioni sui circuiti e sui meccanismi neuronali che generano l'attività ritmica del midollo spinale dei mammiferi è dovuta, in larga misura, al fatto che il sistema nervoso dei mammiferi è altamente complesso. Al contrario, disponiamo di conoscenze più approfondite sui meccanismi responsabili della generazione di attività ritmiche negli invertebrati e nei vertebrati inferiori, che possiedono un sistema nervoso relativamente meno complesso. Le reti neuronali che sono in grado di generare attività motoria ritmica in assenza di

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 37.2

I generatori centrali di schemi motori

Un generatore centrale di schemi motori (GCS) è una rete neuronale capace di generare schemi ritmici di attività motoria in assenza di segnali sensitivi fasici provenienti dai recettori periferici. Sono stati identificati ed analizzati i GCS di oltre 50 sistemi motori ritmici, compresi quelli che controllano il cammino, il nuoto, l'assunzione di cibo, la respirazione ed il volo. Anche se lo schema motorio generato a livello centrale è a volte molto simile ad uno schema motorio normale, come nel caso del nuoto della Lampreda, esistono spesso differenze rilevanti. Lo schema di base dei GCS viene di norma modificato dalle informazioni sensitive provenienti dai recettori periferici e da segnali ritrasmessi da altre regioni del sistema nervoso centrale.

La generazione di attività motoria ritmica ad opera dei GCS dipende da tre fattori: (1) le proprietà cellulari dei singoli neuroni della rete, (2) le proprietà delle giunzioni sinaptiche fra i neuroni e (3) le caratteristiche delle interconnessioni fra i neuroni (Tabella 37.1). Farmaci ad azione modulatoria, in generale amine o peptidi, possono alterare le proprietà delle cellule e delle sinapsi facendo sì che un GCS possa generare diversi tipi di schemi motori.

I GCS più semplici contengono neuroni che sono in grado di generare spontaneamente raffiche di attività. Questi *generatori endogeni di raffiche di attività* possono attivare i motoneuroni ed alcuni motoneuroni sono essi stessi generatori endogeni di raffiche di attività. I generatori endogeni di raffiche di attività sono comuni nei GCS che producono ritmi motori continui, come nel caso della respirazione. La locomozione è invece un comportamento episodico e quindi è necessario che questi generatori endogeni di raffiche di attività vengano sottoposti a regolazione. Spesso l'attività a raffica viene indotta da neuromodulatori. Queste sostanze possono anche modificare le proprietà dei neuroni in modo tale che brevi depolarizzazioni possono produrre depolarizzazioni persistenti (*potenziali plateau*) che durano anche dopo che è cessata la depolarizzazione iniziale. Neuroni in grado di produrre potenziali plateau sono stati identificati in un gran numero di GCS e in alcuni casi la capacità di generare potenziali plateau è essenziale per la genesi delle attività motorie ritmiche.

La ritmicità dei GCS non dipende sempre dalla capacità dei neuroni della rete di produrre raffiche di attività o potenziali plateau, ma può essere il risultato di meccanismi di feedback inibitorio. Questi meccanismi sono stati studiati in modo approfondito nei GCS che controllano la respirazione. Nei GCS che producono ritmi motori continui, come nel caso della respirazione, la locomozione è invece un comportamento episodico e quindi è necessario che questi generatori endogeni di raffiche di attività vengano sottoposti a regolazione. Spesso l'attività a raffica viene indotta da neuromodulatori. Queste sostanze possono anche modificare le proprietà dei neuroni in modo tale che brevi depolarizzazioni possono produrre depolarizzazioni persistenti (*potenziali plateau*) che durano anche dopo che è cessata la depolarizzazione iniziale. Neuroni in grado di produrre potenziali plateau sono stati identificati in un gran numero di GCS e in alcuni casi la capacità di generare potenziali plateau è essenziale per la genesi delle attività motorie ritmiche.

La ritmicità dei GCS non dipende sempre dalla capacità dei neuroni della rete di produrre raffiche di attività o potenziali plateau, ma può essere il risultato di meccanismi di feedback inibitorio. Questi meccanismi sono stati studiati in modo approfondito nei GCS che controllano la respirazione.

Tabella 37.1 Elementi costitutivi delle reti neuronali che generano attività ritmiche

Proprietà cellulari	Proprietà sinaptiche	Tipi di connessioni
Soglia	Segno	Inibizione reciproca
Relazione frequenza-corrente	Intensità	Inibizione ricorrente
Adattamento della frequenza dei potenziali d'azione	Decorso temporale	Eccitamento ed inibizione in parallelo
Iperpolarizzazione dopo la raffica di attività	Trasmissione:	Eccitamento reciproco
Eccitamento ritardato	Elettrica	
Rimbalzo postinibitorio	Chimica	
Potenziali plateau	Meccanismi di liberazione:	
Scarica a raffica:	Potenziale d'azione	
Endogena	Graduale	
Condizionata	Potenziali postsinaptici con molte componenti	
	Facilitazione/depressione:	
	A breve termine	
	A lungo termine	

segnali sensitivi a feed-back vengono detti *generatori centrali di schemi motori* (Scheda 37.2).

Il sistema del midollo spinale che genera l'attività ritmica è in grado di dare origine a schemi motori complessi

In generale, gli schemi locomotori generati nei preparati spinali deafferentati o immobilizzati sono molto più semplici di quelli del cammino normale; essi sono generalmente costituiti da raffiche alternate di attività dei motoneuroni dei muscoli flessori ed estensori (Figura 37.7A). Tuttavia, negli animali spinali immobilizzati possono essere generati schemi locomotori più complessi con l'applicazione di farmaci (come la 4-aminopiridina) o dopo un adeguato periodo di addestramento. Inoltre, nei preparati decerebrati possono essere generati schemi locomotori complessi nei motoneuroni che innervano i muscoli degli arti posteriori anche dopo deafferentazione (Figura 37.7B); questi schemi locomotori sono simili a quelli che si osservano negli stessi animali prima della

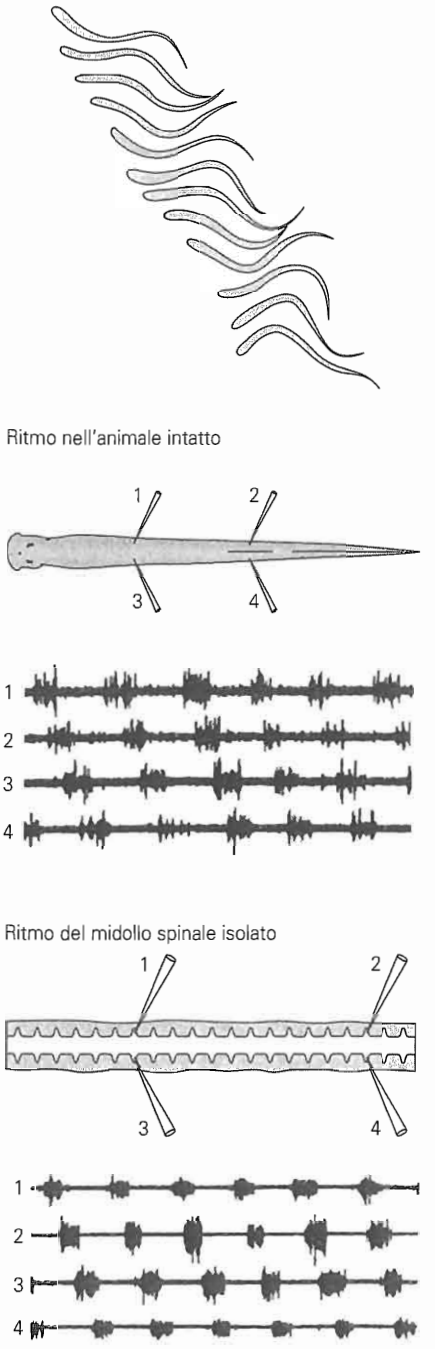


Figura 37.5 La Lampreda nuota eseguendo una serie di contrazioni muscolari che si succedono come un'onda lungo un lato del corpo e che sono sfasate di 180° rispetto ad una serie simile di contrazioni muscolari che si susseguono anch'esse come un'onda e che interessano l'altro lato del corpo. Questo schema di attività può essere rilevato registrando da siti diversi lungo il corpo dell'animale mentre questi sta nuotando normalmente. Nella parte centrale della figura sono state riportate le registrazioni elettromiografiche ottenute da quattro siti del corpo integro di una lampreda. Il fatto che lo stesso schema di attività si registri da quattro radici spinali di un midollo isolato (in basso) dimostra che questo schema motorio è di origine centrale. (Modificata, da Grillner e collaboratori, 1987.)

ziali plateau. Una rete neuronale semplice può generare attività ritmica se contiene meccanismi tempo-dipendenti in grado di aumentare o ridurre l'attività di alcuni dei suoi neuroni. Uno di questi meccanismi è costituito dal rimbalzo postinibitorio, che consiste in un aumento transitorio dell'eccitabilità di un neurone che si manifesta alla fine di un segnale inibitorio. Due neuroni che si inibiscono reciprocamente possono oscillare in modo alternato se ciascuno dei due neuroni è dotato di un meccanismo di rimbalzo postinibitorio. Altri meccanismi tempo-dipendenti sono la depressione sinaptica, il ritardo con cui inizia l'attività dopo una depolarizzazione (eccitamento ritardato) e i meccanismi basati su differenze nel decorso temporale delle azioni sinaptiche mediate da vie poste in parallelo che interconnettono due neuroni.

La maggior parte dei GCS producono schemi temporali complessi di attivazione di gruppi diversi di motoneuroni. A volte lo schema motorio può essere suddiviso in un certo numero di fasi distinte; anche all'interno di una fase le caratteristiche temporali dell'attività dei vari motoneuroni possono essere diverse. La sequenza delle diverse fasi degli schemi motori può essere regolata attraverso meccanismi diversi. Forse il meccanismo più semplice è quello dell'inibizione reciproca: gli interneuroni che scaricano in fasi opposte, gli uni rispetto agli altri, sono usualmente accoppiati mediante connessioni inibitorie. Un altro meccanismo è quello basato sulla velocità di recupero dall'inibizione, che può influenzare il tempo d'avvio relativo dell'attività di due neuroni liberati da un controllo inibitorio. Infine, l'eccitamento reciproco è un meccanismo importante per far sì che un gruppo di neuroni scarichi in modo

deafferentazione. Infine, nei preparati decerebrati immobilizzati possono essere generati diversi tipi di schemi locomotori, che possono essere significativamente modificati facendo variare il livello dei segnali afferenti tonici (Figura 37.7C).

Da queste osservazioni appare chiaro che la rete neuronale del midollo spinale che genera gli schemi motori può produrre diversi tipi di attività ritmiche. Il particolare schema motorio che viene espresso dipende da molti fattori, quali i segnali sovraspinali e quelli sensitivi tonici che raggiungono i generatori degli schemi motori del midollo spinale ed i farmaci utilizzati per avviare l'attività ritmica. Questa flessibilità funzionale del generatore spinale di schemi motori può essere spiegata ipotizzando l'esistenza di semi-centri che si inibiscono a vicenda e sono in grado di produrre uno schema ritmico in cui l'attività reciproca dei motoneuroni flessori si alterna con quella degli estensori, mentre lascia che i dettagli delle caratteristiche temporali degli schemi motori vengano sviluppati per il tramite dell'organizzazione e delle proprietà di una rete interneuronale interposta fra i semicentri ed i motoneuroni (Figura 37.7D).

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 37.2

più o meno sincrono. Il meccanismo dell'eccitamento reciproco è spesso mediato da sinapsi elettriche, soprattutto quando è importante generare rapidamente intense raffiche di attività in gruppi di neuroni.

Uno dei GCS analizzati in modo più approfondito è quello del nuoto della Lampreda. La Lampreda nuota attivando in modo alternato i motoneuroni dei due lati di ogni segmento corporeo (Figura 37.5). Ogni segmento corporeo contiene una rete di neuroni in grado di generare l'attività ritmica alternata nei motoneuroni dei due lati (Figura 37.6).

Nei processi che avviano e fanno cessare l'attività della rete neuronale di un lato sono implicati diversi meccanismi cellulari e sinaptici. Un meccanismo importante per l'avvio dell'attività è quello basato sull'apertura di recettori-canali NMDA in grado di produrre potenziali plateau. Una volta esauritasi l'inibizione prodotta dall'interneurone contralaterale I, i recettori-canali NMDA di tutti i neuroni ipsilaterali vengono aperti da una depolarizzazione prodotta dal meccanismo del rimbalzo postinibitorio. La voltaggio-dipendenza dei recettori-canali NMDA provoca, a sua volta, l'insorgenza di potenziali plateau. La depolarizzazione viene ulteriormente potenziata dall'attivazione di canali Ca^{2+} sensibili a bassi voltaggi. L'ingresso di Ca^{2+} attraverso questi canali e attraverso i recettori-canali NMDA attiva canali K^+ calcio-dipendenti. Il conseguente aumento della conduttanza al K^+ provoca la fine dei potenziali plateau e contribuisce alla fine dell'attività.

Due altri meccanismi contribuiscono alla fine dell'attività di ciascuna metà della rete neuronale. Il primo è costituito dalla progressiva diminuzione della frequenza di scarica dei neuroni prodotta dalla sommazione delle iperpolarizzazioni postume lente. L'altro è l'eccitazione ritardata degli interneuroni L, che inibiscono gli interneuroni I (Figura 37.6) e quindi rimuovono l'inibizione dalla metà contralaterale della rete neuronale, che può così entrare in attività.

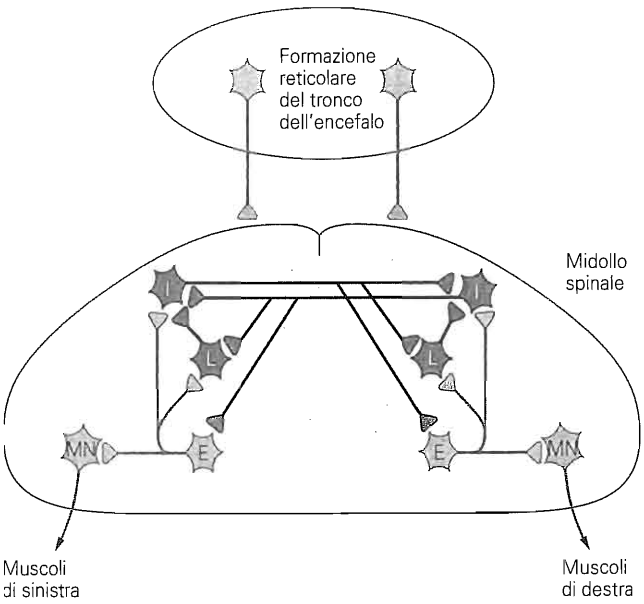


Figura 37.6 Caratteristiche principali della rete neuronale di ciascun segmento corporeo che è responsabile dello schema locomotorio ritmico del nuoto nella Lampreda. L'attività di ciascuna rete segmentale viene avviata dall'attività di assoni glutammatergici discendenti provenienti dalla formazione reticolare. I neuroni reticolospinali aumentano l'eccitabilità di tutti i neuroni delle reti segmentali attraverso l'attivazione sia di recettori NMDA che di recettori non NMDA.
Da ciascun lato della rete neuronale interneuroni eccitatori (E) attivano i motoneuroni (MN) e due classi di interneuroni inibitori (I ed L). Gli assoni degli interneuroni I attraversano la linea mediana ed inibiscono tutti i neuroni della metà contralaterale della rete neuronale ed in questo modo fanno sì che, quando i muscoli di un lato vengono attivati, quelli dell'altro siano silenti. Gli interneuroni L inibiscono gli interneuroni I ipsilaterali. (Modificata, da Grillner e collaboratori, 1995.)

Gli schemi del cammino vengono regolati da segnali afferenti provenienti dagli arti in movimento

Il cammino normale, anche se è automatico, non è necessariamente stereotipato. Al di fuori delle condizioni di laboratorio, i mammiferi utilizzano costantemente i segnali afferenti per adeguare i loro schemi locomotori alle variazioni del terreno e ad eventi inattesi. Per regolare il cammino vengono utilizzati tre importanti tipi di informazioni: segnali somatosensitivi provenienti dai recettori muscolari e cutanei, segnali provenienti dall'apparato vestibolare (per controllare l'equilibrio) e segnali visivi.

Nei suoi studi sul ruolo delle afferenze somatosensitive nel cammino Sherrington operò una distinzione fra il ruolo svolto dai propriocettori e quello svolto dagli esterocettori. I *propriocettori* sono situati nei muscoli e nelle articolazioni e vengono attivati dai movimenti del corpo. I segnali provenienti dai propriocettori sono implicati nella regolazione automatica del cammino. Gli *esterocettori* sono situati nella cute e la loro principale funzione è quella di adeguare il cammino agli stimoli esterni. Questa distinzione conserva anche oggi la sua validità, anche se ora è stato dimostrato che i segnali afferenti cutanei forniscono importanti informazioni a feed-back circa i movimenti del corpo.

Le caratteristiche temporali e l'ampiezza degli schemi del cammino vengono regolati da segnali propriocettivi

Una delle prove più convincenti che i segnali afferenti somatosensitivi provenienti dagli arti regolano il ciclo del passo è costituita dal fatto che la frequenza del passo nei gatti spinali e decerebrati dipende dalla velocità con cui

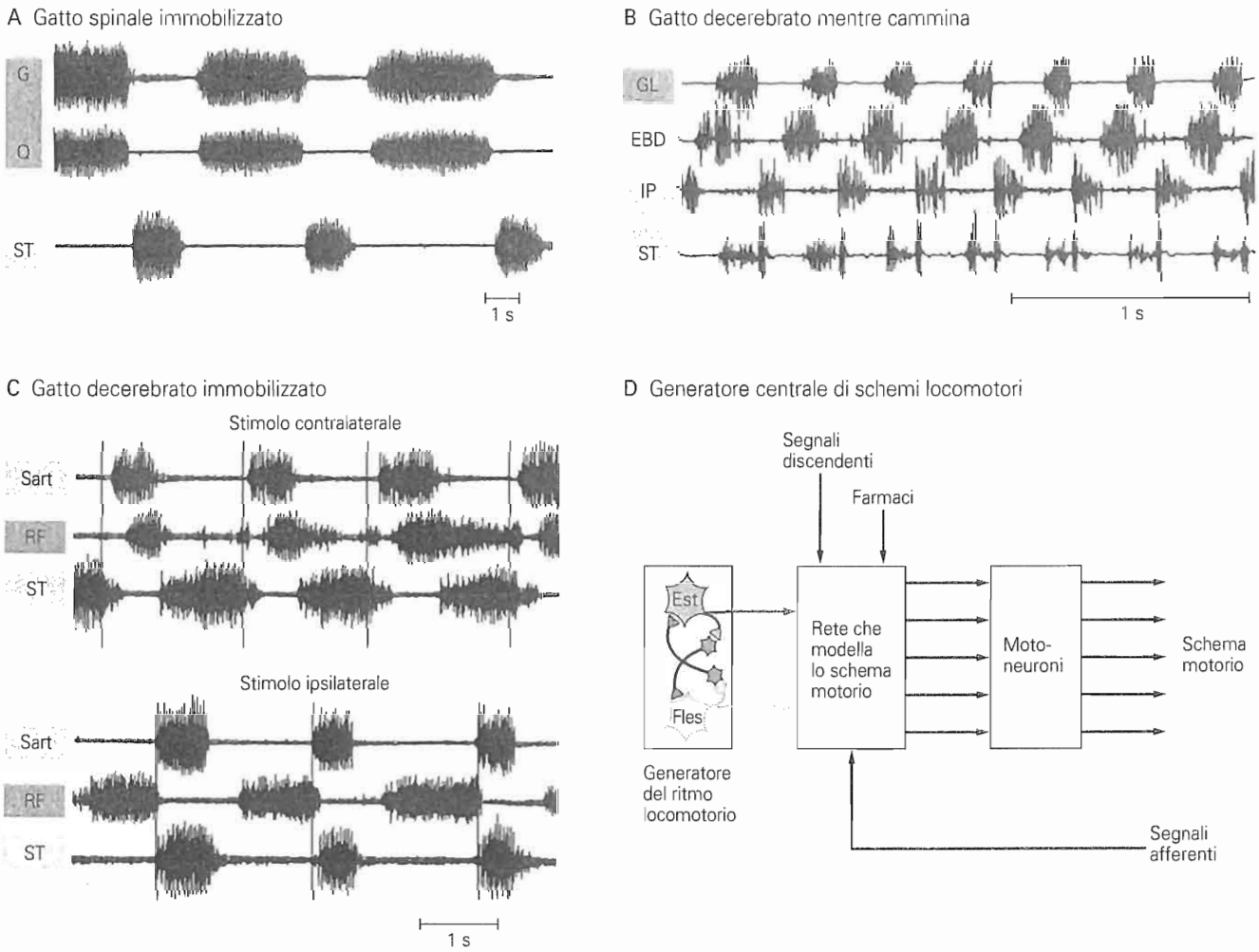


Figura 37.7 È possibile generare diversi tipi di schemi motori anche quando il midollo spinale non riceve segnali sensitivi fasici.
A. Schemi reciproci di attività registrati dai nervi dei muscoli flessori ed estensori di un gatto spinale immobilizzato, trattato con L-DOPA e nialamide. G = gastrocnemio; Q = quadricipite; ST = semitendinoso. (Modificata, da Edgerton e collaboratori, 1976.)
B. Schemi motori complessi registrati durante il cammino in un gatto decerebrato con i muscoli delle gambe posteriori deafferentati. GL = gastrocnemio laterale; EBD = estensore breve delle dita; IP = ileo-psoas; ST = semitendinoso. (Modificata, da Grillner e Zangger, 1984.)
C. Schemi motori fittizi registrati da un gatto decerebrato, con i muscoli delle gambe posteriori deafferentati, durante il cammino mentre la zampetta ipsilaterale e contralaterale venivano compresse. Lo schema motorio risultava radicalmente modificato cambiando la sede di stimolazione. SART = muscolo sartorio; RF = retto del femore; ST = semitendinoso. (Modificata, da Perret e Cabelguen, 1980.)
D. In questo ipotetico generatore di schemi locomotori il ritmo di base viene prodotto attraverso l'inibizione reciproca dei semi-centri per i muscoli flessori ed estensori (v. Figura 37.4B). I segnali di uscita degli interneuroni di questi semi-centri attivano i motoneuroni attraverso un sistema intermedio di interneuroni (rete che modella lo schema motorio) che controlla i tempi di attivazione delle diverse classi di motoneuroni. Le caratteristiche temporali degli schemi di attività motoria possono essere modificate da segnali discendenti, da farmaci o da segnali afferenti che agiscono modificando le proprietà funzionali degli interneuroni della rete preposta alla generazione degli schemi motori.

si muove la piattaforma mobile sulla quale questi animali vengono fatti camminare. In particolare, i segnali afferenti regolano la durata della fase di appoggio. Quando la frequenza del passo aumenta, diminuisce la durata della fase di appoggio, mentre quella della fase di oscillazione rimane relativamente costante. Questa osservazione suggerisce che alcuni tipi di segnali sensitivi segnalino la fine della fase di appoggio e contribuiscano all'inizio della fase di oscillazione.

Sherrington ipotizzò per primo che di questo effetto fossero responsabili i propriocettori dei muscoli dell'anca. Egli osservò che, in gatti e cani spinali cronici, l'estensione rapida dell'articolazione dell'anca determinava la contrazione dei muscoli flessori, mentre l'estensione delle articolazioni del ginocchio e della caviglia non aveva quest'effetto. Ricerche più recenti hanno dimostrato che, se si impedisce l'estensione dell'anca di un arto, si ha l'arresto del ciclo del passo di quell'arto, mentre il movimento ritmico dell'anca può avviare il ritmo locomotorio. In queste condizioni l'inizio dell'attività a raffica dei motoneuroni dei muscoli flessori è sincrono con l'estensione dell'anca (Figura 37.8A). Le fibre afferenti che trasmettono le informazioni relative all'angolo dell'articolazione dell'anca in corrispondenza del quale inizia la fase di oscillazione provengono dai fusi neuromuscolari dei flessori dell'anca. Negli animali decerebrati lo stiramento dei muscoli flessori dell'anca effettuato per imitare l'allungamento di questi muscoli che si verifica alla fine del-

 ISBN 88-408-1256-3

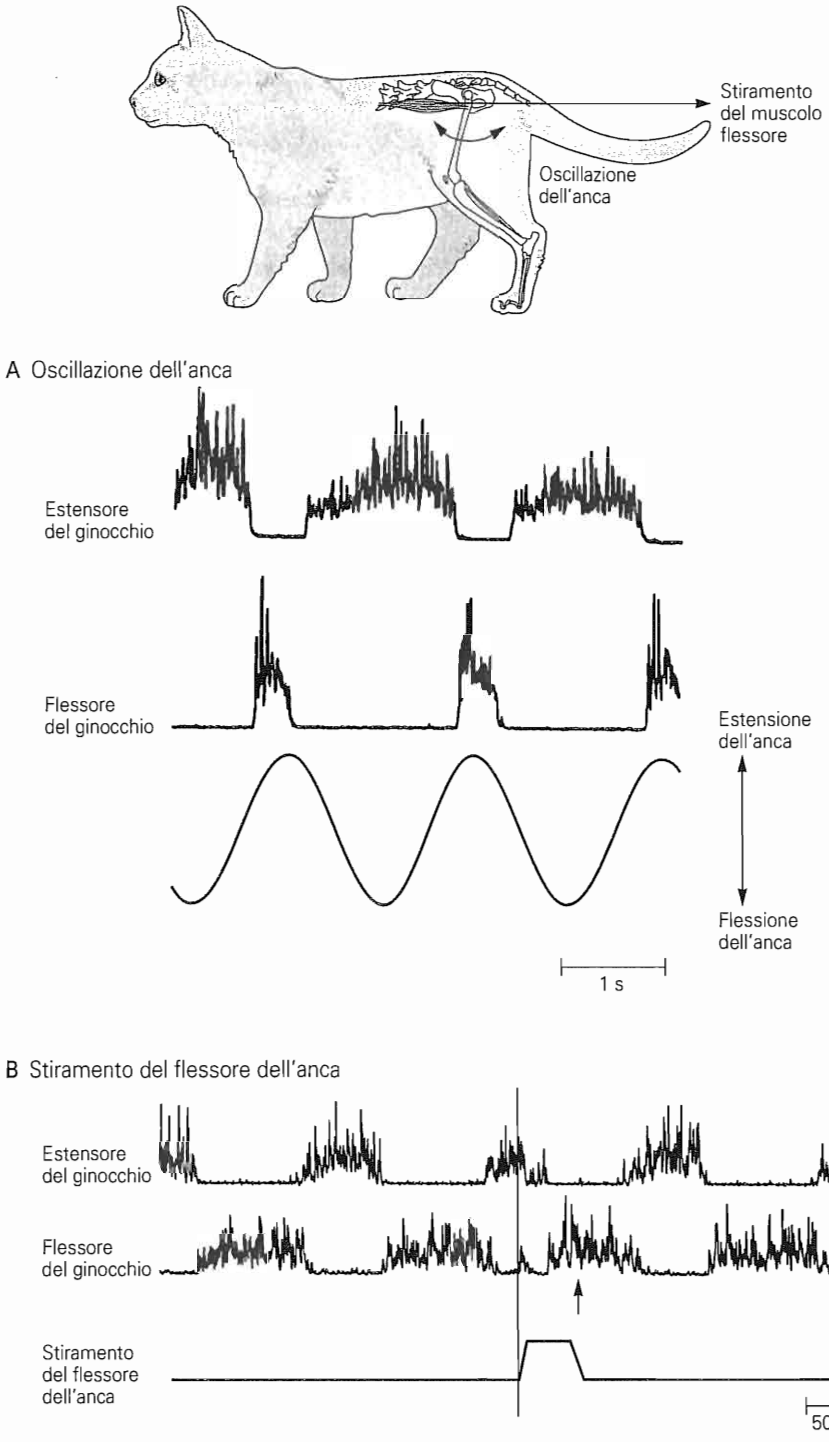


Figura 37.8 La transizione dalla fase di appoggio a quella di oscillazione viene controllata da informazioni relative all'estensione dell'anca. A. Nei gatti decerebrati immobilizzati i movimenti oscillatori dell'articolazione dell'anca generano uno schema locomotorio fittizio nei motoneuroni dei muscoli estensori e flessori. Si noti che le raffiche dei motoneuroni flessori, che corrispondono alla fase di oscillazione, compaiono quando l'anca è estesa. (Modificata, da Kriellaars e collaboratori, 1994.) B. Nei gatti decerebrati lo stiramento di un muscolo flessore dell'anca (l'ileo-psoas) disinserito dalle sue inserzioni scheletriche provoca, durante il cammino, l'inibizione dell'attività dei motoneuroni dei muscoli estensori e un inizio più precoce dell'attività di quelli dei muscoli flessori. La freccia indica l'istante in cui avrebbe dovuto manifestarsi l'inizio dell'attività dei muscoli flessori in assenza di una loro trazione. Quest'effetto è prodotto dall'attivazione delle fibre sensitive provenienti dai fusi neuromuscolari. (Modificata, da Hiebert e collaboratori, 1996.)

la fase di appoggio inibisce il semi-centro dei muscoli estensori e perciò facilita l'avvio dell'attività a raffica nei motoneuroni dei muscoli flessori durante il cammino (Figura 37.8B).

Altri importanti segnali implicati nella regolazione del ciclo del passo provengono dagli organi tendinei del Golgi e dai fusi neuromuscolari dei muscoli estensori. La stimolazione elettrica delle fibre afferenti da questi recettori prolunga la fase di appoggio e spesso riesce a ritardare l'inizio della fase di oscillazione finché lo stimolo non viene a cessare (Figura 37.9A). Entrambi i tipi di afferenze sono attive durante la fase di appoggio, nel corso della

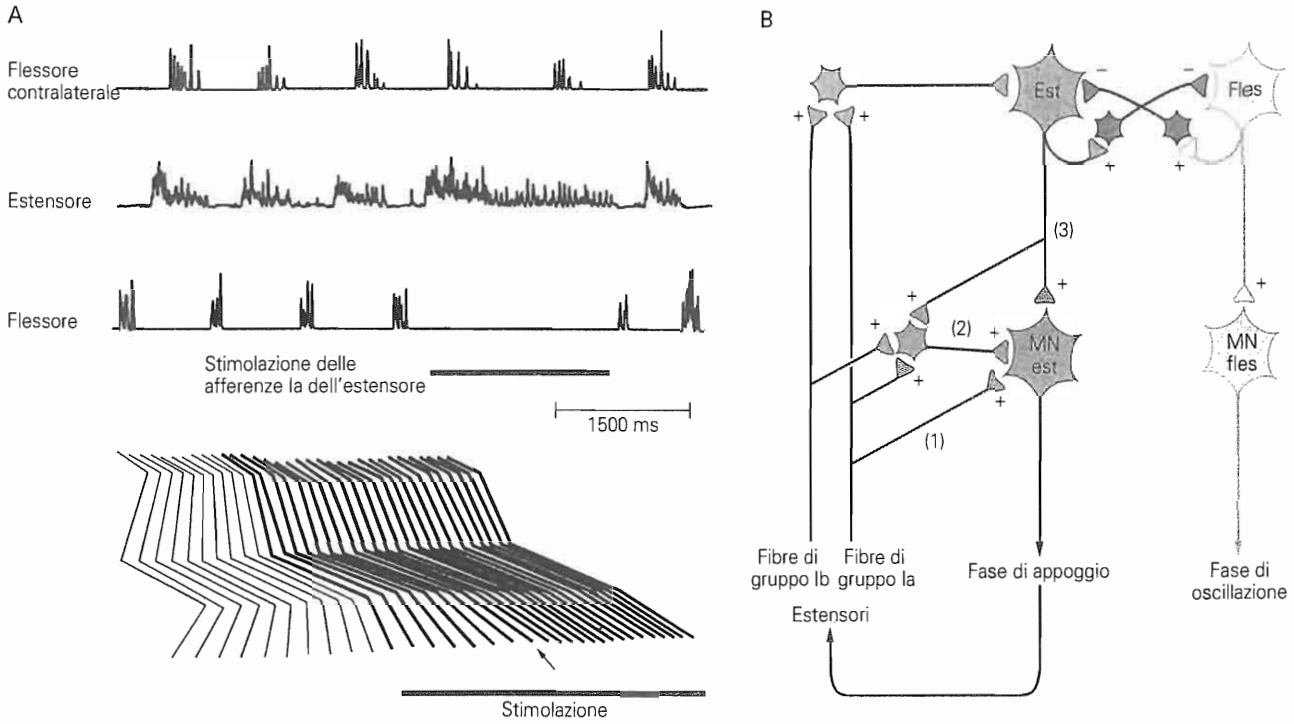


Figura 37.9 L'inizio della fase di oscillazione del cammino viene controllato da segnali a feed-back provenienti dagli organi tendinei del Golgi e dai fusi neuromuscolari dei muscoli estensori.
A. In un gatto decerebrato la stimolazione elettrica delle fibre sensitive di gruppo Ib provenienti dai muscoli estensori della caviglia, durante il cammino, inibisce l'attivazione dei flessori ipsilaterali e prolunga quella degli estensori ipsilaterali. Questa stimolazione non altera le caratteristiche temporali dell'attività dei flessori contralaterali. La stimolazione delle afferenze di gruppo Ib provenienti dagli estensori inibisce l'inizio della fase di oscillazione, come si può rilevare dalla posizione della gamba durante la stimolazione stessa (in basso). La freccia indica il punto in cui sarebbe dovuta iniziare normalmente la fase di oscillazione se non fossero state stimolate le fibre afferenti provenienti dagli estensori. (Modificata, da Whelan e collaboratori, 1995.)
B. Vie afferenti dei muscoli estensori che regolano la fase di appoggio. Il generatore centrale dello schema motorio è stato rappresentato da due gruppi di interneuroni (Est e Fles) che si inibiscono reciprocamente. I segnali a feed-back provenienti dalle fibre Ia e Ib dei muscoli estensori influenzano l'attività dei muscoli estensori attraverso tre vie eccitatorie (+): (1) connessioni monosinaptiche delle fibre Ia con i motoneuroni dei muscoli estensori (MN); (2) connessioni disinaptiche provenienti dalle fibre Ia e Ib che diventano attive durante la fase di estensione e (3) una via polisinaptica eccitatoria passante attraverso gli interneuroni del generatore centrale dello schema motorio che controllano i muscoli estensori. Queste vie aumentano il livello dell'attività dei motoneuroni dei muscoli estensori durante la fase di appoggio e assicurano il mantenimento della loro attività quando viene applicato un carico.

quale gli organi tendinei del Golgi forniscono informazioni sul carico applicato alla gamba. L'azione eccitatoria esercitata dagli organi tendinei del Golgi durante il cammino è opposta a quella inibitoria che questi recettori esercitano in assenza di movimenti locomotori (v. Capitolo 36). La conseguenza funzionale di questa inversione del riflesso è che la fase di oscillazione non comincia finché la gamba non viene privata del carico e le forze esercitate dai muscoli estensori non sono sufficientemente diminuite (in seguito alla diminuzione dell'attività degli organi tendinei del Golgi). La sottrazione del carico all'arto avviene di norma alla fine dell'estensione della gamba, quando il peso dell'animale grava sulle altre gambe ed i muscoli estensori si accorciano e non sono pertanto in condizione di sviluppare livelli di forza ottimali.

Oltre a regolare la transizione dalla fase di appoggio a quella di oscillazione, i segnali a feed-back provenienti dai fusi neuromuscolari e dagli organi tendinei del Golgi contribuiscono in maniera significativa alla genesi dell'attività a raffica dei motoneuroni dei muscoli estensori. Nel Gatto la riduzione dei segnali a feed-back provenienti da questi recettori riduce il livello dell'attività dei muscoli estensori di oltre il 50%, mentre nell'Uomo circa il 30% dei segnali eccitatori che raggiungono i motoneuroni dei muscoli estensori proviene dalle afferenze Ia dei muscoli estensori stessi.

Almeno tre vie eccitatorie ritrasmettono informazioni dalle fibre sensitive dei muscoli estensori ai motoneuroni di questi stessi muscoli: (1) una via monosinaptica dalle fibre Ia, (2) una via disinaptica dalle fibre Ia e Ib e (3) una via polisinaptica dalle fibre Ia e Ib (Figura 37.9B). La via polisinaptica comprende il semi-centro dei muscoli estensori del generatore centrale del ritmo, per cui oltre a regolare il livello dell'attività dei muscoli estensori questa via controlla anche la durata della fase di appoggio. La via disinaptica eccitatoria è attiva solo durante l'estensione (probabilmente tramite segnali eccitatori che dal semi-centro dei muscoli estensori raggiungono gli interneuroni di questa via). La regolazione continua del livello dell'attività dei motoneuroni dei muscoli estensori mediante questo circuito a feed-back proveniente dai propriocettori probabilmente assicura l'adeguamento automatico della forza e della lunghezza dei muscoli estensori di fronte all'applicazione e alla sottrazione di carichi inattesi alla gamba.

 ISBN 88-408-1256-3

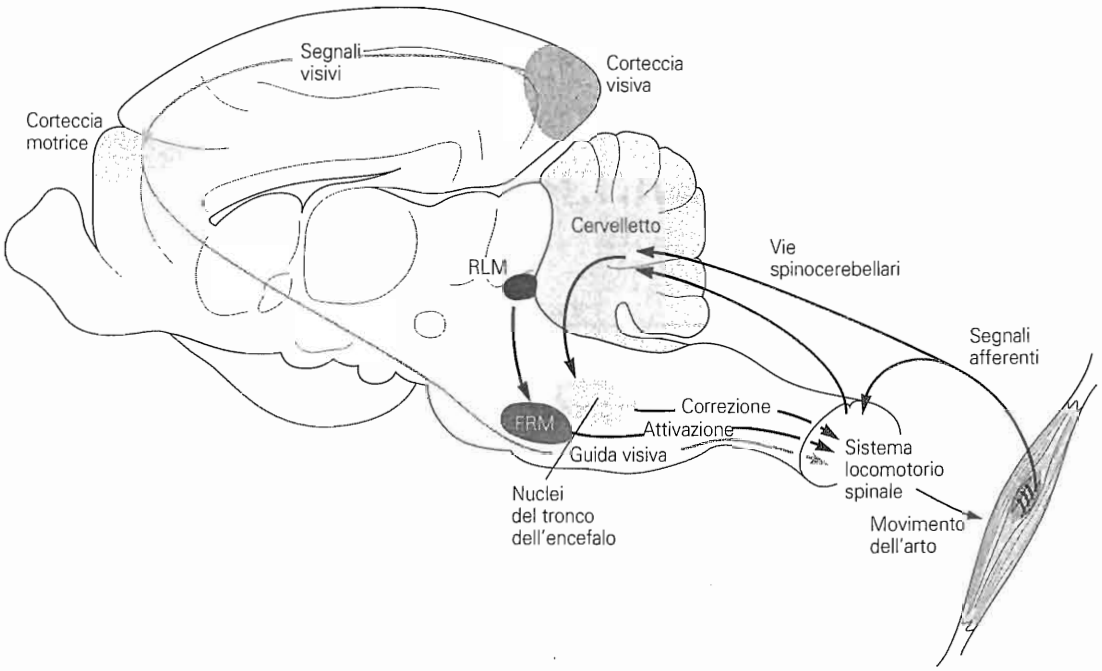


Figura 37.10 I segnali discendenti dal tronco dell'encefalo e dalla corteccia motrice danno l'avvio alla locomozione e adeguano i movimenti del passo alle esigenze contingenti dell'animale. Il sistema locomotorio spinale viene attivato da segnali provenienti dalla regione locomotoria mesencefalica (RLM) e ritrasmessi attraverso neuroni della formazione reticolare mediale (FRM) (v. Figura 37.11). Il cervelletto riceve segnali, attraverso le vie spinocerebellari, sia dai recettori periferici che dai generatori centrali di schemi motori e adegua lo schema locomotorio attraverso i nuclei del tronco dell'encefalo. Le modificazioni del passo ad opera dei segnali visivi sono mediate dalla corteccia motrice.

I segnali afferenti provenienti dalla cute permettono di superare gli ostacoli inattesi che si incontrano durante il cammino

Gli esterocettori cutanei esercitano una notevole influenza sul generatore centrale di schemi motori per il cammino. Un'importante funzione svolta da questi recettori è quella di rilevare gli ostacoli esterni e di adeguare i movimenti del passo per evitarli. Un esempio di questa funzione, che è stata studiata in modo approfondito nel Gatto, è la reazione correttiva dell'incespicamento. Uno stimolo meccanico lieve applicato alla superficie dorsale della zampetta durante la fase di oscillazione determina l'eccitamento dei motoneuroni dei muscoli flessori e l'inibizione di quelli dei muscoli estensori, provocando una rapida flessione della zampetta, che viene allontanata dallo stimolo, ed un'elevazione della gamba nel tentativo di superare l'ostacolo. Poiché questa risposta correttiva si osserva comunemente nei gatti spinali, dev'essere prodotta, in larga misura da circuiti localizzati interamente all'interno del midollo spinale.

Una caratteristica interessante di questa reazione correttiva è costituita dal fatto che i movimenti flessori correttivi vengono prodotti solo quando la zampetta viene stimolata durante la fase di oscillazione. Uno stimolo identico applicato durante la fase di appoggio induce la comparsa di una risposta opposta: un eccitamento dei muscoli estensori, che rinforza l'attività estensoria in atto. In questo caso la risposta estensoria è appropriata alle condizioni in cui viene evocata. Infatti, se venisse evocato un riflesso flessorio, l'animale finirebbe per cadere a terra perché il suo peso non verrebbe più sostenuto dall'arto. Essa costituisce un esempio di inversione di un riflesso che dipende dalla fase del passo: lo stesso stimolo eccita un gruppo di motoneuroni durante una certa fase della locomozione e i motoneuroni dei muscoli antagonisti nella fase successiva.

Per iniziare il cammino e per controllarne l'adattamento alle condizioni ambientali sono necessari segnali ritrasmessi dalle vie discendenti

Sebbene lo schema motorio di base del cammino venga generato a livello del midollo spinale, nel controllo fine dei movimenti deambulatori sono implicate numerose regioni cerebrali, comprese la corteccia motrice, il cervelletto e varie altre regioni del tronco dell'encefalo. Esperimenti di registrazione da neuroni di tutte queste regioni hanno dimostrato che molti di essi sono ritmicamente attivi durante l'attività locomotoria e, di conseguenza, debbono essere in qualche modo implicati nella produzione dello schema locomotorio. Tuttavia, ciascuna regione svolge un ruolo diverso nella regolazione dell'attività locomotoria.

La regolazione sovraspinale del cammino, in senso lato, può essere operata da tre sistemi funzionali distinti. Uno di essi attiva il sistema locomotorio spinale e controlla la velocità complessiva della locomozione, il secon-

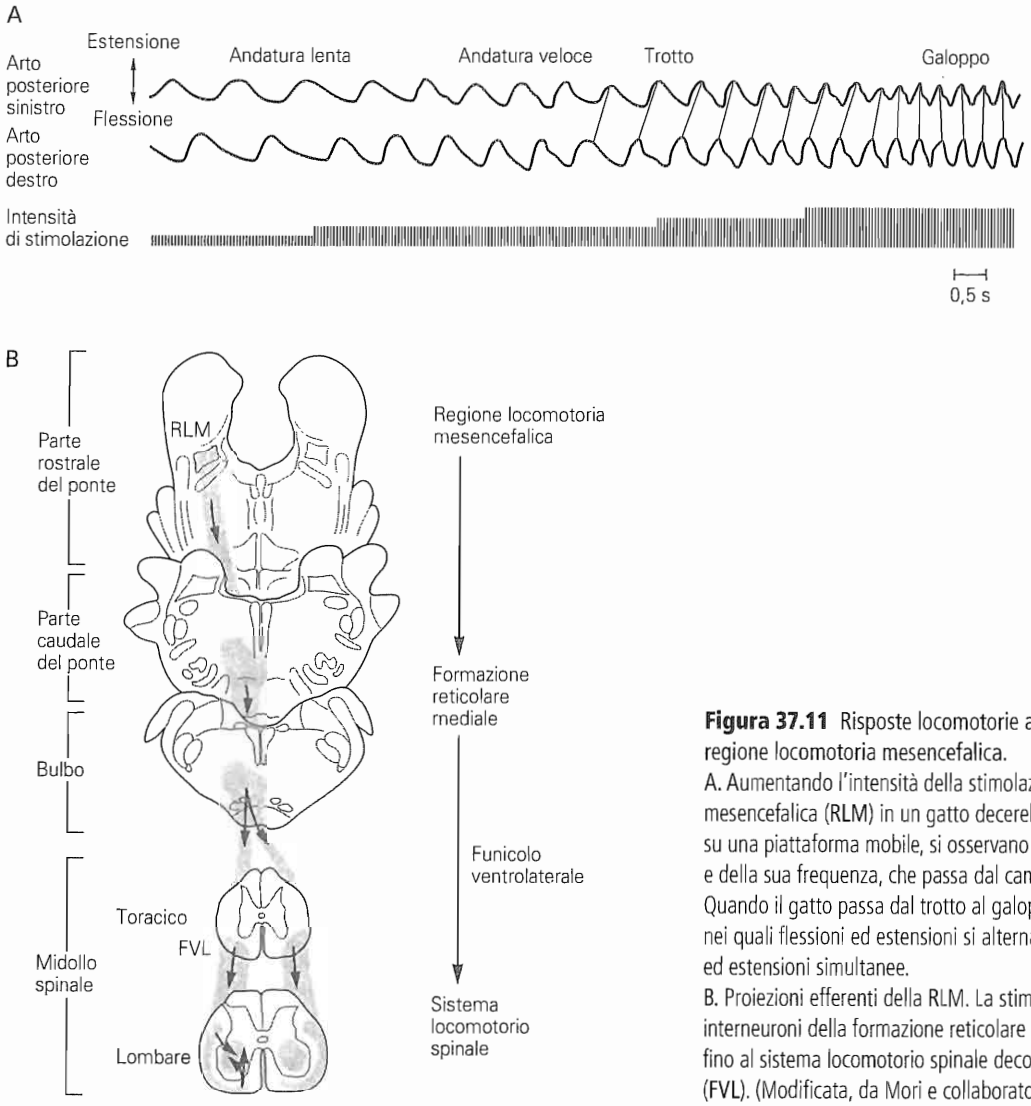


Figura 37.11 Risposte locomotorie alla stimolazione elettrica della regione locomotoria mesencefalica.
A. Aumentando l'intensità della stimolazione della regione locomotoria mesencefalica (RLM) in un gatto decerebrato che viene fatto camminare su una piattaforma mobile, si osservano variazioni progressive del passo e della sua frequenza, che passa dal cammino lento al trotto e poi al galoppo. Quando il gatto passa dal trotto al galoppo, i movimenti degli arti posteriori nei quali flessioni ed estensioni si alternavano, si trasformano ora in flessioni ed estensioni simultanee.
B. Proiezioni efferenti della RLM. La stimolazione della RLM eccita interneuroni della formazione reticolare mesencefalica i cui assoni discendono fino al sistema locomotorio spinale decorrendo nel funicolo ventrolaterale (FVL). (Modificata, da Mori e collaboratori, 1992.)

do conferisce un maggior grado di precisione allo schema locomotorio in risposta ai segnali a feed-back provenienti dagli arti e il terzo, infine, guida i movimenti degli arti in risposta a segnali visivi (Figura 37.10).

I segnali ritrasmessi dalle vie discendenti del tronco dell'encefalo danno l'avvio al cammino e ne controllano la velocità

Nei loro fondamentali studi sui gatti decerebrati Mark Shik, Fidor Severin e Grigori Orlowsky dimostrarono che la stimolazione elettrica tonica della regione locomotoria mesencefalica dà l'avvio al cammino quando gli animali vengono posti su una piattaforma in movimento. Il ritmo dell'attività locomotoria non dipende dalle caratteristiche temporali della stimolazione elettrica, ma dalla sua intensità.

Per stimolazioni di bassa intensità l'animale va al passo e la sua velocità cresce mano a mano che l'intensità della stimolazione aumenta; per stimolazioni progressivamente più intense l'animale passa al trotto ed infine al galoppo (Figura 37.11A). Quindi, un segnale di controllo relativamente semplice proveniente dal tronco dell'encefalo, del quale può essere modificata solo l'intensità, non solo dà l'avvio alla locomozione, ma ne controlla anche la velocità.

È particolarmente interessante notare che le variazioni del passo sono associate con cambiamenti della coordinazione dei movimenti degli arti: una relazione fuori fase fra le gambe destra e sinistra, come quella che si osserva nel cammino, si modifica in una relazione in fase, passando al galoppo. Queste variazioni della coordinazione fra gli arti sono mediate molto probabilmente da circuiti locali del midollo spinale, in quanto si osservano anche nei gatti spinali che vengono fatti camminare su una piattaforma mobile, quando la sua velocità viene aumentata.

Oltre alla regione locomotoria mesencefalica, anche altre regioni motorie cerebrali, compresa la regione locomotoria subtalamica e la regione locomotoria pontina, possono indurre i movimenti del cammino quando vengono stimolate elettricamente. Non sono state ancora chiarite, tuttavia, le modalità di interazione di queste regioni del tronco dell'encefalo nel controllo della locomozione normale.

 ISBN 88-408-1256-3

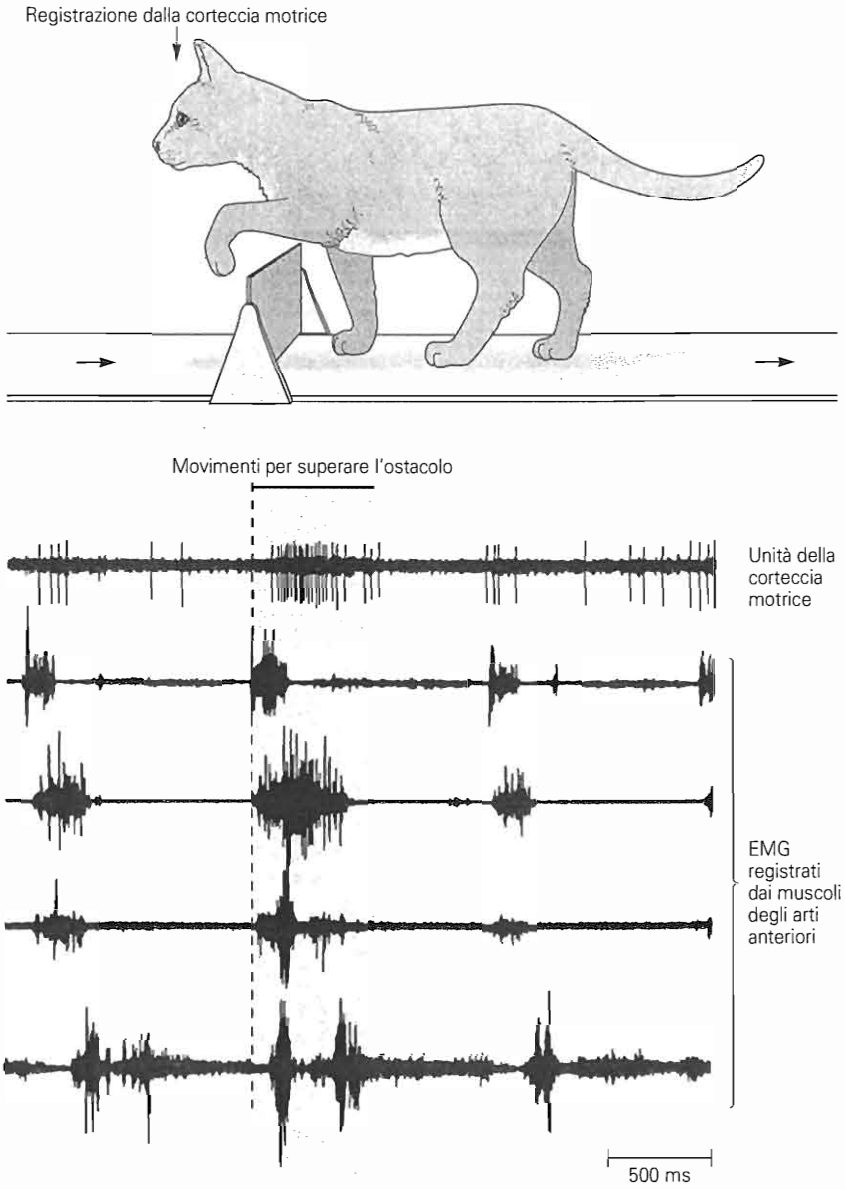


Figura 37.12 L'attività dei neuroni della corteccia motrice viene modulata da segnali provenienti dal sistema visivo per adeguare i movimenti del passo alle condizioni ambientali. Quando un gatto normale oltrepassa una serie di oggetti fissati al nastro scorrevole di una piattaforma mobile, i neuroni della corteccia motrice aumentano la loro attività. L'aumento dell'attività corticale è associato ad incrementi dell'attività dei muscoli degli arti anteriori, come si può rilevare dai loro elettromiogrammi (EMG). (Modificata, da Drew, 1988.)

I segnali discendenti che danno l'avvio alla locomozione vengono ritrasmessi attraverso la via reticolospinale

In quale modo i segnali provenienti dalle regioni locomotorie del tronco dell'encefalo vengono trasmessi alle reti neuronali del midollo spinale che generano gli schemi locomotori? Poiché negli animali spinali acuti l'applicazione di composti adrenergici è spesso sufficiente per dare l'avvio al cammino, inizialmente fu avanzata l'ipotesi che l'avvio e il mantenimento dell'attività locomotoria dipendesse dall'attività della via discendente noradrenergica che prende origine dal locus coeruleus o dalla via discendente serotoninergica che si origina dal nucleo del rafe.

Tuttavia, nessuna di queste due vie aminergiche è essenziale per la locomozione, perché l'attività locomotoria può essere evocata anche dopo deplezione di entrambe le amine. Attualmente si ritiene che le amine biogene regolino l'intensità e le caratteristiche temporali dell'attività dei motoneuroni della rete locomotoria del midollo spinale. Perciò, i sistemi aminergici, anche se possono dare l'avvio ai movimenti del passo nei preparati spinali, non sembrano svolgere questa funzione negli animali intatti.

Se i sistemi aminergici non danno l'avvio alla locomozione, quali segnali discendenti sono necessari perché abbia inizio l'attività deambulatoria? Indicazioni sulla risposta a questo interrogativo sono venute da ricerche sul processo d'avvio dell'attività locomotoria condotte nel ratto neonato e nella Lampreda. In entrambe le specie la somministrazione di agonisti per i recettori del glutammato dà l'avvio all'attività locomotoria. Recentemente un fenomeno simile è stato osservato anche nel Gatto. Nel gatto decerebrato la somministrazione intratecale, a livello del midollo spinale, di agonisti che si legano ai recettori di tipo NMDA per il glutammato dà l'avvio alla locomozione, mentre l'applicazione di antagonisti di questi recettori ne impedisce l'avvio che, di norma, viene indotto dalla stimolazione della regione locomotoria mesencefalica. Queste osservazioni suggeriscono che nel processo d'avvio dell'attività deambulatoria siano implicate vie discendenti glutammatergiche.

Numerose ricerche si sono prefisso lo scopo di identificare l'origine e la sede delle vie implicate nell'avvio dell'attività locomotoria. Gli assoni dei neuroni dei nuclei disposti in vicinanza della regione locomotoria mesencefalica non proiettano direttamente al midollo spinale e quindi non sono in grado di attivare direttamente i generatori centrali degli schemi motori. Al contrario, per l'avvio dell'attività locomotoria si ritiene che siano importanti i neuroni della formazione reticolare bulbare, i cui assoni discendono nel funicolo ventrolaterale del midollo spinale (Figura 37.11B). Questi neuroni vengono eccitati dalla stimolazione della regione locomotoria mesencefalica e la sezione dei loro assoni a livello del funicolo ventrolaterale impedisce l'avvio dei movimenti di deambulazione che di norma vengono indotti dalla stimolazione della regione locomotoria mesencefalica. Perciò, le prove sperimentali di cui disponiamo attualmente indicano che i segnali che attivano la locomozione e ne controllano la velocità vengono ritrasmessi al midollo spinale da neuroni glutammatergici i cui assoni contribuiscono a formare la via reticolospinale.

Quando il cammino viene guidato dalla vista la corteccia motrice interviene per conferire precisione ai movimenti che compongono il passo

Anche camminando normalmente, i nostri passi sono spesso guidati da informazioni visive. La corteccia motrice è essenziale per questa coordinazione visuomotoria. Gli animali portatori di lesioni sperimentali della corteccia motrice non sono di per sé incapaci di camminare su un terreno piano o leggermente inclinato. Tuttavia, questi animali presentano gravi deficit quando debbono eseguire compiti motori che richiedono un elevato grado di coordinazione visuomotoria, quali camminare sui pioli di scale poste orizzontalmente, superare una serie di barriere o superare singoli oggetti posti su una piattaforma mobile. Queste forme di "abilità locomotoria" sono associate ad un elevato grado di modulazione dell'attività di un gran numero di neuroni della corteccia motrice (Figura 37.12). Poiché molti di questi neuroni proiettano direttamente al midollo spinale, essi sono in grado di regolare l'attività degli interneuroni che entrano a far parte dei generatori centrali di schemi locomotori o possono venir influenzati da questi ultimi.

Il cervelletto controlla l'accuratezza degli schemi locomotori regolando le caratteristiche temporali e l'intensità dei segnali discendenti

Le lesioni del cervelletto provocano la comparsa di gravi deficit nei movimenti locomotori, quali variazioni anormali della velocità e dell'ampiezza dei movimenti delle diverse articolazioni di singoli arti ed accoppiamenti anormali dei passi nei vari arti. Nel loro insieme questi sintomi vengono indicati col termine di atassia (v. Capitolo 42). Il cammino atassico somiglia al cammino dell'ubriaco. Poiché il cammino atassico compare nei pazienti con lesioni cerebellari anche quando essi camminano su superfici piatte e levigate, se ne deduce che il cervelletto è implicato nella regolazione di tutti i movimenti del passo.

Il cervelletto riceve informazioni sia sui movimenti del passo nel corso della loro esecuzione che sullo stato delle reti neuronali spinali che generano il ritmo locomotorio attraverso due vie ascendenti. Nel Gatto, le vie concernenti gli arti posteriori sono i tratti spinocerebellari dorsale e ventrale. I neuroni del tratto dorsale sono attivati vivacemente dai propriocettori delle gambe e perciò ritrasmettono al cervelletto informazioni dettagliate sulle condizioni biomeccaniche degli arti posteriori, mentre i neuroni del tratto ventrale sono attivati prevalentemente da interneuroni del generatore centrale di schemi motori e quindi forniscono al cervelletto informazioni sullo stato della rete locomotoria spinale.

È stato ipotizzato che il cervelletto confronti le informazioni relative ai movimenti che vengono eseguiti (segnali propriocettivi ritrasmessi dal tratto spinocerebellare dorsale) con le informazioni concernenti i movimenti che si intendono eseguire (informazioni sul generatore centrale di schemi motori ritrasmesse dal tratto spinocerebellare ventrale) ed elabori i segnali relativi alle correzioni dei movimenti, che vengono inviati a vari nuclei del tronco dell'encefalo (v. Figura 37.10). Perciò il cervelletto è in grado di correggere i parametri del cammino quando i movimenti di deambulazione che si compiono deviano improvvisamente rispetto a quelli che si intendevano fare. I nuclei del tronco dell'encefalo che vengono influenzati dal cervelletto nel corso del cammino sono i nuclei vestibolari, il nucleo rosso e i nuclei della formazione reticolare bulbare. Le proiezioni cerebellari ai nuclei vestibolari integrano le informazioni propriocettive provenienti dalle gambe con i segnali vestibolari al fine di controllare l'equilibrio corporeo.

Anche nel cammino dell'Uomo potrebbero essere implicati generatori spinali di schemi motori

A differenza del Gatto e degli altri quadrupedi, un uomo portatore di lesioni spinali che determinano una sezione completa del midollo spinale non è più in grado di camminare spontaneamente. Nonostante ciò, alcune osservazioni ottenute in pazienti con lesioni spinali sono analoghe a quelle che si rilevano nei gatti spinali.

Un caso particolarmente interessante, comunicato di recente, è quello relativo ad un paziente con lesione quasi completa del midollo spinale nel quale comparivano movimenti ritmici spontanei e incontrollabili delle gambe quando venivano estese le anche. Questo comportamento è analogo a quello che si osserva nei gatti spinali, in cui l'estensione dell'anca evoca sovente movimenti ritmici locomotori. È stato anche dimostrato che in un gruppo di

 ISBN 88-408-1256-3

pazienti con gravi lesioni del midollo spinale la somministrazione di un farmaco che agisce sulle amine biogene (clonidina) migliora la capacità di eseguire movimenti di deambulazione su una piattaforma mobile, analogamente a quanto era stato osservato nei gatti spinali.

Prove sperimentali convincenti circa l'esistenza anche nell'Uomo di reti neuronali in grado di generare ritmi locomotori sono state ottenute mediante ricerche condotte durante lo sviluppo delle attività motorie. Subito dopo la nascita i neonati generano movimenti locomotori ritmici quando vengono sostenuti in posizione eretta e fatti muovere su una superficie orizzontale. Queste osservazioni suggeriscono, in modo convincente, che i circuiti neuronali di base per la locomozione siano codificati geneticamente. Questi circuiti sono localizzati caudalmente al tronco dell'encefalo (con ogni probabilità completamente all'interno del midollo spinale) perché movimenti di locomozione si possono osservare anche nei bambini anencefali.

Si ritiene che nel corso del primo anno di vita, durante il quale i movimenti automatici del passo si trasformano in cammino funzionalmente efficace, questi circuiti di base siano tenuti sotto controllo sovraspinale attraverso due diversi meccanismi. In primo luogo, i bambini sviluppano la capacità di controllare volontariamente la locomozione. Sulla base di ciò che conosciamo sui meccanismi neuronali presenti nel Gatto, si può ritenere che questa capacità dipenda dallo sviluppo delle vie reticolospinali e delle regioni che attivano i neuroni reticolospinali (come la regione locomotoria mesencefalica). In secondo luogo, gli schemi del passo si sviluppano gradualmente a partire dal semplice schema iniziale di flessione-estensione, che produce modesti effetti propulsivi, fino ad arrivare allo schema complesso dell'adulto. Ancora una volta, basandoci sui risultati ottenuti dalle ricerche condotte nel Gatto, appare plausibile ritenere che questo processo di adattamento dipenda dalla maturazione di sistemi discendenti che si originano dalla corteccia motrice e da nuclei del tronco dell'encefalo la cui attività viene modulata dal cervelletto.

Si può concludere perciò che il cammino dell'Uomo utilizza gli stessi principi organizzativi generali su cui si basa il cammino degli altri mammiferi: reti neuronali intrinseche dotate di capacità oscillatoria che vengono attivate e modulate da altre strutture cerebrali e da segnali afferenti. Nonostante ciò, la locomozione dell'Uomo è diversa da quella della maggior parte degli altri animali perché gli esseri umani sono bipedi e quindi hanno bisogno di un maggiore controllo dell'equilibrio da parte dei sistemi discendenti. In effetti, alcuni ricercatori sono convinti che ciò che permette ai bambini di cominciare a camminare in modo indipendente alla fine del primo anno di vita non è necessariamente la maturazione dello schema del passo, ma piuttosto la maturazione del sistema che permette loro di controllare efficacemente l'equilibrio. Al contrario, i cavalli sono in grado di stare eretti e di camminare dopo poche ore dalla nascita. È probabile, perciò, che le reti spinali che nell'Uomo sono implicate nella locomozione dipendano in misura maggiore dai centri sovraspinali di quanto non avvenga nei quadrupedi. Questo maggior grado di dipendenza può spiegare, almeno in parte, le osservazioni relativamente scarse di movimenti deambulatori spontanei segnalate nei pazienti con lesioni del midollo spinale.

Una visione d'insieme

In generale, nei mammiferi la locomozione è costituita da movimenti ritmici del corpo e di una o più delle sue appendici. Questi movimenti dipendono da accurati processi di regolazione dei tempi e dell'intensità delle contrazioni di un gran numero di muscoli. Nel sistema nervoso centrale sono presenti circuiti neuronali, detti generatori centrali di schemi motori, che sono in grado di produrre lo schema motorio di base della locomozione anche senza il contributo di segnali a feed-back provenienti dai recettori periferici. I generatori centrali di diverse specie animali sono stati studiati a livello cellulare e queste ricerche hanno documentato che le cellule, le sinapsi ed i circuiti che compongono queste reti neuronali locali presentano proprietà funzionali molto diverse fra di loro. I generatori centrali di schemi motori sono estremamente flessibili. Le loro proprietà cellulari e sinaptiche possono essere modificate da segnali chimici ed il loro funzionamento dipende dalle modalità della loro attivazione e dalle caratteristiche dei segnali afferenti che ricevono.

L'approccio sperimentale moderno allo studio della locomozione è iniziato negli anni intorno al 1960, allorquando si cominciarono ad utilizzare due importanti preparati animali sperimentali: l'animale decerebrato e l'animale spinale. Nell'animale decerebrato il ciclo del passo può essere avviato mediante la stimolazione di una particolare zona del tronco dell'encefalo (la regione locomotoria mesencefalica). Nel preparato spinale è possibile indurre la comparsa di un'attività locomotoria di origine centrale mediante la somministrazione di L-DOPA e nialamide. Le ricerche condotte su questi preparati hanno confermato ed esteso importanti osservazioni fatte verso la fine del ventesimo secolo e cioè che il ritmo di base della locomozione è generato a livello centrale da reti neuronali spinali, che la transizione dalla fase di appoggio a quella di oscillazione viene regolata da segnali afferenti provenienti dai muscoli flessori ed estensori delle gambe e che segnali discendenti provenienti dal cervello regolano l'intensità della locomozione e modificano i movimenti del passo a seconda delle caratteristiche del suolo sul quale l'animale cammina.

Recenti ricerche condotte su pazienti con lesioni spinali e su neonati normali indicano che molte delle caratteristiche di base del controllo nervoso del cammino bipede dell'Uomo sono simili a quelle della locomozione dei quadrupedi.

Keir Pearson
James Gordon

LETTURE SCELTE

Getting PA. 1989. Emerging principles governing the operation of neural circuits. Annu Rev Neurosci 12:185–204.

Grillner S. 1981. Control of locomotion in bipeds, tetrapods and fish. In: VB Brooks (ed). *Handbook of Physiology*. Sect. 1, *The Nervous System*. Vol. 2, *Motor Control*, pp. 1179–1236. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Mårder E, Calabrese R. 1996. Principles of rhythmic motor pattern generation. Physiol Rev 76:687–717.

Pearson KG. 1993. Common principles of motor control in vertebrates and invertebrates. Annu Rev Neurosci 16:265–297.

Pearson KG. 1995. Proprioceptive regulation of locomotion. Curr Opin Neurobiol 5:786–791.

BIBLIOGRAFIA

Belanger M, Drew T, Provencher J, Rossignol S. 1996. A comparison of treadmill locomotion in adult cats before and after spinal transection. J Neurophysiol 76:471–491.

Brown TG. 1911. The intrinsic factors in the act of progression in the mammal. Proc R Soc Lond B Biol Sci 84: 308–319.

Calancie B, Needham-Shropshire B, Jacobs P, Willer K, Zych G, Green BA. 1994. Involuntary stepping after chronic spinal cord injury: evidence for a central rhythm generator for locomotion in man. Brain 117:1143–1159.

Cazalets J-R, Borde M, Clarac F. 1995. Localization and organization of the central pattern generator for hindlimb locomotion in newborn rat. J Neurosci 15:4943–4951.

Douglas JR, Noga BR, Dai X, Jordan LM. 1993. The effects of intrathecal administration of excitatory amino acid agonists and antagonists on the initiation of locomotion in the adult cat. J Neurosci 13:990–1000.

Drew T. 1988. Motor cortical cell discharge during voluntary gait modification. Brain Res 457:181–187.

Edgerton VR, Grillner S, Sjöström A, Zangger P. 1976. Central generation of locomotion in vertebrates. In: RM Herman, S Grillner, PSG Stein, DG Stuart (eds). *Neural Control of Locomotion*, pp. 439–467. New York: Plenum.

Engberg I, Lundberg A. 1969. An electromyographic analysis of muscular activity in the hindlimb of the cat during unrestrained locomotion. Acta Physiol Scand 75:614–630.

Forssberg H. 1985. Ontogeny of human locomotor control. I. Infant stepping, supported locomotion and transition to independent locomotion. Exp Brain Res 57:480–493.

Forssberg H. 1979. Stumbling corrective reaction: a phase dependent compensatory reaction during locomotion. J Neurophysiol 42:936–953.

Graham Brown T. 1911. The intrinsic factors in the act of progression in the mammal. Proc R Soc Lond B Biol Sci 84:308–319.

Graham Brown T. 1914. On the nature of the fundamental activity of the nervous centres; together with an analysis of the conditioning of rhythmic activity in progression, and a theory of the evolution of function in the nervous system. J Physiol (Lond) 48:18–46.

Grillner S, Deliagina T, Ekebuerg Ö, El Manira A, Hill RH, Lansner A, Orlovsky GN, Wallen P. 1995. Neural networks that co-ordinate locomotion and body orientation in lamprey. Trends Neurosci 18:270–280.

Grillner S, Wallén P, Dale N, Brodin L, Buchanan J, Hill R. 1987. Transmitters, membrane properties and network circuitry in the control of locomotion in the lamprey. Trends Neurosci 10:34–41.

Grillner S, Zangger P. 1984. The effect of dorsal root transection on the efferent motor pattern in the cat's hindlimb during locomotion. Acta Physiol Scand 120:393–405.

Hiebert GW, Whelan PJ, Prochazka A, Pearson KG. 1996. Contribution of hindlimb flexor muscle afferents to the timing of phase transitions in the cat step cycle. J Neurophysiol 75:1126–1137.

Jankowska E, Jukes MGM, Lund S, Lundberg A. 1967a. The effect of DOPA on the spinal cord. 5. Reciprocal organization of pathways transmitting excitatory action to alpha motoneurones of flexors and extensors. Acta Physiol Scand 70:369–388.

Jankowska E, Jukes MGM, Lund S, Lundberg A. 1967b. The effect of DOPA on the spinal cord. VI. Half-centre organization of interneurons transmitting effects from flexor reflex afferents. Acta Physiol Scand 70:389–402.

Kriellaars DJ, Brownstone RM, Noga BR, Jordan LM. 1994. Mechanical entrainment of fictive locomotion in the decerebrate cat. J Neurophysiol 71:2074–2086.

Mori S, Matsuyama K, Kohyama J, Kobayashi Y, Takakusaki K. 1992. Neuronal constituents of postural and locomotor control systems and their interactions in cats. Brain Dev 14:S109–S120.

Noga BR, Kriellaars DJ, Jordan LM. 1991. The effect of selective brain stem or spinal cord lesions on treadmill locomotion evoked by stimulation of the mesencephalic or pontomedullary locomotor region. J Neurosci 11:1691–1700.

Perret C, Cabelguen JM. 1980. Main characteristics of the hindlimb locomotor cycle in the decorticate cat with special reference to bifunctional muscles. Brain Res 187:333–352.

Sherrington CS. 1910. Flexor-reflex of the limb, crossed extension reflex, and reflex stepping and standing (cat and dog). J Physiol (Lond) 40:28–121.

Shik ML, Severin FV, Orlovsky GN. 1966. Control of walking and running by means of electrical stimulation of the mid-brain. Biophysics 11:756–765.

Thelan E. 1985. Developmental origins of motor coordination: leg movements in human infants. Dev Psychobiol 18:1–22.

Whelan PJ, Hiebert GW, Pearson KG. 1995. Stimulation of the group I extensor afferents prolongs the stance phase in walking cats. Exp Brain Res 103:20–30.

38 Il movimento volontario

- **Il movimento volontario viene organizzato a livello della corteccia cerebrale**
  - La corteccia motrice primaria controlla le caratteristiche elementari del movimento
  - Le aree corticali premotorie proiettano alla corteccia motrice primaria e al midollo spinale
  - Ogni area motoria corticale riceve afferenze corticali e sottocorticali specifiche
  - L'organizzazione somatotopica della corteccia motrice è plastica
  - Le fibre del tratto corticospinale influenzano i motoneuroni spinali attraverso connessioni dirette ed indirette
- **La corteccia motrice primaria provvede all'esecuzione dei movimenti e li adegua alle diverse condizioni ambientali**
  - L'attività dei singoli neuroni della corteccia motrice primaria è correlata con la forza muscolare
  - La direzione del movimento viene codificata da popolazioni di neuroni corticali
  - In particolari condizioni i neuroni della corteccia motrice primaria possono venir attivati direttamente dalla stimolazione periferica
  - I singoli movimenti delle dita vengono controllati dall'attività di popolazioni di neuroni corticali
- **Ogni area premotoria codifica aspetti diversi del piano motorio**
  - Le aree motrici supplementare e pre-supplementare svolgono un importante ruolo funzionale nell'apprendimento di sequenze di movimenti distinti
  - Le aree premotorie laterali contribuiscono alla scelta delle azioni da eseguire e alle rispettive trasformazioni sensitivo-motorie
- **I movimenti di raggiungimento e di prensione sono mediati da circuiti parieto-premotori diversi**
- **Una visione d'insieme**

Nel capitoli precedenti abbiamo visto in che modo i circuiti spinali e troncoencefalici organizzino schemi elementari di movimenti in risposta a stimoli somatosensitivi, vestibolari e di altra natura. Tuttavia, queste azioni riflesse sono relativamente stereotipate ed il loro repertorio è limitato. In questo capitolo vedremo in quale modo le aree motorie della corteccia cerebrale integrino informazioni visive, propriocettive e di altra natura per produrre movimenti volontari più complessi che richiedono una pianificazione.

I movimenti volontari differiscono per diversi aspetti dai riflessi. In primo luogo, i movimenti volontari sono organizzati in funzione dell'esecuzione di compiti diretti ad uno scopo. Perciò, la selezione delle articolazioni e dei segmenti corporei da utilizzare per un movimento dipende dall'obiettivo che il movimento deve raggiungere, per esempio se si prefigge lo scopo di prendere un bicchiere di acqua e sollevarlo o di rispondere al servizio di un giocatore di tennis. A differenza della relazione stereotipata fra risposta e stimolo, caratteristica dei riflessi, la risposta dei movimenti volontari al medesimo stimolo può essere diversa a seconda dell'obiettivo comportamentale. In secondo luogo, l'efficacia dei movimenti volontari aumenta con l'esperienza e l'apprendimento. Infine, a differenza dei riflessi, i movimenti volontari non sono semplici risposte a stimoli ambientali ma possono essere generati da istruzioni interne. I livelli superiori dei sistemi motori perciò possono dissociare due aspetti di uno stimolo e cioè il suo contenuto informativo e la capacità di indurre un movimento. A livello corticale il contenuto informativo relativo ad uno stimolo segnala in quale direzione eseguire un movimento o che cosa fare, ma la presenza di uno stimolo può indurre o meno un movimento appropriato. Nel caso dei riflessi questi due aspetti non sono scindibili.

Le aree motorie della corteccia cerebrale vengono suddivise in un'area motrice primaria e in diverse aree premotorie. Ogni area contiene popolazioni di neuroni che proiettano al tronco dell'encefalo e al midollo spinale. In questo capitolo, dapprima prenderemo in esame l'organizzazione delle aree motorie della corteccia cerebrale, analizzando in quale modo esse comunicano reciprocamente fra di loro e con le aree sensoriali ed associa-

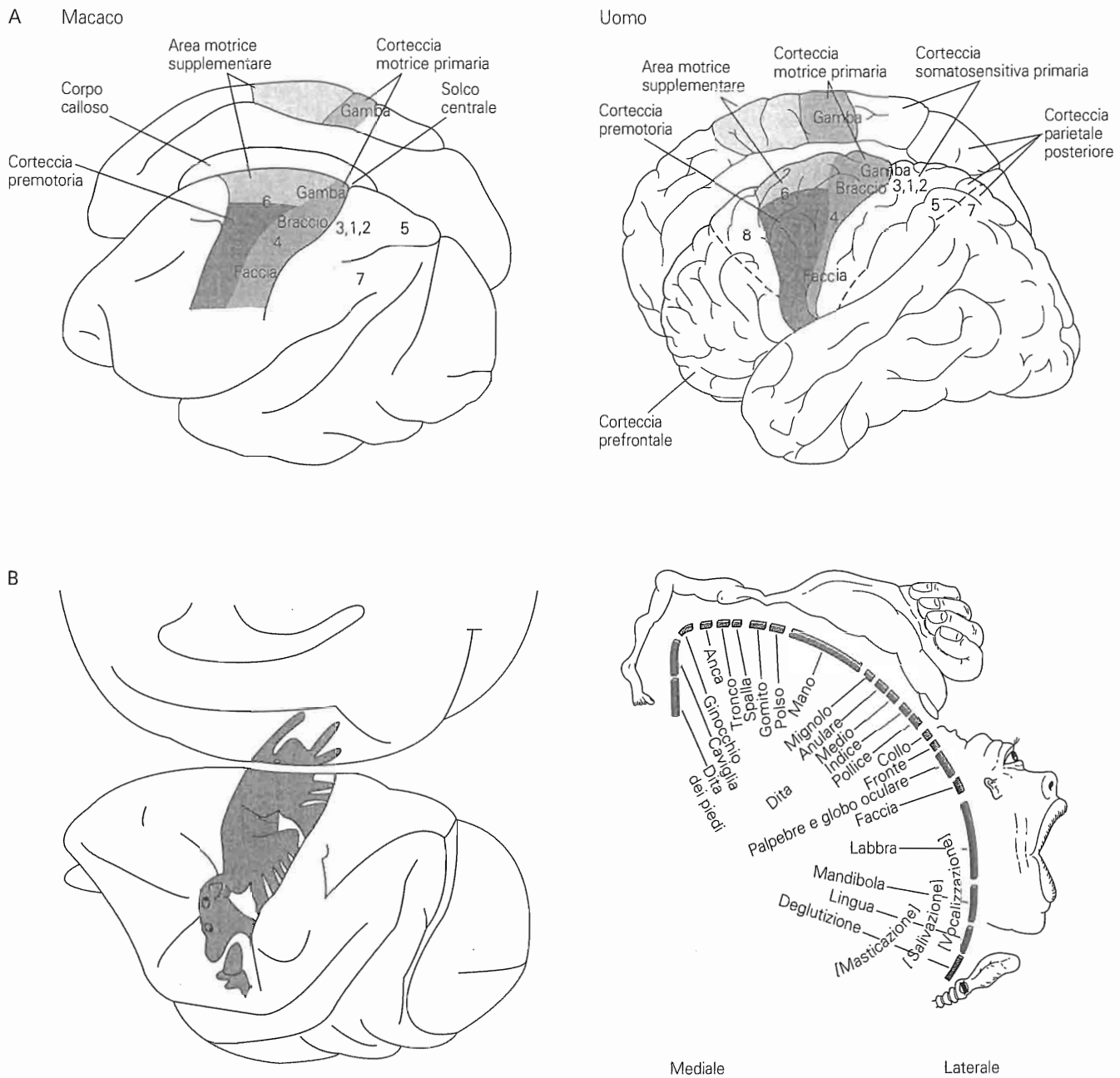


Figura 38.1 Le aree motorie corticali sono organizzate in maniera somatotopica.
A. Aree citoarchitettoniche di Brodmann della Scimmia e dell'Uomo.
B. Confronto fra l'organizzazione somatotopica della corteccia motrice primaria della Scimmia e quella dell'Uomo. La sequenza della rappresentazione delle diverse parti del corpo è simile. L'area che controlla la caviglia è disposta medialmente, mentre le aree che controllano la faccia, la bocca ed i muscoli masticatori sono disposte lateralmente. Nell'Uomo le rappresentazioni della faccia e delle dita sono più estese per il maggior grado di controllo corticale di queste regioni. (A sinistra: da Woolsey, 1958; a destra: modificata, da Penfield e Rasmussen, 1950.)
C. Organizzazione somatotopica delle aree motorie mediali e laterali della Scimmia per quanto concerne le rappresentazioni del braccio e della gamba. (ArSi = solco arcuato, braccio inferiore; ArSs = solco arcuato, braccio superiore; CS = solco centrale; M1 = corteccia motrice primaria; PMd = area premotoria dorsale; PMv = area premotoria ventrale; PS = solco precentrale; SGm = giro frontale superiore, parete mediale; SMA = area motrice supplementare; pre-SMA = area motrice pre-supplementare; SPcS = solco precentrale superiore.) (Da Dum e Strick, 1996.)

 ISBN 88-408-1256-3

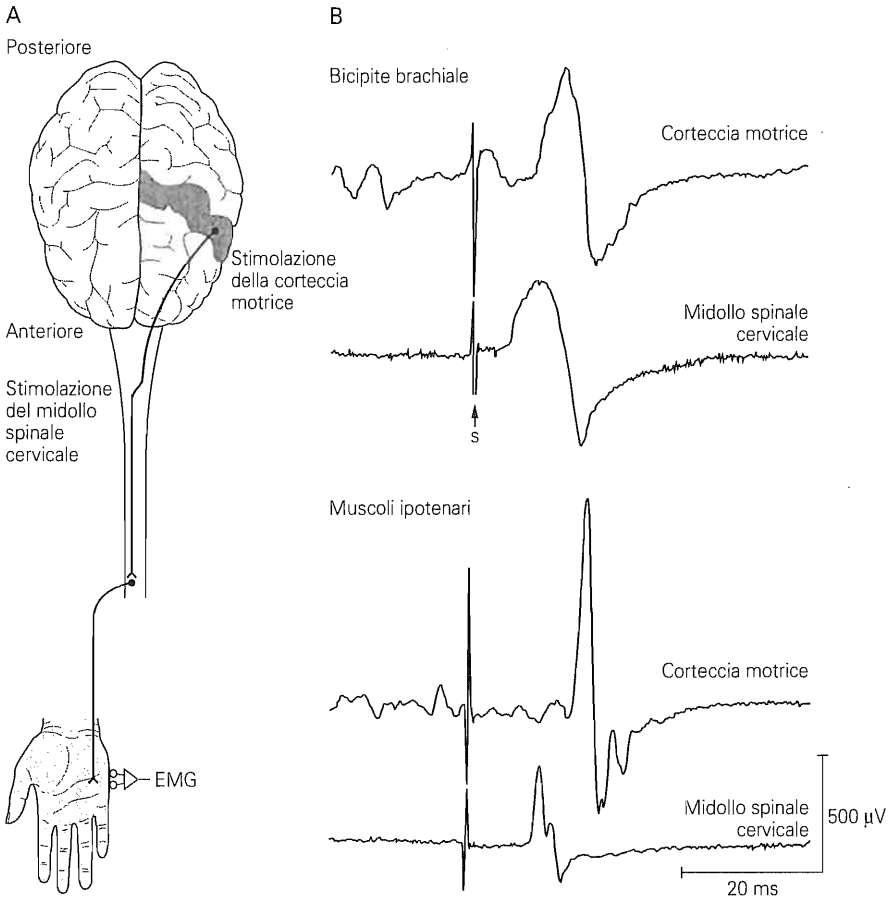


Figura 38.2 È possibile stimolare direttamente la corteccia motrice nell'Uomo sveglio.
A. La stimolazione magnetica della corteccia motrice e del midollo spinale cervicale provoca contrazione muscolare senza indurre alcun dolore. La stimolazione della corteccia motrice attiva le fibre corticospinali e genera risposte elettromiografiche (EMG) di breve latenza a livello dei muscoli contralaterali.
B. I tracciati documentano l'attivazione di muscoli del braccio e della mano (bicipite brachiale e muscolo ipotenare) per stimolazione della corteccia e del midollo spinale cervicale. Il picco di attività compare prima per stimolazione del midollo spinale cervicale perché gli impulsi trasmessi dalle fibre corticospinali debbono percorrere una distanza maggiore. Il punto marcato con la lettera s indica l'artefatto dello stimolo, generato dall'applicazione dell'impulso del campo magnetico. (Da Rothwell, 1994.)

tive. Esamineremo poi in che modo queste diverse aree motorie controllano aspetti semplici e complessi del movimento.

Il movimento volontario viene organizzato a livello della corteccia cerebrale

La corteccia motrice primaria controlla le caratteristiche elementari del movimento

La scoperta, fatta nel 1870, che la stimolazione elettrica di regioni diverse del lobo frontale provoca movimenti di muscoli della parte opposta del corpo ha avuto un notevole impatto sulle concezioni della neurologia. Nei primi anni del ventesimo secolo la stimolazione elettrica è stata utilizzata per determinare i particolari effetti motori indotti dalla stimolazione di specifici siti del lobo frontale in diverse specie animali, compresi i primati e l'Uomo, e le *mappe motorie* che furono ricostruite con questi studi sono state messe in rapporto con le osservazioni anatomiche e cliniche sugli effetti di lesioni localizzate. Queste ricerche hanno dimostrato che il giro precentrale (area 4 di Brodmann), la regione che viene ora denominata *corteccia motrice primaria*, è l'area dalla quale è possibile evocare movimenti con la minima intensità di stimolazione. Gli effetti di stimoli di bassa intensità possono essere attribuiti all'attivazione di neuroni situati in prossimità della punta dell'elettrodo che stabiliscono connessioni con il midollo spinale o direttamente o per il tramite dell'interposizione di un piccolo numero di sinapsi.

Le mappe motorie ricostruite con questi esperimenti presentano una disposizione caratteristica delle aree che controllano la faccia, le dita, la mano, il braccio, il tronco, la gamba e il piede che sono disposte ordinatamente lungo tutto il giro precentrale. Tuttavia, le dita, la mano e la faccia, che vengono utilizzate in compiti che richiedono la massima precisione e il controllo più fine, possiedono, a livello delle aree motorie corticali, rappresentazioni sproporzionatamente estese rispetto a quelle delle altre parti del corpo (Figura 38.1), in modo analogo a quanto avviene per le aree sensitive della corteccia cerebrale, a livello delle quali predominano i segnali provenienti da regioni corporee che hanno un ruolo importante nella percezione. Coerentemente con l'organizzazione somatotopica complessiva di quest'area corticale, le lesioni dell'area di rappresentazione del braccio provocano la degenerazione delle fibre mieliniche che si portano al midollo spinale cervicale, mentre le lesioni dell'area di rappresentazione della gamba determinano la degenerazione delle fibre che si estendono fino al midollo spinale lombare. Queste fibre originano da particolari neuroni piramidali della lamina V della corteccia cerebrale che, dal nome dello studioso che le scoprì, sono state denominati cellule di Betz.

I risultati degli esperimenti condotti sugli animali nei primi anni del ventesimo secolo hanno contribuito a chiarire la genesi dei sintomi che compaiono nei pazienti con

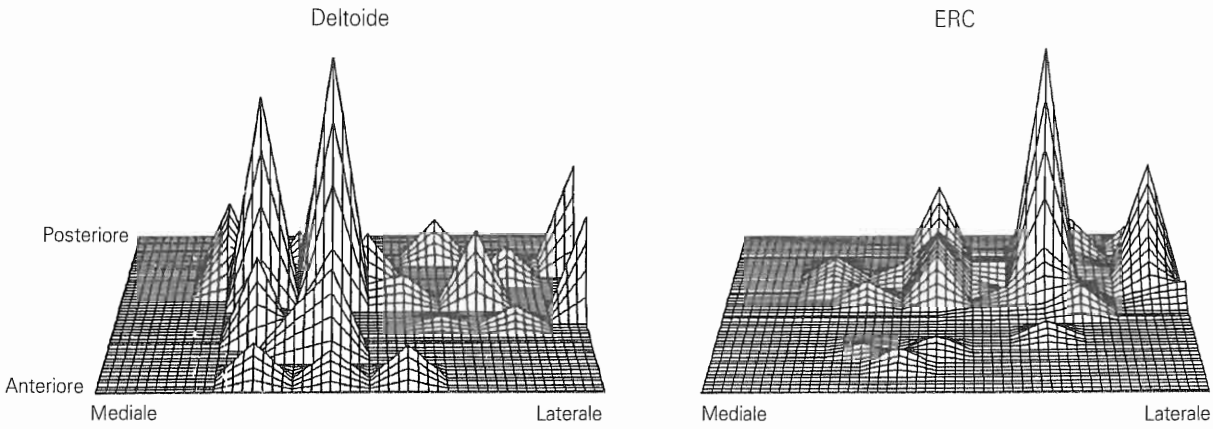


Figura 38.3 I siti corticali che controllano i singoli muscoli non sono situati in una zona circoscritta ma occupano una vasta area della corteccia motrice. Si è fatto uso della microstimolazione intracorticale per identificare i siti della corteccia motrice primaria della Scimmia la cui stimolazione a bassa soglia evoca attività elettromiografica (cioè l'esistenza di connessioni monosinaptiche) a livello di un muscolo abduttore della spalla (capo medio del muscolo deltoide) e di un muscolo estensore del polso (estensore radiale del carpo, ERC). Le mappe dei siti analizzati dimostrano che vi è una sovrapposizione delle rappresentazioni della spalla e del polso. Le mappe sono state costruite facendo riferimento all'inverso della soglia (1/soglia) espressa in microampere, con i valori di picco che corrispondono approssimativamente a 1/3 μA ed i valori minimi che corrispondono approssimativamente a 1/40 μA. (Da Humphrey DR, Tanji J 1991. In: DR Humphrey, HJ Freund (eds.), *Motor Control: Concepts and Issues*, pp. 413-442. New York: Wiley.)

lesioni locali di origine traumatica, vascolare o di altra natura che interessano il lobo frontale contralaterale. Questi esperimenti hanno contribuito anche a spiegare le manifestazioni delle forme di epilessia focale causate da lesioni traumatiche o da tumori. I bruschi movimenti ritmici di flessione e di estensione che si osservano nel corso degli accessi epilettici somigliano ai movimenti prodotti dalla stimolazione elettrica della corteccia motrice primaria. In effetti, nel secolo diciannovesimo, prima dell'introduzione della tecnica delle registrazioni elettroencefalografiche, John Hughlings Jackson aveva avanzato l'ipotesi che gli accessi epilettici derivassero da aumenti parossistici dell'attività neuronale locale a livello di un'area circoscritta di quella parte della corteccia cerebrale che in seguito sarebbe stata denominata corteccia motrice primaria. Gli accessi epilettici focali iniziano spesso nelle dita e si propagano in direzione prossimale lungo l'arto, mano a mano che il focolaio di scarica diffonde dall'area della mano alle aree adiacenti che controllano i muscoli più prossimali. Questa progressione delle manifestazioni degli accessi epilettici viene denominata in clinica *marcia jacksoniana*.

Nell'ultimo decennio si è diffusa l'applicazione di una tecnica che permette di stimolare le aree corticali motorie nell'uomo sveglio mediante l'induzione di campi elettrici prodotti da campi magnetici alternanti, generati da spire metalliche posizionate in corrispondenza dello scalpo. Le risposte dei muscoli (per es., di quelli della mano) vengono registrate mediante elettrodi di superficie. I potenziali d'azione così generati sono di grande ampiezza e compaiono dopo breve latenza per il fatto che vengono ritrasmessi da fibre corticospinali (Figura 38.2). La stimolazione magnetica può essere utilizzata per ricostruire la mappa della rappresentazione del corpo a livello della corteccia motrice primaria o per perturbare le operazioni eseguite da altre aree corticali motorie.

I primi esperimenti sulle mappe motorie condotti con la stimolazione elettrica della corteccia mediante elettrodi di superficie (e più recentemente con la stimolazione magnetica) inizialmente portarono al semplicistico convincimento che la corteccia motrice primaria agisse come un quadro di comando in cui era presente un interruttore per ogni muscolo o per piccoli gruppi di muscoli adiacenti. Tuttavia, ricerche più approfondite, condotte utilizzando microelettrodi che venivano inseriti all'interno della corteccia e mediante i quali venivano stimolati piccoli gruppi di neuroni di proiezione (microstimolazione intracorticale o ICMS [*intracortical microstimulation*]) hanno dimostrato che questa interpretazione non è esatta. Mentre gli stimoli meno intensi possono evocare la contrazione di singoli muscoli, un muscolo può essere sempre attivato dalla stimolazione di siti corticali diversi e ciò dimostra che ad ogni muscolo proiettano neuroni di più siti corticali (Figura 38.3).

Inoltre, la maggior parte degli stimoli attivano più muscoli, mentre l'attivazione di singoli muscoli si osserva solo raramente. Queste osservazioni sono state suffragate da recenti esperimenti anatomici e fisiologici, che hanno dimostrato che le terminazioni dei singoli assoni corticospinali divergono e si distribuiscono a motoneuroni che innervano diversi muscoli. La ricostruzione dettagliata delle mappe della corteccia motrice della Scimmia suggerisce che quest'area, invece di costituire una sorta di quadro di comando per la rappresentazione dei muscoli, presenta un'organizzazione concentrica: i siti che influenzano i muscoli distali sono disposti al centro di un'area più vasta che contiene anche siti che influenzano muscoli più prossimali, mentre i siti disposti perifericamente all'area centrale controllano soltanto i muscoli prossimali. Una implicazione di questa ridondanza della rappresentazione dei muscoli è che i segnali provenienti da altre aree cor-

 ISBN 88-408-1256-3

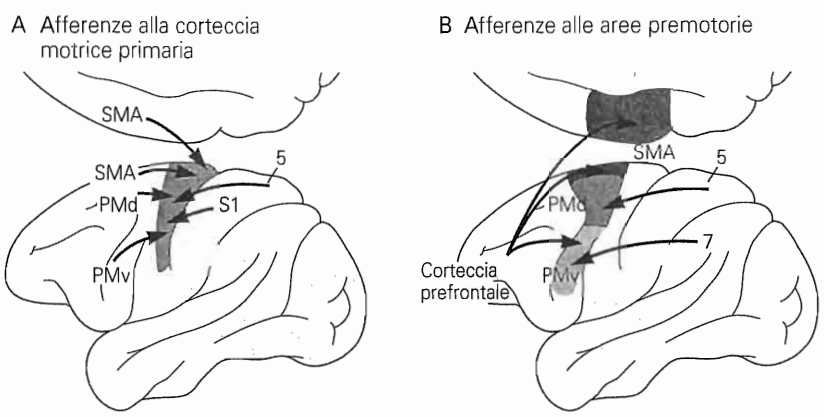


Figura 38.4 Principali afferenze alla corteccia motrice della Scimmia.
A. Principali afferenze alla corteccia motrice primaria. (PMd = area premotoria dorsale; PMv = area premotoria ventrale; S1 = corteccia somatosensitiva primaria; SMA = area motrice supplementare.)
B. Principali afferenze alle aree premotorie. Nella figura non sono state riportate le fitte connessioni reciproche esistenti fra le aree premotorie.

ticali che raggiungono la corteccia motrice possono mettere in azione combinazioni diverse di muscoli prossimali e distali a seconda dei compiti motori.

Le aree corticali premotorie proiettano alla corteccia motrice primaria e al midollo spinale

Alla fine degli anni intorno al 1930 si scoprì che è possibile indurre movimenti anche mediante la stimolazione elettrica delle *aree premotorie*, che corrispondono all'area 6 di Brodmann, anche se l'intensità della stimolazione necessaria per produrre movimenti è più elevata di quella che risulta efficace a livello della corteccia motrice primaria. L'area 6 di Brodmann è situata anteriormente alla corteccia motrice primaria, a livello delle superfici laterale e mediale della corteccia. Al pari della corteccia motrice primaria, le aree premotorie contengono nel V strato neuroni piramidali che proiettano al midollo spinale, anche se i loro corpi cellulari sono più piccoli di quelli dei corrispondenti neuroni della corteccia motrice primaria.

Studi anatomici recenti indicano che nei primati si possono distinguere quattro aree premotorie principali, due delle quali sono disposte in corrispondenza della superficie laterale e due in quella mediale. Le due aree della convessità laterale sono le *aree premotorie laterale ventrale* e *laterale dorsale*. Le due aree della superficie mediale dell'emisfero sono l'*area motrice supplementare* e le *aree motorie del giro del cingolo*, disposte in corrispondenza delle labbra del solco del cingolo. Aree simili sono presenti anche nell'Uomo, ma differenze nelle loro dimensioni e nella disposizione dei solchi rendono difficile identificare con precisione le aree omologhe.

In ciascuna area premotoria sono presenti mappe della faccia e delle estremità (Figura 38.1C). Tuttavia, a differenza della corteccia motrice primaria, a livello della quale la stimolazione evoca movimenti semplici di singole articolazioni, la stimolazione delle aree premotorie evoca spesso movimenti complessi che interessano più articolazioni e che sono simili ai movimenti coordinati naturali di prensione e di raggiungimento. La stimolazione delle regioni mediali dell'area 6, l'area motrice supplementare, induce la comparsa di movimenti bilaterali e questo fatto suggerisce che quest'area è implicata nella coordinazione dei movimenti di entrambi i lati del corpo.

Tutte le aree premotorie proiettano sia alla corteccia motrice primaria che al midollo spinale, anche se le proiezioni dirette al midollo spinale che si originano dalle aree premotorie sono meno numerose di quelle che prendono origine dalla corteccia motrice primaria. A livello spinale le aree di terminazione delle proiezioni che provengono dalle aree premotorie si sovrappongono a quelle della corteccia motrice primaria. Per esempio, gli assoni corticospinali dei neuroni dell'area motrice supplementare terminano a livello dei nuclei motori che innervano i muscoli delle dita e della mano, analogamente a quanto fanno gli assoni corticospinali che si originano dai neuroni dell'area della mano della corteccia motrice primaria. Le proiezioni corticospinali provenienti dall'area premotoria dorsale terminano principalmente a livello dei nuclei motori che innervano la muscolatura prossimale degli arti. L'esistenza di queste connessioni monosinaptiche dirette suggerisce che i neuroni premotori possono controllare i movimenti della mano indipendentemente dalla corteccia motrice primaria.

Ogni area motoria corticale riceve afferenze corticali e sottocorticali specifiche

La corteccia motrice primaria riceve afferenze organizzate somatotopicamente da due fonti. In primo luogo, riceve afferenze dalla corteccia somatosensitiva primaria (aree 1, 2 e 3). Ciò vuol dire che, al pari dei neuroni della corteccia somatosensitiva primaria, i neuroni della corteccia motrice sono dotati di campi recettivi periferici. Per esempio, alcuni neuroni della corteccia motrice ricevono afferenze propriocettive dai muscoli ai quali proiettano e molti neuroni della mappa motoria della mano rispondono a stimoli tattili applicati a regioni specifiche delle dita e del palmo della mano. Questi cosiddetti circuiti *transcorticali* saranno presi in esame in seguito. In secondo luogo, la corteccia motrice primaria riceve afferenze dall'area 5 della corteccia parietale poste-

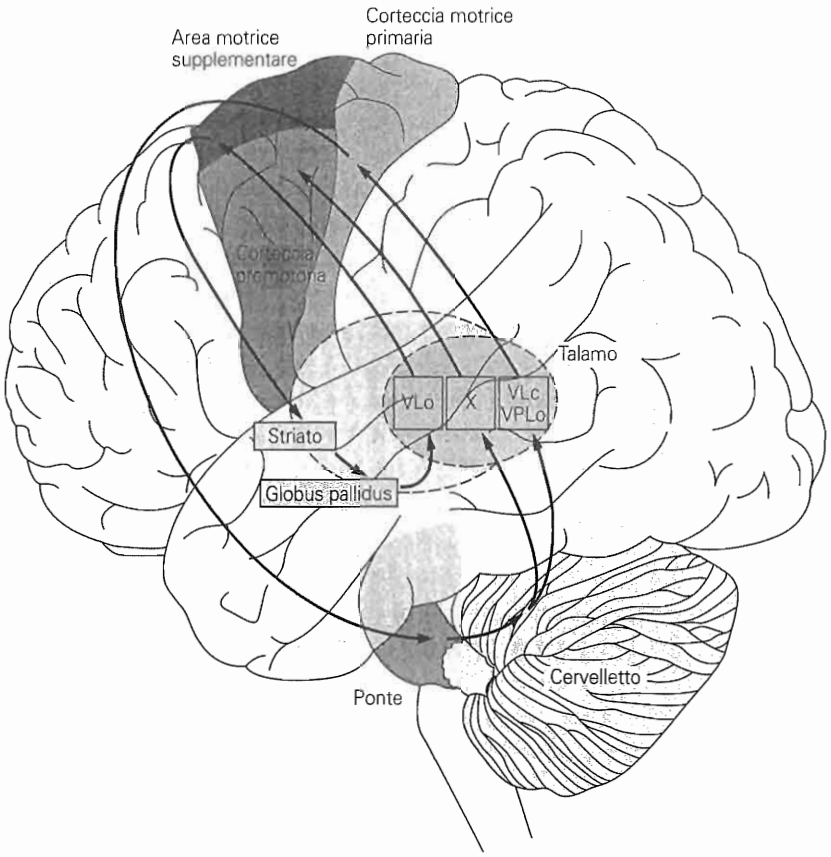


Figura 38.5 La corteccia motrice riceve, attraverso il talamo, afferenze dal cervelletto. VLo e VLc = parte rostrale e caudale del nucleo ventrolaterale; VPLo = parte orale del nucleo ventrale posterolaterale; X = nucleo X.

riore. Le aree 5 e 7 della corteccia parietale posteriore sono implicate nell'integrazione di diverse modalità sensoriali indispensabili per la pianificazione motoria (Figura 38.4A).

Le aree premotorie ricevono le loro principali afferenze dalle aree 5 e 7 e dall'area 46 della corteccia prefrontale (Figura 38.4B). Ciascuna area premotoria riceve afferenze da regioni distinte delle aree 5 e 7. L'area 46 proietta principalmente all'area premotoria ventrale ed è importante per la memoria operativa; si ritiene che essa immagazzini informazioni relative alla localizzazione spaziale degli oggetti, solo per il tempo necessario per guidare il movimento. Vi sono anche ricche interconnessioni fra le stesse aree premotorie. Si ritiene che attraverso queste connessioni la memoria operativa influenzi singoli aspetti del piano motorio che sono mediati da zone diverse delle aree premotorie.

Le aree premotorie e la corteccia motrice primaria ricevono afferenze anche dai nuclei della base e dal cervelletto attraverso nuclei distinti del complesso ventrolaterale del talamo (Figura 38.5). I nuclei della base ed il cervelletto non proiettano direttamente al midollo spinale.

Un'importante caratteristica delle relazioni intercorrenti fra aree corticali e formazioni sottocorticali è costituita dalla reciprocità delle loro connessioni. Ogni area motoria corticale presenta caratteristiche specifiche per quanto attiene le sue afferenze corticali e sottocorticali. Perciò, si distinguono numerosi circuiti cortico-sottocorticali, ciascuno dei quali fornisce un contributo diverso al comportamento motorio (Capitolo 43).

L'organizzazione somatotopica della corteccia motrice è plastica

L'organizzazione somatotopica della corteccia motrice non è fissa ma può essere modificata con l'apprendimento e a seguito di lesioni cerebrali. Questa plasticità è stata dimostrata da numerosi esperimenti condotti sugli animali e da indagini cliniche condotte su pazienti. In uno studio condotto su ratti adulti si è proceduto dapprima a mappare la rappresentazione delle vibrisse a livello della corteccia motrice primaria mediante microstimolazione intracorticale. Successivamente si è proceduto alla denervazione delle vibrisse. A seguito di questo intervento è stato osservato che la stimolazione della regione corticale che in precedenza provocava movimenti delle vibrisse induceva ora movimenti degli arti anteriori (Figura 38.6). Questa variazione delle caratteristiche funzionali della corteccia motrice può essere dovuta a facilitazione di circuiti preesistenti connessi con l'arto anteriore e presenti a livello della zona di rappresentazione delle vibrisse. Queste modificazioni compaiono dopo poche ore dalla denervazione. Si ritiene che questo processo di riorganizzazione venga innescato dalla perdita dei segnali sensitivi provenienti dalle vibrisse che raggiungono normalmente la corteccia motrice. Ciò indica che in un dato istante la rappresentazione corticale dei neuroni che influenzano la muscolatura della faccia occupi un'area più ampia di quella che può essere delimitata mediante la stimolazione elettrica locale.

L'ipotesi che l'organizzazione di almeno alcuni circuiti della corteccia motrice di animali adulti possa essere

 ISBN 88-408-1256-3

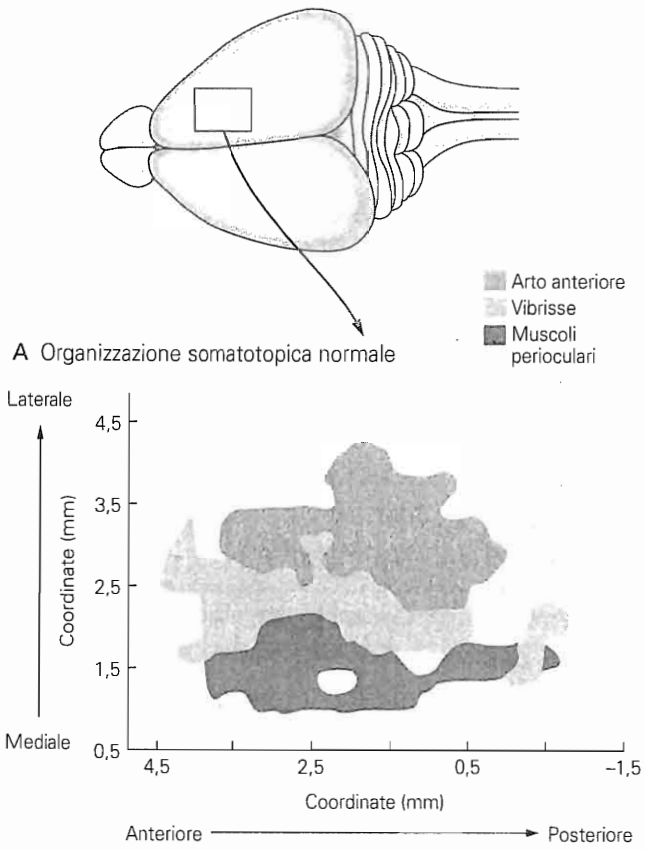


Figura 38.6 L'organizzazione funzionale della corteccia motrice del Ratto si modifica a seguito della sezione del nervo facciale. (Da Sanes e collaboratori, 1991.)
A. Organizzazione somatotopica normale delle aree di rappresentazione dell'arto anteriore, delle vibrisse e dei muscoli perioculari a livello della corteccia frontale del Ratto.
B. Organizzazione somatotopica delle stesse aree dopo sezione di alcuni rami del nervo facciale. Le aree corticali devolute all'arto anteriore e ai muscoli perioculari sono diventate più estese in quanto hanno occupato l'area che in precedenza era devoluta al controllo delle vibrisse.

modificata dall'attività sensitiva o motoria apre interessanti prospettive per la riabilitazione di pazienti che sono stati colpiti da ictus o da altre forme patologiche cerebrali. Prove sperimentati in favore di questa ipotesi sono state ottenute recentemente mediante esperimenti condotti sugli animali. In uno di questi esperimenti condotto su scimmie scoiattolo, veniva occlusa una piccola arteria corticale per distruggere parte delle cellule della corteccia motrice primaria che controllano la mano e le dita. Posti davanti al compito di prelevare piccoli frammenti di cibo posti all'interno di una serie di pozzetti, gli animali lesionati diventavano incapaci di prelevare il cibo contenuto in quelli più piccoli. Inoltre, col passare del tempo le dimensioni dell'area di rappresentazione della mano intorno alla zona lesionata si riduceva.

Alcuni animali lesionati furono sottoposti a riaddestramento ed altri no. Le modificazioni della rappresentazione della mano risultarono assai diverse nei due gruppi di animali. Negli animali che non erano stati riaddestrati all'uso della mano e che quindi si erano abituati ad utilizzare solo i muscoli prossimali si osservò la scomparsa completa della rappresentazione della mano e dell'avambraccio. I neuroni della zona circostante la lesione non andarono incontro a morte e nell'area della mano non interessata dalla lesione si osservò un'espansione della rappresentazione del gomito e della spalla. Al contrario, negli animali che erano stati addestrati all'uso giornaliero della mano la corteccia devoluta al controllo della mano stessa e delle dita rimasta indenne risultò espansa, andando ad occupare una parte dell'area in precedenza devoluta al controllo del gomito e della spalla. Questi animali, dopo un periodo di 3-4 settimane, recuperarono completamente la capacità di prelevare il cibo dai pozzetti. Questi risultati mettono in risalto l'importanza dell'esercizio di compiti sensitivo-motori per la riabilitazione dei deficit indotti da un ictus o da altre forme patologiche cerebrali localizzate.

Come è stato rilevato nell'introduzione, una proprietà caratteristica dei movimenti volontari è costituita dal fatto che essi migliorano con la pratica. Questa proprietà può essere dovuta ad un processo di riorganizzazione corticale. Nel corso di una ricerca sono state osservate notevoli modificazioni a livello della corteccia motrice di un gruppo di soggetti che si erano addestrati ad eseguire un compito motorio. Ai soggetti veniva chiesto di eseguire ogni giorno, per circa 20 minuti, un movimento di opposizione del pollice consistente nel toccare con il pollice la punta delle altre dita secondo una particolare sequenza che doveva essere continuamente ripetuta. Com'era prevedibile, all'inizio questo compito veniva eseguito lentamente e con un certo grado di esitazione. Tuttavia, come accade quando si batte a macchina o si suona il piano, la velocità e l'accuratezza dei movimenti aumentò durante il periodo di pratica, giorno dopo giorno, finché la curva di apprendimento del compito raggiunse un livello asintotico dopo circa tre settimane. Scansioni ottenute mediante risonanza magnetica funzionale per immagini (RMIf) hanno documentato che l'area attivata durante l'esecuzione della sequenza di movimenti appresa con l'addestramento era diventata più ampia di quella che veniva attivata prima dell'addestramento specifico (Figura 38.7).

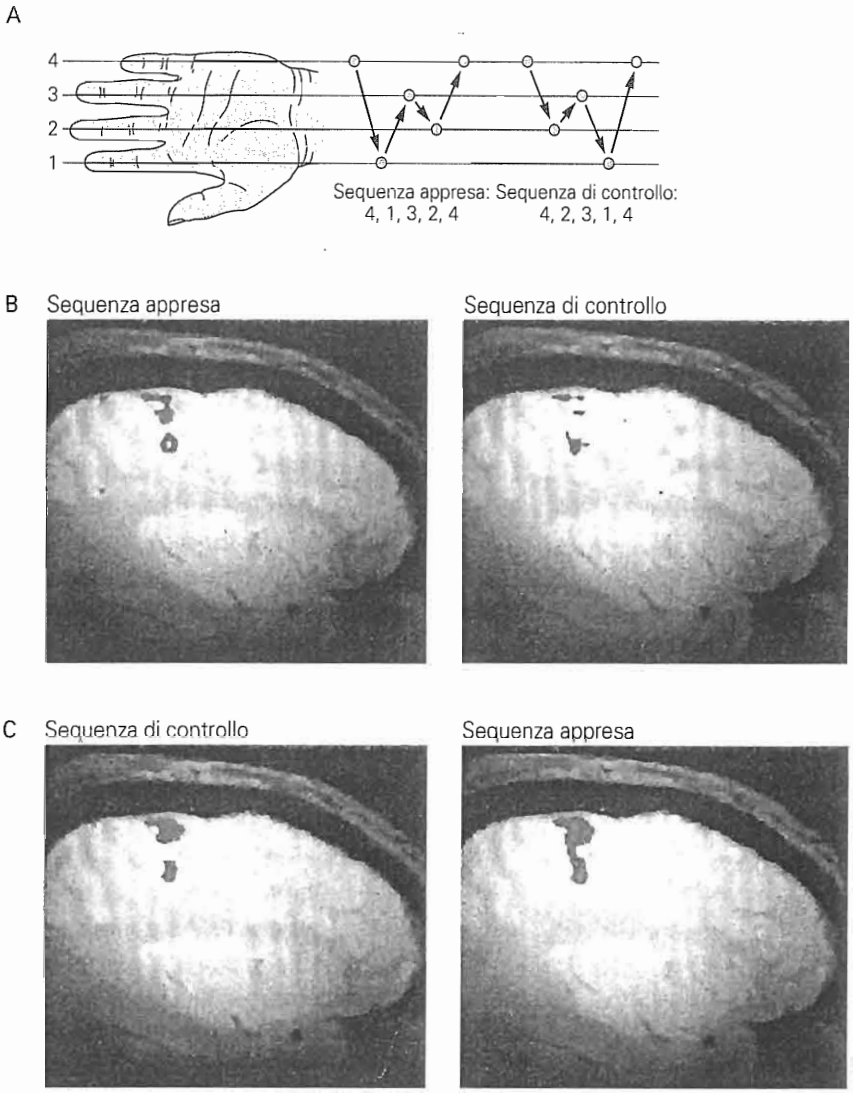


Figura 38.7 Quando un movimento viene eseguito ripetutamente, la sua rappresentazione a livello della corteccia motrice primaria si espande.
A. Ad un gruppo di soggetti veniva chiesto di eseguire due compiti motori che comportavano movimenti di opposizione delle dita, consistenti nel toccare con il pollice la punta delle altre dita secondo le sequenze specificate in figura. Le dita sono state indicate con i numeri da 1 a 4. Sia la sequenza con la quale si erano esercitati che quella che non avevano mai eseguito in precedenza venivano eseguite ad una velocità lenta prefissata di due contatti fra le dita al secondo.
B. Scansioni ottenute mediante risonanza magnetica funzionale per immagini (RMIf) dalle quali si può apprezzare l'estensione dell'area della corteccia motrice primaria attivata durante l'esecuzione di una sequenza di movimenti di opposizione delle dita che in precedenza era stata eseguita giornalmente per tre settimane (a sinistra) e di un'altra sequenza eseguita per la prima volta (a destra). L'area di attivazione è risultata di maggiori dimensioni quando veniva eseguita la sequenza con la quale i soggetti si erano in precedenza addestrati. Gli autori dell'esperimento ritengono che l'aumento dell'estensione dell'area di attivazione metabolica sia la conseguenza del fatto che il lungo allenamento determini una rappresentazione più specifica ed estesa nella corteccia motrice primaria dei movimenti che compongono la sequenza con la quale i soggetti si erano addestrati.
C. In un'altra serie di esperimenti la sequenza con cui i soggetti si erano addestrati è stata eseguita dopo una sequenza mai prima sperimentata. L'area di attivazione della corteccia motrice primaria durante l'esecuzione della sequenza appresa in precedenza rimaneva tuttavia sempre di dimensioni maggiori. Perciò, l'estensione dell'area di attivazione non è un effetto dell'ordine di esecuzione delle due sequenze. (Da Karni e collaboratori, 1995.)

È importante sottolineare che i soggetti eseguivano i singoli movimenti che componevano la sequenza alla stessa velocità sia prima che dopo l'addestramento. Questo fatto è importante per poter escludere la possibilità che le differenze osservate nell'attivazione corticale fossero dovute a differenze nella velocità dei movimenti delle dita. Inoltre, la pratica di una sequenza non facilitava l'esecuzione di altre sequenze e non avvantaggiava l'esecuzione dell'altra mano. (Le aree della mano dei due emisferi hanno la caratteristica di non essere interconnesse fra di loro attraverso il corpo calloso.) È probabile che questa modificazione della corteccia motrice primaria dipendente dall'esperienza sia importante per l'acquisizione e la ritenzione di altre abilità manuali.

Le fibre del tratto corticospinale influenzano i motoneuroni spinali attraverso connessioni dirette ed indirette

I neuroni corticospinali stabiliscono connessioni eccitatorie efficaci e dirette con i motoneuroni alfa del midollo

 ISBN 88-408-1256-3

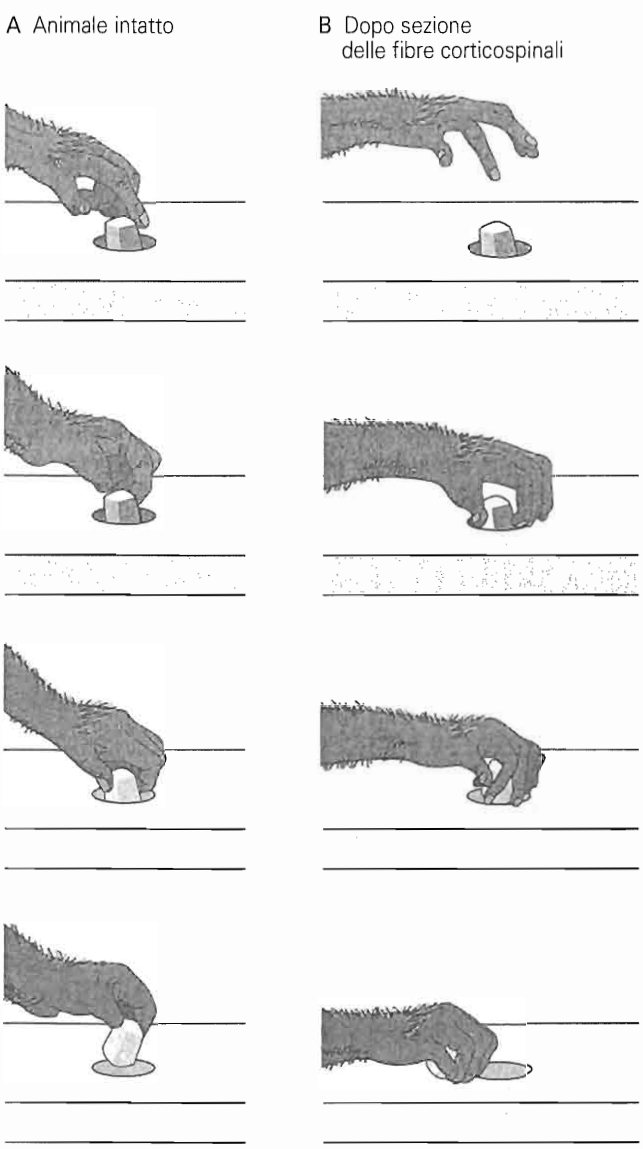


Figura 38.8 Per il controllo dei movimenti fini delle dita è necessario il controllo diretto dei neuroni corticospinali sui motoneuroni.
A. La Scimmia è in grado di prendere un pezzetto di cibo posto all'interno di un pozzetto afferrandolo con il pollice e l'indice.
B. A seguito della sezione bilaterale del tratto piramidale la scimmia riesce a prendere il cibo dal pozzetto solo afferrandolo con movimenti di tutta la mano. (Da Lawrence DG, Kuypers HGJM, 1968. *The functional organization of the motor system in the monkey, Brain* XCI.)

spinale. Una caratteristica peculiare delle sinapsi stabilite dai neuroni corticospinali è costituita dal fatto che una serie stimoli corticali provoca la comparsa, a livello dei motoneuroni spinali, di potenziali postsinaptici eccitatori che aumentano progressivamente di ampiezza. L'effetto di potenziamento che si osserva a livello di queste connessioni sinaptiche costituisce uno dei meccanismi che permettono alle scimmie di eseguire movimenti indipendenti delle dita, non accompagnati da movimenti delle articolazioni prossimali, come avviene nell'atto di afferrare piccoli oggetti (Figura 38.8A). Questa capacità motoria viene persa in modo permanente a seguito della sezione del tratto piramidale a livello del bulbo (Figura 38.8B) o dell'ablazione dell'area della corteccia motrice che controlla la mano. Le fibre corticospinali terminano anche su interneuroni del midollo spinale, che, a loro volta, proiettano ai motoneuroni alfa. Queste connessioni indirette con i motoneuroni alfa controllano un numero di muscoli più elevato di quello controllato dalle connessioni dirette e perciò possono contribuire all'organizzazione di movimenti che coinvolgono più articolazioni, come i movimenti di raggiungimento ed il cammino.

Nella Scimmia la sezione a livello bulbare del tratto corticospinale interrompe le proiezioni corticospinali provenienti dalla corteccia motrice e dalle aree premotorie e provoca una paresi, che scompare dopo alcuni mesi, anche se permangono deficit nella velocità del movimento e nella velocità di sviluppo della forza delle contrazioni muscolari. Questi deficit sono dovuti all'interruzione delle proiezioni provenienti dalla corteccia motrice primaria, in quanto deficit simili si osservano a seguito di lesioni della corteccia motrice primaria, ma non delle aree premotorie. Gli animali portatori di lesioni del tratto piramidale sono in grado di arrampicarsi e di saltare e sembrano apparentemente normali. Un recupero parziale dei loro deficit è possibile in quanto i comandi corticali possono raggiungere il midollo spinale indirettamente attraverso i sistemi discendenti del tronco dell'encefalo (Capitolo 33). Nonostante ciò, i movimenti indipendenti delle dita vanno perduti in modo permanente e i movimenti del polso, del gomito e della spalla vengono eseguiti globalmente attraverso sinergie dei muscoli estensori e flessori.

Le proiezioni corticospinali hanno anche effetti inibitori sui motoneuroni spinali. Esperimenti di registrazione diretta eseguiti nella Scimmia e prove sperimentali indirette ottenute esaminando alcune risposte riflesse nell'Uomo indicano che l'inibizione di origine corticospinale è mediata dagli stessi interneuroni Ia che operano l'inibizione reciproca nei riflessi da stiramento (Figura 38.9). Poiché questi interneuroni spinali ricevono afferenze periferiche e sono in grado di rispondere direttamente a variazioni dei segnali afferenti somatici durante l'esecuzione dei movimenti, i centri cerebrali superiori vengono sollevati dal compito di governare tutti i dettagli dei movimenti e possono invece utilizzare i circuiti spinali per produrre comportamenti motori complessi, in modo analogo a quanto avviene con le subroutine dei programmi dei computer.

La corteccia motrice primaria provvede all'esecuzione dei movimenti e li adegua alle diverse condizioni ambientali

L'attività dei singoli neuroni della corteccia motrice primaria è correlata con la forza muscolare

Per poter capire come le aree motorie corticali contribuiscano all'esecuzione del movimento è necessario studiare in che modo l'attività dei singoli neuroni corticali viene

modulata nel corso dell'esecuzione di comportamenti motori naturali. Queste ricerche sono state fatte negli anni intorno al 1960 da Edward Evarts, che riuscì a correlare l'attività di singoli neuroni con particolari comportamenti motori della Scimmia. Evarts dimostrò che l'attività di singoli neuroni della corteccia motrice primaria tende a variare quando la Scimmia flette o estende un'articolazione del braccio contralaterale. I singoli neuroni vengono attivati in modo massimale durante il movimento di una particolare articolazione in una specifica direzione. Le variazioni dell'attività neuronale cominciano circa 100 ms prima dell'inizio del movimento.

In un esperimento diventato poi classico Evarts dimostrò che durante la flessione del polso la frequenza di scarica dei neuroni della corteccia motrice primaria variava in rapporto con la forza che l'animale doveva sviluppare per muovere la mano, piuttosto che con l'ampiezza dello spostamento della mano stessa (Figura 38.10). Perciò l'attività di questi neuroni corticali codifica la direzione e l'intensità della forza necessaria per produrre un movimento piuttosto che la variazione dell'angolo dell'articolazione.

Jun Tanji e Evarts scoprirono un'altra proprietà inaspettata di alcuni neuroni della corteccia motrice primaria. L'attività di base di queste cellule variava mentre l'animale aspettava il segnale per compiere un movimento in una certa direzione. Per esempio, una cellula poteva modificare la propria frequenza di scarica quando compariva una luce verde che per l'animale costituiva l'istruzione di compiere un movimento di estensione in risposta ad un segnale successivo (istruzione di eseguire un compito con ritardo). Questo tipo di attività è stato denominata *set related* (cioè attività correlata con l'atteggiamento o la posizione da assumere) perché è appunto in rapporto con la preparazione dell'animale, o con il suo *atteggiamento di preparazione*, a rispondere ad un successivo stimolo. Questa proprietà dimostra che l'intenzione di compiere un movimento modifica la scarica di alcuni neuroni della corteccia motrice alcune centinaia di millisecondi prima che il movimento venga eseguito.

Il fatto che sia stata dimostrata l'esistenza di correlazioni fra attività neuronale e comportamento non richiede necessariamente che vi sia un nesso di causalità. Il movimento o l'attività dei neuroni *set-related* potrebbero essere in rapporto con modificazioni precoci dell'attività di muscoli coinvolti nel mantenimento della postura o con altri processi piuttosto che con il movimento volontario. L'approccio più comune (e spesso l'unico possibile) per stabilire l'esistenza di una relazione di causalità fra attività neuronale e un certo comportamento è quello di escludere l'intervento di altre fonti di correlazione. Tuttavia, nel caso dei neuroni della corteccia motrice primaria ciò che realmente occorre è trovare il modo per essere sicuri che l'attività che precede un movimento volontario influenzi direttamente i muscoli utilizzati per quel movimento. Solo dopo che è stato dimostrato che c'è un'influenza diretta sarà possibile affrontare adeguatamente il problema della relazione fra attività dei neuroni corticali e aspetti particolari del movimento.

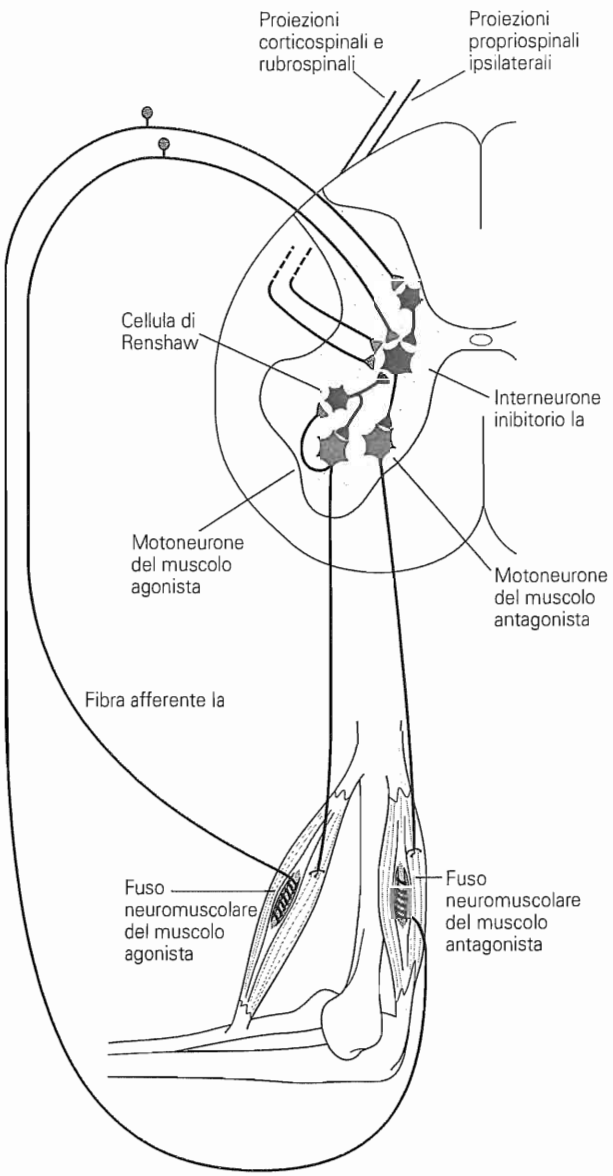


Figura 38.9 L'interneurone inibitorio Ia del midollo spinale invia segnali inibitori ai motoneuroni del muscolo antagonista quando vengono attivati i fusi neuromuscolari del muscolo agonista. Questo interneurone riceve segnali eccitatori ed inibitori anche dalla corteccia motrice. Attraverso queste connessioni corticospinali dirette la corteccia motrice può utilizzare i diversi circuiti riflessi come singoli componenti che utilizza per generare movimenti complessi, semplificando così il programma motorio corticale. (Basata sui dati di Lundberg, 1979.)

Un importante progresso in questa direzione è stato fatto a metà degli anni intorno al 1970 da Eberhard Fetz e collaboratori, che utilizzarono la tecnica della risposta media innescata dai potenziali d'azione (*spike-triggered averaging*) (Scheda 38.1) per identificare i neuroni della corteccia motrice primaria che proiettano direttamente ai motoneuroni, le cosiddette *cellule cortico-motoneuronali* (CM). Questi ricercatori dimostrarono che le singole cellule CM proiettano monosinapticamente a più di un nucleo motore e, a volte, a muscoli che controllano articolazioni diverse. Perciò, a livello corticale i muscoli non sono rappresentati secondo una relazione di uno a uno

 ISBN 88-408-1256-3

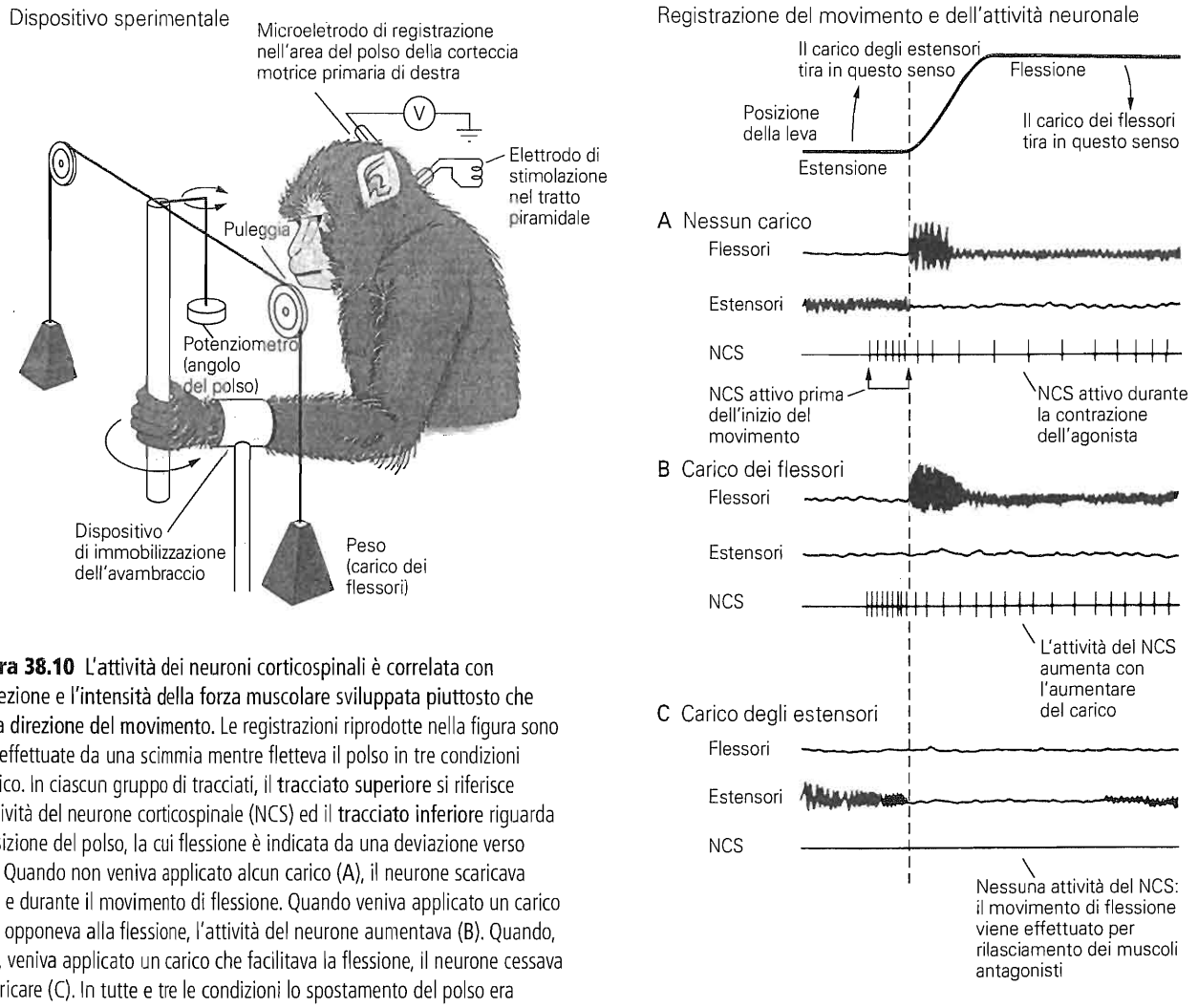


Figura 38.10 L'attività dei neuroni corticospinali è correlata con la direzione e l'intensità della forza muscolare sviluppata piuttosto che con la direzione del movimento. Le registrazioni riprodotte nella figura sono state effettuate da una scimmia mentre fletteva il polso in tre condizioni di carico. In ciascun gruppo di tracciati, il tracciato superiore si riferisce all'attività del neurone corticospinale (NCS) ed il tracciato inferiore riguarda la posizione del polso, la cui flessione è indicata da una deviazione verso l'alto. Quando non veniva applicato alcun carico (A), il neurone scaricava prima e durante il movimento di flessione. Quando veniva applicato un carico che si opponeva alla flessione, l'attività del neurone aumentava (B). Quando, infine, veniva applicato un carico che facilitava la flessione, il neurone cessava di scaricare (C). In tutte e tre le condizioni lo spostamento del polso era lo stesso, mentre cambiava l'attività del neurone quando variava il carico. Perciò, in questo esperimento l'attività del neurone corticospinale è correlata con la forza sviluppata durante il movimento piuttosto che con il movimento del polso. (Da Evarts, 1968.)

dai neuroni di uscita della corteccia motrice. La maggior parte dei neuroni studiati da Fetz presentava un'attività di tipo fasico-tonico, in quanto essi scaricavano vivacemente durante la fase dinamica del movimento e riducevano la loro attività ad un livello tonico più basso quando veniva raggiunto un livello di forza stabile (Figura 38.12A). In quasi tutti i neuroni è stato osservato che esiste un ambito di attività all'interno del quale la relazione fra forza e frequenza di scarica è quasi lineare. Spesso, tuttavia, quest'ambito è molto ristretto e la massima frequenza di scarica viene raggiunta anche quando vengono sviluppate forze relativamente piccole.

La direzione del movimento viene codificata da popolazioni di neuroni corticali

La maggior parte dei movimenti coinvolge più articolazioni e richiede l'attivazione sequenziale ed accurata nel tempo di molti muscoli. Quest'osservazione pone l'interrogativo di quali siano gli aspetti del movimento che vengono codificati dai neuroni della corteccia motrice. In altri termini questi neuroni controllano direttamente le caratteristiche spazio-temporali dell'attivazione dei muscoli oppure codificano aspetti più globali del movimento, quali la direzione, l'ampiezza o le variazioni degli angoli delle articolazioni?

Questo problema è stato affrontato da Apostolos Georgopoulos, che addestrò un gruppo di scimmie a spostare una sbarra verso bersagli visivi disposti in direzioni diverse registrando le variazioni di attività dei neuroni della corteccia motrice primaria nel corso dell'esecuzione di questo compito. Tutti i neuroni scaricavano vivacemente prima dell'inizio del movimento e durante la sua esecuzione con una sensibilità direzionale piuttosto ampia (Figura 38.13A).

Come può venir codificata con precisione la direzione del movimento da neuroni che possiedono una sensibilità direzionale così ampia? Georgopoulos ha ipotizzato che il movimento in una particolare direzione venga determinato non tanto dall'azione di singoli neuroni, ma dall'attività complessiva di una vasta popolazione di cellule nervose. Egli suggerì anche che il contributo di ogni neurone al movimento in una particolare direzione potrebbe essere rappresentato come un vettore la cui lunghezza indica il livello di attività che esso presenta durante il movimento in quella direzione. I contributi delle singole cellule potrebbero quindi sommarsi vettorial-

Scheda 38.1

Facilitazione dell'attività muscolare ad opera dei potenziali d'azione corticali

La registrazione dell'attività neuronale negli animali svegli e l'analisi delle relazioni intercorrenti fra l'attività dei neuroni e i parametri del movimento hanno condotto ad importanti acquisizioni sui meccanismi di controllo corticale del movimento. Tuttavia, ricerche di questo tipo sono limitate dal fatto che non permettono di analizzare le connessioni funzionali fra neuroni corticali e motoneuroni dei muscoli bersaglio. Questo tipo di analisi è stato reso possibile dalla messa a punto di una nuova tecnica, sviluppata da Eberhard Fetz e collaboratori, denominata tecnica della risposta media innescata dai potenziali d'azione (*spike-triggered averaging*).

I neuroni corticali motori che stabiliscono connessioni eccitatorie dirette con i motoneuroni generano, a livello di queste cellule, EPSP di latenza costante. È del tutto improbabile che un singolo EPSP sia in grado di depolarizzare completamente un motoneurone, ma esso produce un aumento transitorio della probabilità che il neurone possa scaricare perché lo porta più vicino alla soglia di scarica. Il profilo dell'attività EMG di un muscolo è la somma dei treni di potenziali d'azione di una popolazione di unità motrici del muscolo e costituisce un attendibile indicatore della scarica dei motoneuroni spinali attivati. Calcolando il valor medio del profilo dell'attività EMG correlata con un numero elevato, dell'ordine del migliaio, di scariche di un neurone corticale, è possibile valutare il contributo di quel neurone corticale al profilo dell'attività EMG. Mediante questo procedimento vengono eliminati gli effetti dovuti ad associazioni casuali fra attività neuronale corticale e scarica delle unità motrici e, di conseguenza, aumenta il rapporto segnale-rumore mano a mano che aumenta il numero dei potenziali d'azione presi in esame per l'elaborazione del valor medio del profilo dell'attività EMG.

Nella Figura 38.11 è illustrata la relazione fra la scarica di un neurone corticale e un movimento di estensione del polso. Il valor medio del profilo dell'attività EMG calcolato in base all'analisi dell'attività EMG successiva a 2000 potenziali d'azione del neurone corticale documenta la presenza di un picco di attività ben evidente nel profilo EMG che compare dopo una latenza di 6 ms. Quest'aumento transitorio dell'attività EMG viene detto *effetto facilitatorio dei potenziali d'azione*; la sua breve latenza viene considerata come una prova che esso è mediato da una connessione sinaptica diretta fra neurone corticale e motoneuroni.

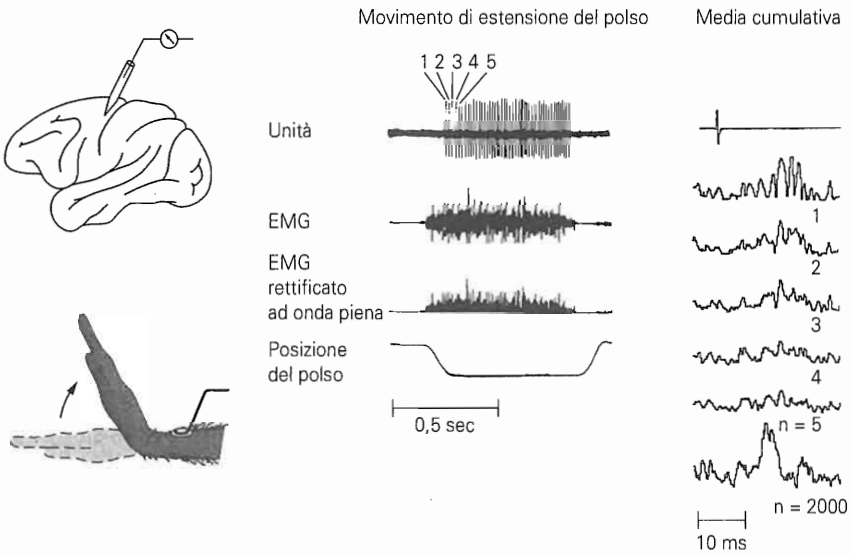


Figura 38.11 Mediante la tecnica della risposta media innescata dai potenziali d'azione (*spike-triggered averaging*) è possibile rilevare gli effetti esercitati da un singolo neurone corticale sulle unità motrici. Le registrazioni a sinistra si riferiscono all'attività di una cellula corticale e all'attività EMG normale rettificata di un muscolo agonista nel corso dell'esecuzione di movimenti di estensione del polso. Si è proceduto a calcolare il valor medio dell'attività EMG registrata a partire da ciascun potenziale d'azione del neurone corticale, suddividendo il tracciato in intervalli temporali di 30 μs. L'attività EMG media complessiva di tutti gli intervalli temporali successivi ai primi cinque potenziali d'azione corticali è stata riportata a destra. Dopo aver calcolato il valor medio relativo ai primi cinque potenziali d'azione non si osserva alcun effetto netto sull'attività EMG, mentre si osserva un evidente effetto facilitatorio quando viene calcolato il valor medio dell'attività conseguente a 2000 potenziali d'azione. (Da Fetz e Cheney, 1980.)

mente, generando un *vettore di popolazione*. Infatti, le direzioni dei vettori di popolazione fornite dal calcolo corrispondevano con un notevole grado di approssimazione alla direzione del movimento (Figura 38.13B).

I neuroni sensibili alla direzione del movimento descritti da Georgopoulos vengono modulati in misura considerevole dalla presenza di carichi nel corso di movimenti di raggiungimento eseguiti in una particolare direzione, in quanto la loro attività dipende dalla forza necessaria per spostare il braccio. Infatti, la frequenza di scarica di un neurone aumenta se viene applicato un carico che si oppone al movimento del braccio nella direzione da esso

 ISBN 88-408-1256-3

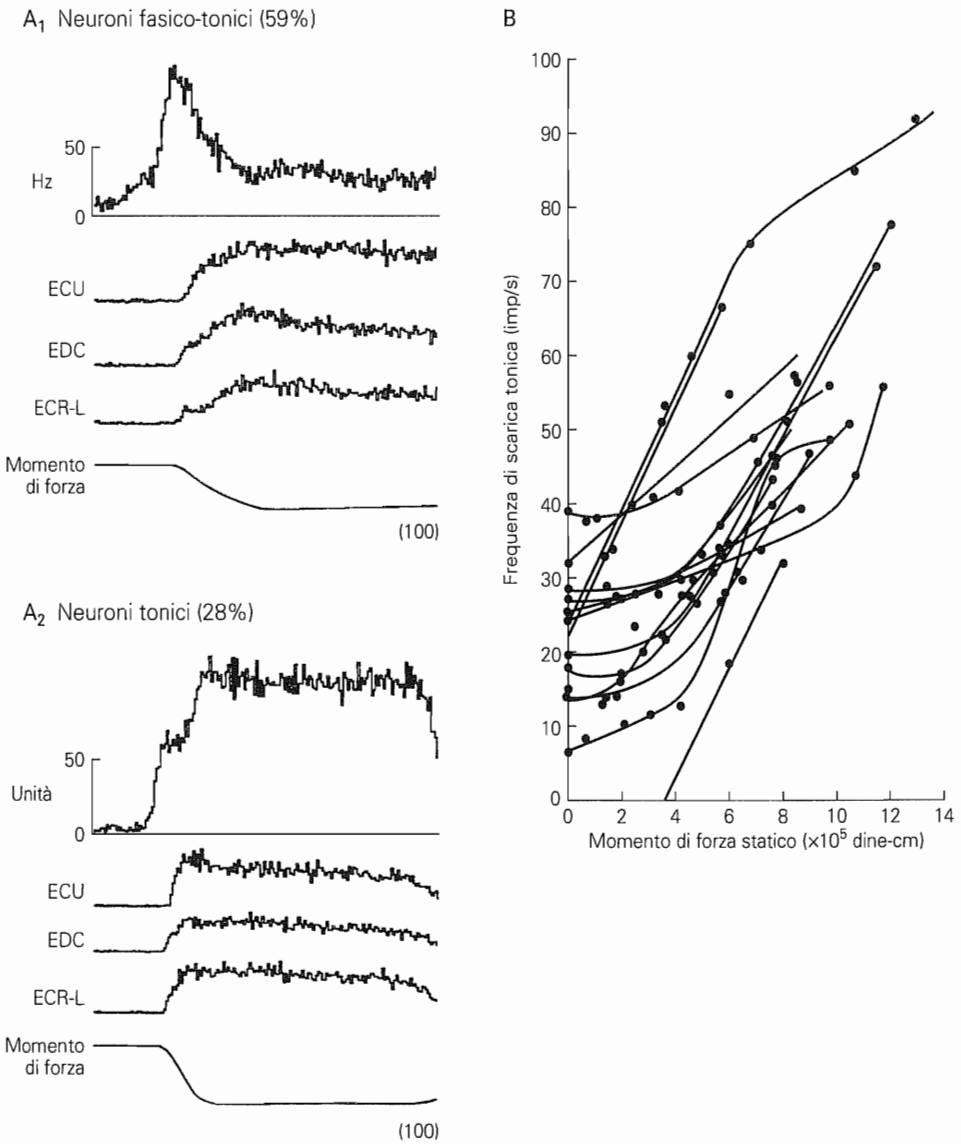


Figura 38.12 Relazione diretta fra frequenza di scarica dei neuroni motori corticali e forza muscolare. (Da Fetz e Cheney, 1980.)
A. A livello della corteccia motrice primaria sono stati identificati prevalentemente due tipi di neuroni: neuroni fasico-tonici e tonici. A livello dell'articolazione del polso, durante lo sviluppo di momenti di forza isometrici, che comportano il raggiungimento e il mantenimento, per un certo tempo, di un momento di forza prestabilito, ciascun tipo di neurone dà una risposta caratteristica. (Risposte simili sono state osservate anche quando i momenti di forza sono accompagnati da movimenti del polso.) 1. L'attività di un neurone fasico-tonico comincia con una raffica dinamica di impulsi, che compare durante l'aumento iniziale del momento di forza e che poi diminuisce fino a raggiungere un livello stazionario quando il momento di forza viene mantenuto costante. 2. L'attività di un neurone tonico segue l'incremento del momento di forza e rimane a livello elevato durante la fase stazionaria del momento di forza stesso.
B. In entrambi i tipi di neuroni l'attività aumenta con l'aumentare del momento di forza. Nel grafico è illustrata la relazione fra frequenza di scarica tonica (impulsi al secondo) e momento di forza statico durante l'estensione del polso.

preferita, mentre diminuisce se il carico viene applicato nella direzione preferita dal neurone stesso (Figura 38.14). Questa relazione fra frequenza di scarica dei neuroni e carichi applicati al braccio suggerisce che l'attività dei neuroni della corteccia motrice primaria vari a seconda delle forze sviluppate dai muscoli oltre che in funzione della direzione dei movimenti di raggiungimento di tutto il braccio. Questo meccanismo di codificazione della forza è simile a quello già preso in esame a proposito dei movimenti che riguardano una sola articolazione.

Nel loro insieme queste ricerche dimostrano che l'attività dei neuroni della corteccia motrice primaria codifica non solo parametri di "livello inferiore" del movimento, come le forze che i muscoli debbono sviluppare, ma anche parametri di "livello superiore" relativi alla traiettoria della mano nei movimenti di raggiungimento. Questa è una caratteristica distintiva dei neuroni della corteccia motrice primaria rispetto ai motoneuroni alfa.

In particolari condizioni i neuroni della corteccia motrice primaria possono venir attivati direttamente dalla stimolazione periferica

Le forme più semplici di comportamenti motori controllati dalla corteccia motrice primaria sono quelle indotte di-

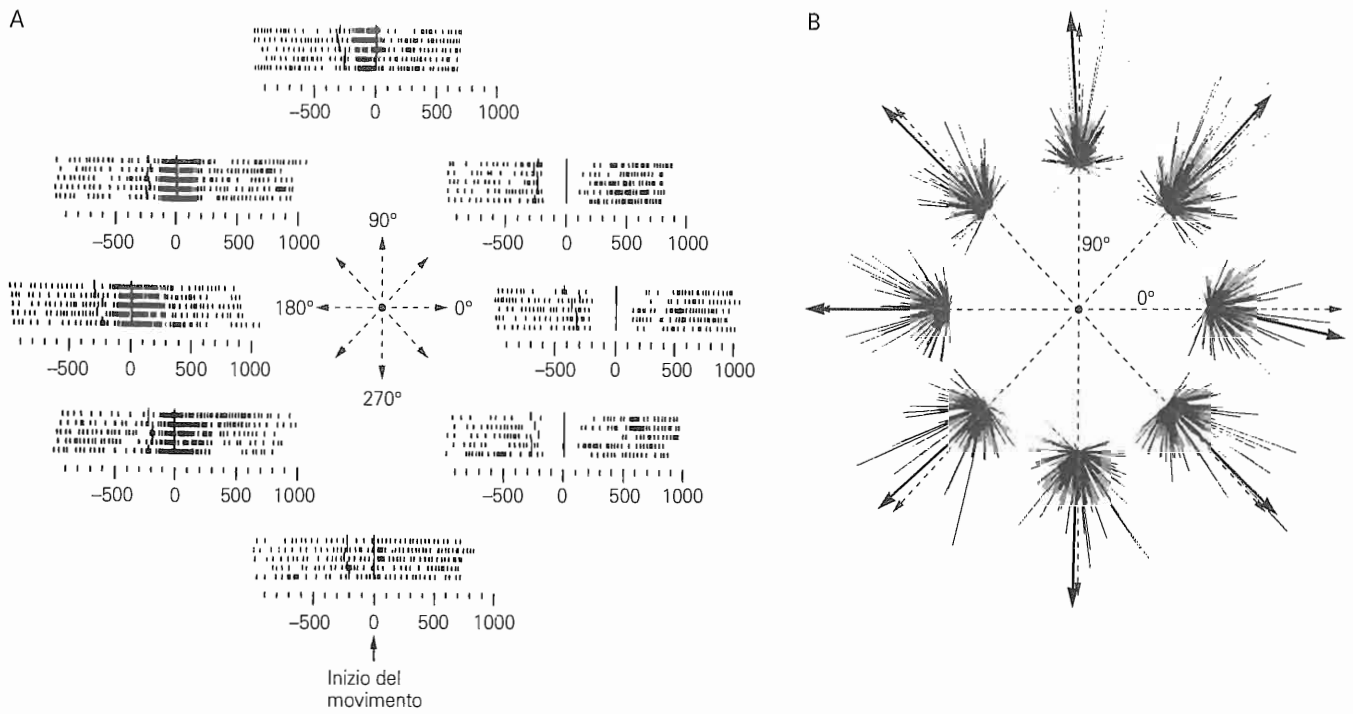


Figura 38.13 La direzione del movimento viene codificata dall'attività di popolazioni di neuroni della corteccia motrice. (Da Georgopoulos e collaboratori, 1982.)
A. I neuroni della corteccia motrice presentano una sensibilità alla direzione del movimento piuttosto ampia, ma i singoli neuroni scaricano preferenzialmente in relazione a movimenti in particolari direzioni. I diagrammi (*raster plot*, nei quali ogni potenziale d'azione del neurone viene rappresentato con un trattino) dell'attività di un neurone corticale nel corso di movimenti eseguiti in otto diverse direzioni mostrano che questo neurone scarica a frequenze relativamente elevate durante i movimenti eseguiti in direzioni comprese tra 90° e 225°. Altri neuroni presentano selettività direzionali di movimento diverse. Queste registrazioni sono state effettuate in una scimmia addestrata a raggiungere, con una sbarra, otto posizioni diverse disposte nel medesimo piano, radialmente alla posizione di partenza, situata al centro. Ogni fila di trattini del *raster plot* rappresenta l'attività del neurone durante il movimento. Le file di trattini sono state allineate rispetto al tempo zero (inizio del movimento).
B. I neuroni corticali che hanno selettività direzionali diverse sono tutti attivi nel corso dell'esecuzione di un movimento in una particolare direzione. Dall'analisi dell'attività di tutti i neuroni studiati si può determinare un vettore di popolazione che corrisponde con buona approssimazione alla direzione del movimento. Gli otto gruppi di linee riportate nella figura rappresentano l'attività della medesima popolazione di neuroni nel corso dell'esecuzione di movimenti di raggiungimento in otto direzioni diverse. Le frecce continue rappresentano i vettori di popolazione e le frecce tratteggiate le direzioni dei movimenti del braccio.

rettamente da stimoli sensitivi. I neuroni motori corticali ricevono segnali sensitivi assai efficaci dall'arto i cui muscoli sono sotto il suo controllo. Quando un uomo in posizione eretta tira una maniglia, la perturbazione posturale innescata da questo movimento induce nel muscolo stirato una rapida risposta di opposizione allo stiramento che compare dopo una latenza minore di un tempo di reazione semplice, ma maggiore di quella di un riflesso spinale. Tuttavia, questa risposta compare solo quando il soggetto viene istruito ad opporsi alla perturbazione. Aggiustamenti motori rapidi di questo tipo sono mediati in larga misura da circuiti transcorticali relativamente semplici, attraverso i quali i segnali somatosensitivi raggiungono direttamente la corteccia motrice primaria per il tramite del talamo o della corteccia somatosensitiva primaria. Questa via transcorticale conferisce alle risposte rapide un grado di flessibilità di cui non sono dotati i riflessi spinali. Le latenze di queste risposte transcorticali a circuito lungo aumentano in modo selettivo in parecchie malattie, come il morbo di Parkinson ed il mioclono, nelle quali sono presenti alterazioni del movimento mentre i riflessi spinali appaiono sostanzialmente conservati.

I singoli movimenti delle dita vengono controllati dall'attività di popolazioni di neuroni corticali

Come è stato fatto rilevare in precedenza, ricerche anatomiche ed esperimenti di lesione hanno dimostrato che nei primati la corteccia motrice primaria svolge un ruolo del tutto particolare nella genesi dei movimenti indipendenti delle dita.

I neuroni che scaricano in maniera massimale quando viene eseguito il movimento di un certo dito si distribuiscono in una zona relativamente vasta dell'area che controlla la mano nella corteccia motrice primaria (Figura 35.15). Il meccanismo attraverso il quale l'attività di questi neuroni viene coordinata per produrre il movimento di un dito è analogo a quello che sta alla base del codice di popolazione utilizzato per produrre movimenti di raggiungimento.

Questa osservazione non deve destare sorpresa in quanto le dita, avendo tendini in comune, sono accoppiate meccanicamente fra di loro e, di conseguenza, non sono anatomicamente indipendenti le une dalle altre. Il movimento di un solo dito comporta l'attivazione e l'ini-

 ISBN 88-408-1256-3

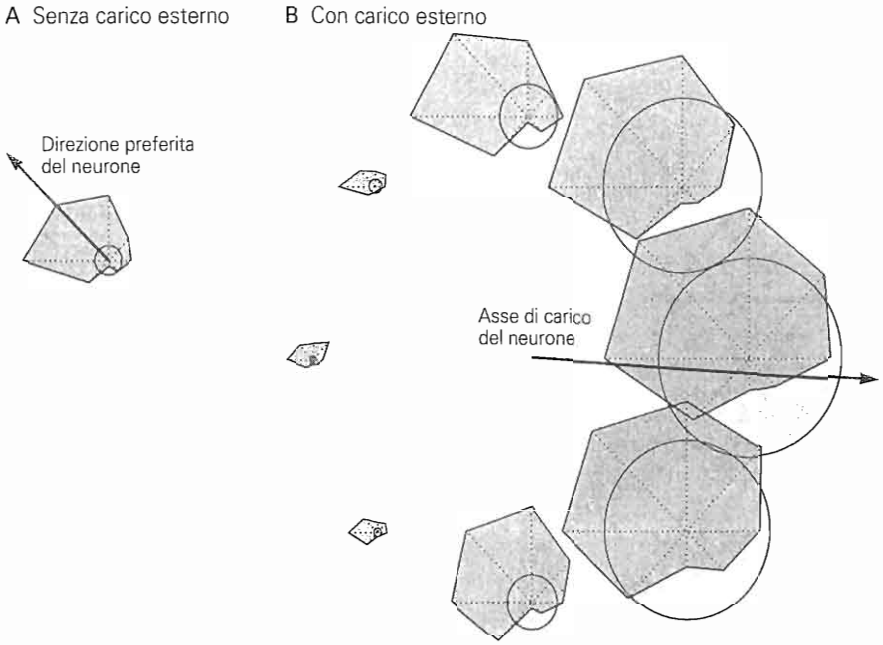


Figura 38.14 I neuroni della corteccia motrice sono in grado di codificare la forza che dev'essere sviluppata per mantenere invariata la traiettoria del movimento. Una scimmia è stata addestrata ad eseguire movimenti di raggiungimento in otto direzioni diverse mentre carichi esterni tiravano il braccio in una di queste direzioni. I grafici tracciati in coordinate polari rappresentano l'attività di una singola cellula della corteccia motrice primaria registrata nel corso di movimenti del braccio eseguiti mentre venivano applicati al braccio carichi esterni. In ogni grafico la frequenza di scarica della cellula è rappresentata dalla lunghezza del vettore nella direzione del movimento (linea punteggiata). Le punte di tutti i vettori sono state unite da una linea continua. Il raggio del cerchio indica l'intensità dell'attività della cellula nel periodo in cui l'animale tiene il braccio nella posizione di partenza prima dell'inizio del movimento.
A. Il grafico documenta che per questa cellula, fra le otto direzioni di movimento possibili, la direzione preferita, quando non viene applicato alcun carico esterno, è verso l'alto e a sinistra.
B. Grafici in coordinate polari elaborati in base all'attività del medesimo neurone quando venivano applicati carichi in otto direzioni diverse. La posizione di ciascun grafico corrisponde alla direzione in cui il carico applicato tirava il braccio. La frequenza di scarica del neurone aumentava per movimenti eseguiti in tutte le direzioni quando il braccio veniva tirato verso destra. Questa direzione rappresenta l'asse di carico del neurone, che ha approssimativamente una direzione opposta alla direzione preferita di movimento. Perciò la frequenza di scarica del neurone dipende dalla forza necessaria per mantenere invariata la traiettoria del movimento del braccio in una determinata direzione, piuttosto che dalla sola direzione del movimento. (Da Kalaska e collaboratori, 1989.)

bizione di muscoli che agiscono su tutte le dita. Le prove sperimentali di cui disponiamo attualmente indicano che ogni cellula cortico-motoneuronale (CM) influenza l'attività di un piccolo gruppo di muscoli bersaglio. Sono state osservate solo pochissime cellule che controllano soltanto un muscolo. Anche le cellule CM che controllano i movimenti di un solo dito possiedono assoni che stabiliscono connessioni divergenti con più nuclei motori del midollo spinale. Inoltre, come è stato rilevato in precedenza, il medesimo muscolo bersaglio può essere influenzato da cellule CM disposte all'interno di tutta l'area di rappresentazione della mano. L'attivazione delle diverse cellule dipende dal compito motorio che il muscolo deve eseguire.

Roger Lemon e R.B. Muir hanno dimostrato che la natura del compito motorio è di grande importanza per la scelta dei neuroni della corteccia motrice primaria che vengono utilizzati per controllare un certo muscolo. Questi studiosi hanno analizzato l'attività di singole cellule CM di Scimmia nel corso dell'esecuzione di due diversi compiti motori delle dita: la presa di potenza e la presa di precisione, che richiedono entrambi la contrazione di muscoli intrinseci della mano controllati da cellule CM identificate funzionalmente. Le cellule che diventano attive durante l'esecuzione di una presa di precisione rimangono silenti durante l'esecuzione di una presa di potenza, anche quando la contrazione del muscolo bersaglio durante la presa di potenza è più intensa di quella che si verifica nella presa di precisione (Figura 38.16).

Il fatto che l'attività di una cellula CM non sia accoppiata invariabilmente all'attivazione del suo muscolo bersaglio costituisce una proprietà caratteristica distintiva rispetto ai motoneuroni spinali. L'osservazione che una certa popolazione di cellule della corteccia motrice primaria diventa attiva solo durante l'esecuzione di una presa di precisione fornisce un'ulteriore prova del ruolo particolare svolto dalla corteccia motrice primaria nel controllo dei movimenti indipendenti delle dita. La presa di potenza, che non richiede l'esecuzione di movimenti indipendenti delle dita, può essere controllata da vie discendenti che prendono origine sia dalla corteccia motrice primaria che da altre regioni cerebrali che a livello spinale stabiliscono ampie connessioni divergenti e che, di conseguenza, sono in grado di reclutare un numero relativamente elevato di muscoli per l'esecuzione di movimenti che non richiedono un elevato grado di sinergia fra i diversi muscoli.

Alcuni neuroni motori corticali scaricano sempre più debolmente mano a mano che aumenta la forza che il

muscolo sviluppa, vale a dire che la loro attività è correlata in modo negativo con la forza da sviluppare. Tuttavia, al pari dei neuroni la cui attività è correlata in modo positivo con la forza (v. Figura 38.12), anche questi neuroni hanno effetti eccitatori sui muscoli bersaglio. Essi scaricano solo nel corso dell'esecuzione di compiti che richiedono un controllo fine e variazioni graduali della forza. Perciò la loro funzione potrebbe essere quella di determinare una riduzione del reclutamento di unità motrici più accurata di quella che potrebbe venir realizzata dalla semplice inibizione dei neuroni corticali la cui attività è correlata positivamente con la forza. Questo meccanismo è utile, per esempio, quando bisogna poggiare con cura su un tavolo oggetti molto fragili.

In conclusione, la corteccia motrice primaria presenta due livelli di organizzazione funzionale. In primo luogo, un sistema di controllo di basso livello costituito dalle cellule CM, che controlla gruppi di muscoli che possono essere reclutati insieme, secondo combinazioni diverse, per l'esecuzione di particolari compiti motori. In secondo luogo, un sistema di controllo di livello superiore in grado di codificare caratteristiche più globali del movimento. Le relazioni fra questi due livelli organizzativi sono regolate dall'esercizio e dall'apprendimento.

Ogni area premotoria codifica aspetti diversi del piano motorio

Anche se le proiezioni al midollo spinale delle aree premotorie si sovrappongono a quelle della corteccia motrice primaria, le afferenze alle aree premotorie sono alquanto diverse da quelle della corteccia motrice primaria (v. Figura 38.4). Inoltre, le lesioni delle aree premotorie provocano deficit motori più complessi di quelli indotti dalle lesioni della corteccia motrice primaria. Se ad una scimmia con un'ampia lesione delle aree premotorie viene presentato del cibo posto al di là di uno schermo trasparente, l'animale cerca di raggiungere direttamente il cibo e va ad urtare sullo schermo. A differenza degli animali intatti, quest'animale è incapace di includere le informazioni visuo-spaziali relative allo schermo nel piano cinematico necessario per il movimento della mano.

L'ipotesi che le aree premotorie siano implicate nella pianificazione del movimento ha ricevuto importanti conferme sperimentali negli ultimi 20 anni da ricerche fisiologiche e di visualizzazione cerebrale eseguite nell'Uomo e nella Scimmia durante l'esecuzione di diversi tipi di compiti motori. Nella Scimmia le popolazioni neuronali che si attivano nel corso dell'esecuzione di movimenti ipsilaterali, bilaterali o di combinazioni specifiche di movimenti sono diverse. L'attività predominante dei neuroni è del tipo *set related* e preparatoria e, come vedremo in seguito, quest'attività è in primo luogo spesso associata con particolari compiti motori.

Le ricerche sulle aree premotorie hanno portato all'identificazione di parecchie caratteristiche di base dell'organizzazione neuronale inerente la preparazione del movimento. Innanzitutto i movimenti che prendono inizio da istruzioni interne del soggetto, come la sequenza dei movimenti delle dita necessaria per manipolare un oggetto, interessano principalmente la corteccia motrice supplementare. In secondo luogo, i movimenti avviati da eventi sensoriali esterni coinvolgono principalmente le aree premotorie laterali. In particolare, popolazioni diverse di neuroni delle aree premotorie laterali codificano

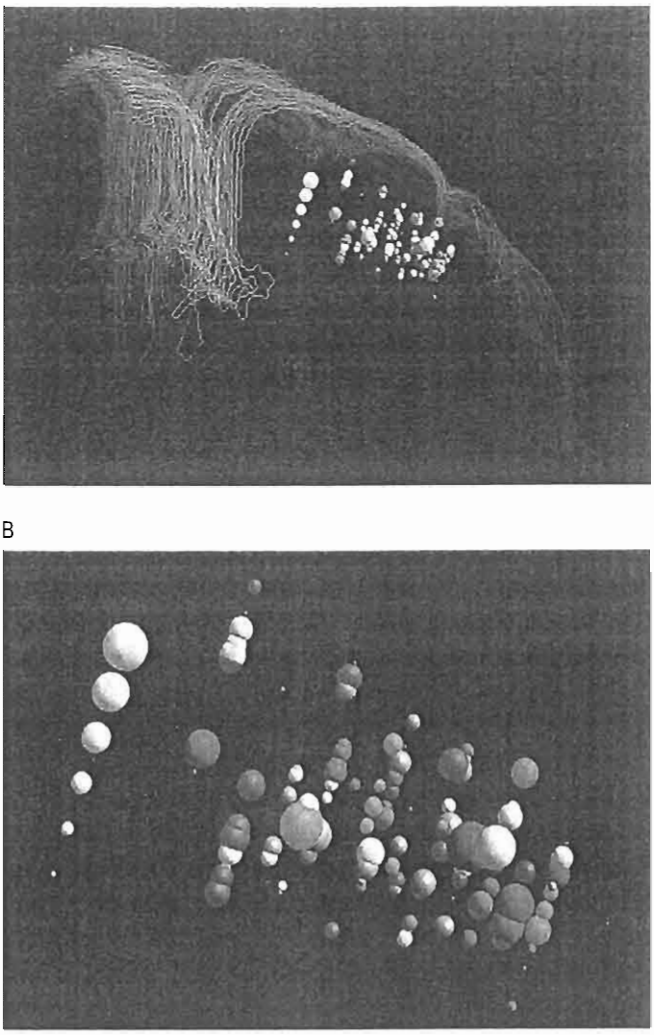


Figura 38.15 I neuroni corticali che controllano i movimenti delle dita sono distribuiti in tutta l'estensione dell'area di controllo della mano della corteccia motrice primaria. (Da Schieber e Hibbard, 1993.)
A. Veduta del polo frontale della corteccia di una scimmia, nella quale sono visibili la scissura interemisferica e la convessità laterale. I puntini e le sfere a colori indicano le sedi in cui sono stati isolati i neuroni dell'area di controllo della mano della corteccia motrice primaria da cui sono state effettuate le registrazioni.
B. Il grafico, in cui è stata riportata l'attività massimale di ciascun neurone, documenta che i neuroni che sono attivi in maniera massimale per il movimento di un particolare dito o del polso non sono raggruppati fra di loro, ma al contrario si distribuiscono in tutta l'estensione dell'area di controllo della mano della corteccia motrice primaria. Ciascun dito ed il polso sono rappresentati con colori diversi. Il diametro di ciascuna sfera è proporzionale all'attività del neurone (il raggio delle sfere bianche rappresenta variazioni della frequenza di scarica di 0, 40, 80, 120, 160 e 200 potenziali d'azione al secondo.)

 ISBN 88-408-1256-3

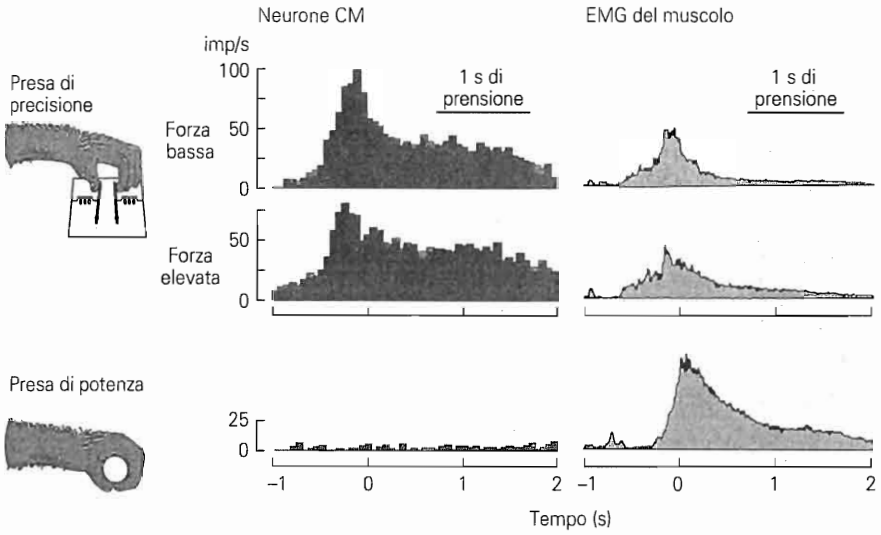


Figura 38.16 L'attività di una cellula cortico-motoneuronale (CM) dipende dal compito motorio. L'attività di una cellula CM e quella del suo muscolo bersaglio non sono fra di loro correlate direttamente. Gli istogrammi cumulativi mostrano l'attività di un neurone durante l'esecuzione di una presa di precisione e di una presa di potenza. Durante la presa di precisione l'attività del neurone rimane sempre la stessa indipendentemente dal fatto che la forza che viene sviluppata sia bassa o elevata ed il livello dell'attività elettromiografica (EMG) del muscolo bersaglio è simile per entrambe le forze. Durante la presa di potenza il neurone non presenta quasi alcuna attività nonostante l'attività EMG del muscolo sia aumentata. Perciò, anche se un motoneurone è connesso monosinapticamente con una cellula CM, la sua attività non si modifica coerentemente con le variazioni dell'attività della cellula CM, in quanto la molteplicità delle connessioni che il motoneurone riceve fa sì che la sua attività sia flessibile, adattandosi al compito motorio che dev'essere eseguito. (imp/s = impulsi al secondo.) (Maier e collaboratori, 1993.)

la relazione, che spesso è arbitraria, intercorrente fra stimolo e risposta. L'area premotoria laterale dorsale è implicata anche nell'esecuzione di compiti ritardati (cioè eseguiti in tempi successivi in seguito alla presentazione di un'istruzione), mentre l'area premotoria laterale ventrale provvede ad adeguare l'atteggiamento della mano alla forma degli oggetti da afferrare.

In terzo luogo, la ripetizione mentale di un movimento, cioè l'uso dell'immaginazione visiva per pianificare un movimento, evoca, a livello delle aree corticali premotorie e parietali posteriori, lo stesso tipo di attività che viene evocato durante l'esecuzione di quel movimento. Studi psicofisici hanno dimostrato che la ripetizione mentale di un movimento ha un decorso temporale simile all'esecuzione del movimento stesso. Questa osservazione contribuisce a spiegare l'importanza della ripetizione mentale per gli atleti e per coloro che eseguono compiti motori molto precisi. In quarto luogo, infine, le aree premotorie attivate durante un particolare compito motorio non restano sempre le stesse, col tempo, ma cambiano progressivamente mano a mano che l'esecuzione diventa sempre più automatica.

Le aree motrici supplementare e pre-supplementare svolgono un importante ruolo funzionale nell'apprendimento di sequenze di movimenti distinti

Le azioni motorie spesso vengono avviate da istruzioni interne senza che siano necessari elementi che provengono dall'ambiente esterno. Quasi un secondo prima dell'inizio di un movimento generato da istruzioni interne è possibile osservare nei tracciati dell'elettroencefalogramma (EEG) una caratteristica onda negativa che si registra a livello delle regioni premotorie mediali, dove è localizzata l'area motrice supplementare. Questo potenziale negativo, denominato *potenziale preparatorio o Bereitschaft potential*, è un segnale in rapporto con l'elaborazione del piano motorio effettuata prima dell'esecuzione del movimento.

La regione a livello della quale viene generato questo potenziale negativo è stata localizzata con maggior precisione nel corso di uno studio in cui veniva registrato l'aumento del flusso ematico cerebrale regionale (che è proporzionale al livello di attività neuronale) ottenuto nel corso dell'esecuzione di sequenze semplici e complesse di movimenti delle dita e quando il soggetto immaginava mentalmente di eseguire queste sequenze. Le sequenze complesse di movimenti richiedono un maggior grado di pianificazione rispetto ai movimenti semplici ripetitivi. Sembra probabile che l'immaginazione di sequenze complesse di movimenti possa richiedere il medesimo grado di pianificazione dei movimenti eseguiti realmente. Com'era logico attendersi, durante l'esecuzione di movimenti ripetitivi di flessione delle dita contro un cilindro mobile il cui schiacciamento era antagonizzato da una molla, gli aumenti del flusso ematico cerebrale regionale erano in larga misura circoscritti alle regioni di controllo della mano delle cortecce somatosensitiva e motrice primarie. Quando veniva eseguita una sequenza di movimenti delle dita, l'aumento del flusso ematico cerebrale regionale interessava anche l'area motrice supplementare. Inaspettatamente, quando le sequenze complesse di movimenti delle dita venivano

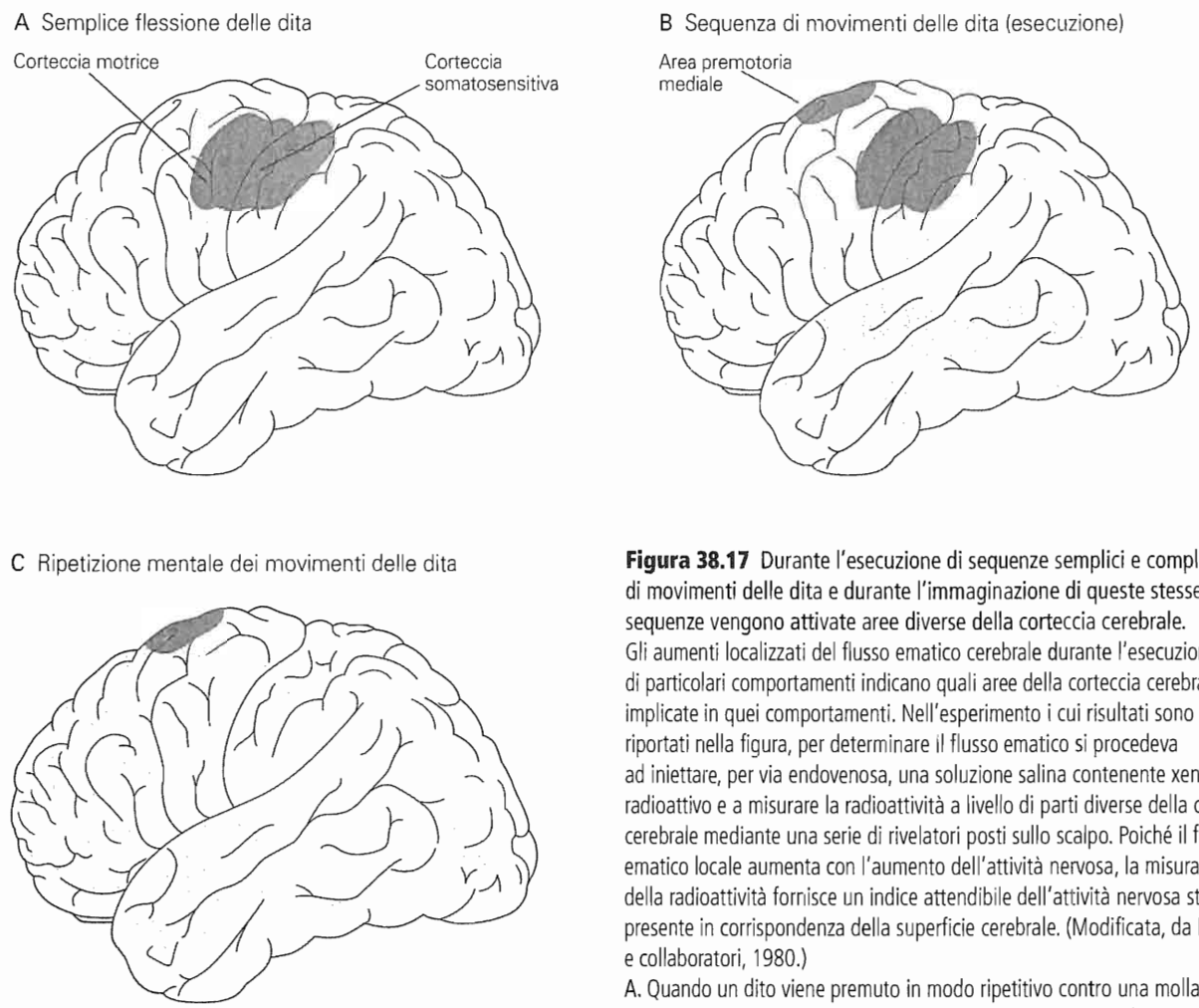


Figura 38.17 Durante l'esecuzione di sequenze semplici e complesse di movimenti delle dita e durante l'immaginazione di queste stesse sequenze vengono attivate aree diverse della corteccia cerebrale.
Gli aumenti localizzati del flusso ematico cerebrale durante l'esecuzione di particolari comportamenti indicano quali aree della corteccia cerebrale sono implicate in quei comportamenti. Nell'esperimento i cui risultati sono stati riportati nella figura, per determinare il flusso ematico si procedeva ad iniettare, per via endovenosa, una soluzione salina contenente xeno radioattivo e a misurare la radioattività a livello di parti diverse della corteccia cerebrale mediante una serie di rivelatori posti sullo scalpo. Poiché il flusso ematico locale aumenta con l'aumento dell'attività nervosa, la misurazione della radioattività fornisce un indice attendibile dell'attività nervosa stessa presente in corrispondenza della superficie cerebrale. (Modificata, da Roland e collaboratori, 1980.)
A. Quando un dito viene premuto in modo ripetitivo contro una molla, si osserva un aumento del flusso ematico a livello delle aree di controllo della mano delle cortecce motrice primaria e somatosensitiva primaria. L'aumento a livello dell'area motrice è in rapporto con l'esecuzione della risposta motoria, mentre quello dell'area sensitiva è la conseguenza dell'attivazione dei recettori periferici.
B. Durante l'esecuzione di una sequenza complessa di movimenti delle dita l'aumento del flusso ematico interessa anche l'area premotoria mediale che comprende l'area motoria supplementare (SMA) e l'area motoria pre-supplementare (preSMA).
C. Durante la ripetizione mentale della stessa sequenza di movimenti il flusso ematico aumenta solo a livello dell'area premotoria mediale.

semplicemente immaginate, l'aumento del flusso ematico interessava un'area corticale disposta anteriormente all'area motrice supplementare di entrambi gli emisferi (Figura 38.17). Quest'area, che è l'area motrice pre-supplementare, è la fonte principale di afferenze all'area motrice supplementare e verrà analizzata più dettagliatamente in seguito.

Il ruolo specifico svolto dall'area motrice supplementare nella rappresentazione interna di sequenze di movimenti è stato esaminato in un altro esperimento, nel quale sono state effettuate registrazioni da neuroni della corteccia motrice primaria, dell'area motrice supplementare e delle aree premotorie laterali in scimmie che eseguivano due varianti di un *compito ritardato specificato da istruzioni*. In questo tipo di compito agli animali vengono dapprima fornite istruzioni su quali movimenti eseguire e successivamente un segnale indica quando compiere questi movimenti. In questo esperimento le scimmie venivano istruite a toccare tre panelli secondo una sequenza particolare. In una variante di questo compito l'istruzione era di natura visiva: i tre pannelli venivano illuminati in sequenza e l'animale doveva toccarli rispettando questa sequenza. Nell'altra variante le scimmie venivano istruite a toccare i pannelli seguendo una sequenza memorizzata in precedenza. Come previsto, generalmente i neuroni della corteccia motrice primaria scaricavano prima dell'inizio dei movimenti e durante la loro esecuzione in modo simile sia quando eseguivano la sequenza specificata dalle informazioni visive che quando eseguivano la sequenza memorizzata. Al contrario, molti neuroni dell'area motrice supplementare scaricavano solo prima e durante l'esecuzione della sequenza memorizzata. Un risultato opposto si osservava quando si registrava da neuroni delle aree premotorie laterali (Figura 38.18). Inoltre, la scarica correlata con il movimento di alcuni neuroni dell'area motrice supplementare è specifica per una particolare sequenza di movimenti, come per esempio premere su una maniglia e poi ruotarla. Queste cellule non scaricavano quando venivano eseguite sequenze diverse degli stessi movimenti. Perciò, l'area motrice supplementare sembra implicata nel processo di preparazione di sequenze di movimenti memorizzate in assenza di segnali visivi.

 ISBN 88-408-1256-3

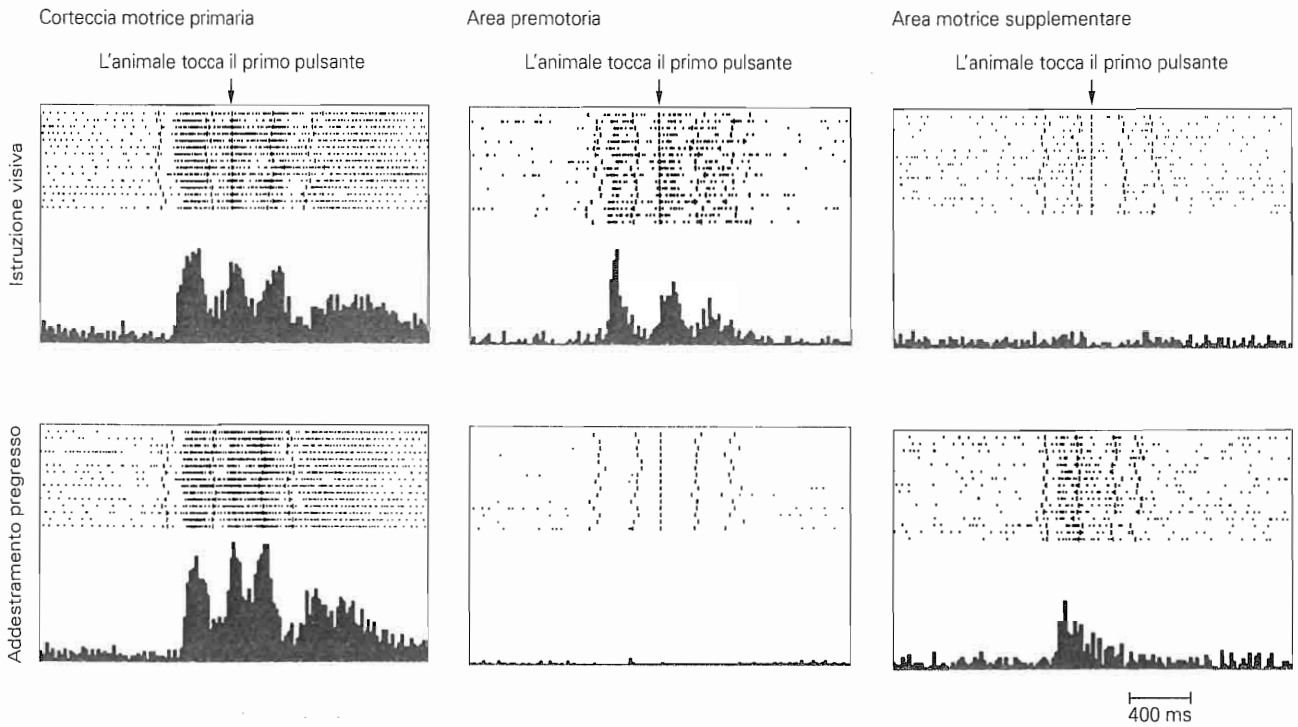


Figura 38.18 L'attività delle cellule della corteccia motrice è diversa a seconda che una sequenza di movimenti venga guidata da istruzioni visive o da istruzioni apprese in precedenza. Un gruppo di scimmie veniva istruito a premere in sequenza tre pulsanti, l'uno dopo l'altro, e la sequenza da eseguire veniva specificata dall'illuminazione consecutiva di tre panelli, o era stata appresa in precedenza. Dopo aver addestrato ogni animale a eseguire la sequenza di movimenti specificata dai segnali visivi o la sequenza appresa, l'addestramento veniva completato introducendo un intervallo temporale fra la presentazione dell'istruzione circa la sequenza da eseguire e l'inizio della sua esecuzione, che era specificato dalla presentazione di un segnale d'avvio. I diagrammi (*raster plot*, nei quali ogni potenziale d'azione del neurone viene rappresentato con un punto) dell'attività dei neuroni corticali prima dell'inizio della sequenza di movimenti e nel corso della sua esecuzione sono stati elaborati per 16 repliche della medesima sequenza di movimenti e gli istogrammi si riferiscono all'attività cumulativa registrata nel corso di tutte e 16 le repliche della sequenza di movimenti. L'attività di ogni neurone è stata allineata con il momento in cui l'animale toccava il primo pulsante. Come si può osservare, il neurone della corteccia motrice primaria scaricava sempre, indipendentemente dal fatto che la sequenza da eseguire fosse quella appresa in precedenza o quella specificata dall'accensione dei pannelli. Il neurone dell'area premotoria laterale scaricava solo quando veniva eseguita la sequenza specificata da istruzioni visive, mentre quello dell'area motrice supplementare scaricava solo quando veniva eseguita la sequenza appresa in precedenza. (Da Mushiake, 1991.)

L'afferenza principale all'area motrice supplementare origina dall'area motrice pre-supplementare (v. Figura 38.4). Questa regione proietta solo all'area motrice supplementare e non presenta una organizzazione somatotopica evidente. Mentre l'area motrice supplementare è implicata nella definizione dei programmi motori di sequenze motorie apprese, si ritiene che l'area motrice pre-supplementare sia implicata nell'apprendimento di queste sequenze. Per esempio, in una recente ricerca è stato osservato che l'area motrice pre-supplementare veniva attivata preferenzialmente durante l'apprendimento di una sequenza nuova di movimenti consistente nel premere una serie di pulsanti, mentre l'area motrice supplementare veniva attivata solo durante l'esecuzione della sequenza di questi movimenti dopo che essa era stata appresa. Probabilmente il processo di apprendimento motorio comporta uno scambio reciproco continuo di informazioni con la corteccia prefrontale (area 46) ed altre aree corticali.

Quando l'esecuzione del compito è diventata efficiente ed accurata, il controllo della sua esecuzione può anche passare dall'area motrice supplementare alla corteccia motrice primaria. Nella Scimmia è stato recentemente dimostrato che l'attività dei neuroni dell'area motrice supplementare che precede il movimento durante l'esecuzione di un compito nel quale l'animale doveva premere una serie di pulsanti scompariva dopo 12 mesi di addestramento intenso. In queste scimmie iper-addestrate è stata in seguito praticata una lesione della corteccia motrice primaria di destra che provocò paresi delle dita della mano sinistra, compromettendo gravemente la capacità di questi animali di eseguire il compito motorio. Tuttavia, dopo 21 giorni le scimmie avevano recuperato, in misura sufficiente, la capacità di premere i pulsanti con la stessa abilità che avevano prima della lesione. Esperimenti di registrazioni da neuroni dell'area motrice supplementare eseguiti 22 giorni dopo la lesione hanno documentato che i neuroni di quest'area venivano di nuovo attivati prima dell'inizio del movimento.

Analogamente a quanto avviene nella corteccia motrice primaria, a livello della quale la pratica di un compito motorio influenza l'estensione della sua rappresentazione motoria, così, anche nella corteccia motrice supplementare la rappresentazione di un compito motorio si modifica quando esso da nuovo diventa automatico. Di converso, il recupero della funzione a seguito di una le-

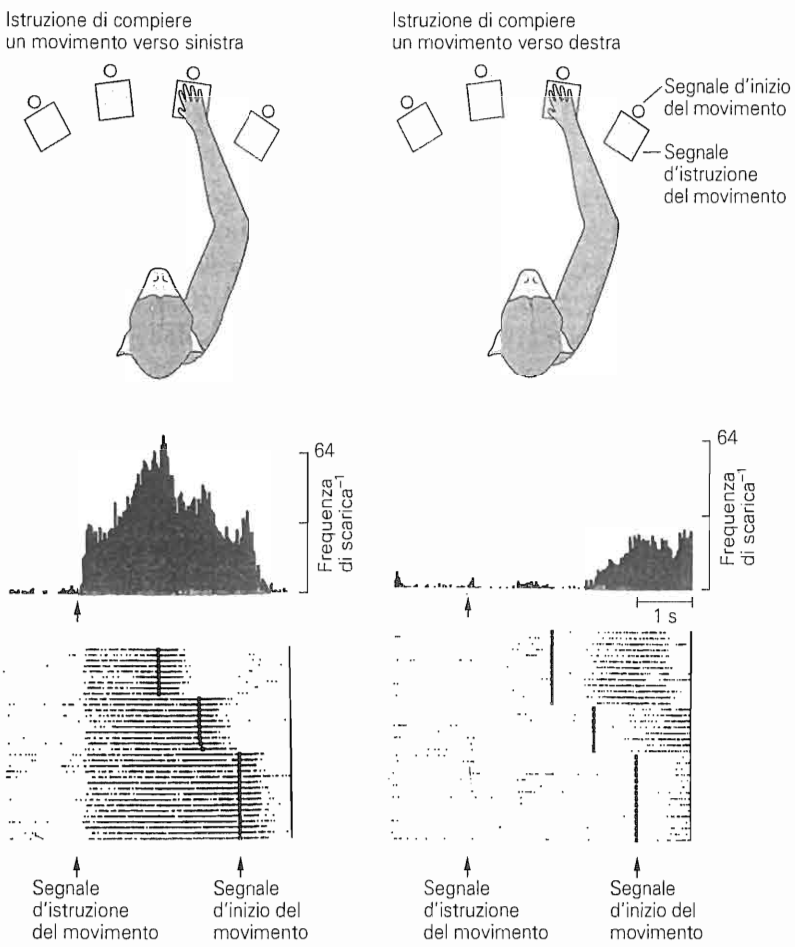


Figura 38.19 Neurone *set-related* (cioè un neurone la cui attività è correlata con l'atteggiamento o la posizione da assumere) dell'area premotoria dorsale che diventa attivo quando la scimmia si prepara a compiere un movimento verso sinistra. Un segnale di istruzione (costituito dall'illuminazione di uno dei quattro pannelli posti in vicinanza della scimmia) indica quale pannello dev'essere premuto quando viene presentato il segnale d'inizio del movimento (costituito dall'illuminazione del diodo foto-emittente posto in prossimità del pannello). Nei diagrammi (*raster plot*) i punti di ogni linea rappresentano i potenziali d'azione del neurone. Ogni linea si riferisce all'attività del neurone nel corso dell'esecuzione di uno di questi compiti motori ed è allineata rispetto all'istante in cui avviene la presentazione dell'istruzione. L'intervallo di tempo fra il segnale di istruzione e quello d'inizio del movimento veniva variato in modo casuale fra tre valori scelti dallo sperimentatore. Nei diagrammi e negli istogrammi le risposte sono state raggruppate a seconda dell'intervallo di tempo che intercorre fra i due stimoli per documentare che la scarica del neurone inizia subito dopo la presentazione del segnale di istruzione e dura finché non viene data la risposta a seguito della presentazione del segnale d'inizio del movimento. (Da Weinrich e Wise, 1982.)

sione della corteccia motrice primaria rappresenta un nuovo processo di apprendimento al quale l'area motrice supplementare e forse anche l'area motrice pre-supplementare prendono di nuovo parte.

Le aree premotorie laterali contribuiscono alla scelta delle azioni da eseguire e alle rispettive trasformazioni sensitivo-motorie

La scelta della risposta motoria appropriata può dipendere da una riflessione interna e può comportare anche l'evocazione di un'immagine mentale. Più spesso, tuttavia, le azioni motorie sono risposte ad istruzioni visive o uditive. Queste istruzioni possono voler dire che dev'essere eseguita immediatamente una certa azione (per es., un semaforo rosso che ci ordina di fermarci) o che sta per presentarsi una situazione che richiederà l'esecuzione di un'azione (per es., il semaforo giallo che precede il rosso). La capacità di apprendere nuove risposte che accrescono il nostro grado di adattamento a particolari stimoli ambientali è di importanza fondamentale per rendere l'esecuzione dei nostri movimenti efficace ed accurata.

Abbiamo visto in precedenza che l'attività *set-related* è presente nella corteccia motrice primaria e nell'area motrice supplementare prima dell'esecuzione del movimento. Nella corteccia motrice primaria questo tipo di attività codifica i parametri di un movimento, mentre nella corteccia motrice supplementare codifica una successione particolare di risposte. Nelle aree premotorie laterali essa codifica il modo in cui stimoli visivi o di altra natura debbono essere utilizzati per dirigere il movimento. Una caratteristica dell'attività *set-related* dell'area premotoria è che essa persiste per tutto l'intervallo temporale fra un'istruzione fornita in anticipo ed il segnale d'inizio del movimento (Figura 38.19).

L'attività *set-related* dell'area premotoria laterale dorsale è correlata prevalentemente con stimoli sensoriali che non forniscono informazioni spaziali per dirigere il movimento. Per esempio, lo stimolo potrebbe essere costituito da uno stimolo luminoso che compare in una sede che non ha alcuna relazione con la direzione verso la quale dev'essere eseguito il movimento. Perciò l'area premotoria laterale dorsale è implicata nell'apprendimento dell'associazione di un particolare evento sensoriale con un certo movimento (apprendimento associativo). Questo fatto è in accordo con l'osservazione che scimmie con lesione dell'area premotoria laterale dorsale hanno appunto difficoltà nell'apprendimento associativo. Nel corso di una ricerca condotta su questo tema un gruppo di scimmie fu istruito ad associare movimenti di trazione o di spinta di un *joystick* con una particolare luce di fondo (rossa o blu). Successivamente, alle scimmie venne asportata la corteccia premotoria laterale di entrambi gli emisferi e dopo quest'intervento gli animali vennero riaddestrati

 ISBN 88-408-1256-3

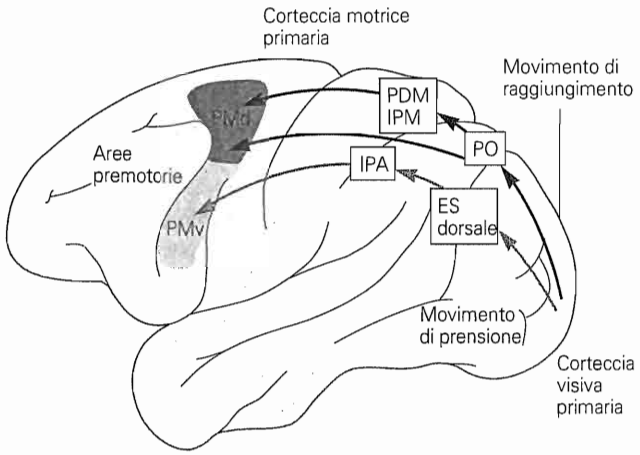


Figura 38.20 Le trasformazioni visuo-motorie necessarie per l'esecuzione dei movimenti di raggiungimento e di prensione avvengono per il tramite di due vie distinte che dalla corteccia visiva primaria si portano alle aree premotorie.
Movimento di raggiungimento. L'area extrastriata parieto-occipitale (PO) proietta all'area premotoria dorsale (PMd). Una parte di queste proiezioni raggiungono direttamente PMd, mentre le altre sono ritrasmesse attraverso aree del solco intraparietale: le aree parietale dorsale mediale (PDM) e intraparietale mediale (IPM). Questo sistema è responsabile della trasformazione delle informazioni visive relative alla sede degli oggetti presenti nello spazio extrapersonale nella direzione del movimento di raggiungimento.
Movimento di prensione. La corteccia extrastriata (ES) dorsale è connessa all'area premotoria ventrale (PMv) attraverso l'area intraparietale anteriore (IPA). Questo sistema è responsabile della trasformazione delle informazioni visive circa le caratteristiche degli oggetti, quali la loro forma e le loro dimensioni, nei comandi necessari per poterli afferrare in modo adeguato.

per due settimane. In queste condizioni gli animali erano ancora in grado di eseguire i movimenti richiesti senza alcun deficit, ma nessuno di essi fu in grado di riapprendere l'associazione fra il colore della luce di fondo ed il movimento di trazione o di spinta.

I movimenti di raggiungimento e di prensione sono mediati da circuiti parieto-premotori diversi

L'esecuzione di movimenti diretti ad uno scopo richiede un processo di *trasformazione sensitivo-motoria* vale a dire la trasformazione di rappresentazioni sensoriali dell'ambiente in segnali di controllo per i muscoli. Il movimento di raggiungimento, che è un tipico movimento finalizzato, richiede che le informazioni visive circa la sede del bersaglio e la posizione dell'arto superiore vengano usate per specificare le caratteristiche fondamentali del movimento del braccio che dovrà essere eseguito. Inoltre, un movimento di raggiungimento è normalmente accoppiato con un movimento di prensione di un oggetto.

I parametri del movimento di raggiungimento, e segnatamente la sua direzione ed ampiezza, dipendono dalla sede del bersaglio rispetto al corpo, alla spalla o alla mano. Al contrario, il movimento di prensione viene regolato principalmente dalla forma e dalle dimensioni dell'oggetto. Questo movimento richiede innanzitutto la separazione delle dita in misura sufficiente da poter contenere fra di loro l'oggetto e poi la loro chiusura quando l'oggetto viene stretto fra le dita. La separazione delle dita si verifica durante lo spostamento della mano verso l'oggetto. Pertanto la cinematica della prensione dipende dall'oggetto stesso e non tanto dalla sua sede. Perciò i movimenti di raggiungimento e di prensione sono comportamenti motori che rivestono grande interesse per la piena comprensione del processo della trasformazione visivo-motoria.

Studi anatomici ed esperimenti di registrazione da singoli neuroni hanno dimostrato che le trasformazioni visuo-motorie richieste per i movimenti di raggiungimento e di prensione sono mediate da canali parieto-premotori distinti, ma in parallelo fra di loro (Figura 38.20). Durante il movimento di raggiungimento, i neuroni dell'area parietale 5 codificano la direzione del movimento, ma scaricano dopo i neuroni dell'area premotoria dorsale con i quali sono connessi. Questi neuroni potrebbero ricevere informazioni sui movimenti nel corso del loro svolgimento e migliorare la pianificazione e l'esecuzione delle fasi successive dei movimenti di raggiungimento da parte delle aree premotorie.

Durante il movimento di prensione neuroni diversi dell'area premotoria laterale ventrale della Scimmia scaricano in rapporto con diversi movimenti della mano e con la forma degli oggetti. Questi neuroni sono attivi durante il movimento di raggiungimento, ben prima che le dita comincino il movimento di prensione dell'oggetto. Inoltre, cellule diverse scaricano in modo diverso a seconda dell'atteggiamento assunto dalla mano. Alcuni neuroni diventano attivi solo quando l'atto da eseguire è quello di una presa di precisione, altri diventano attivi solo quando l'atto da eseguire è quello di afferrare un pezzetto di cibo ed altri ancora vengono attivati solo se dev'essere eseguita una presa di potenza (Figura 38.21A). I neuroni dell'area premotoria laterale ventrale sembrano perciò dirigere atti motori che vengono guidati da informazioni visive, concernenti la forma degli oggetti, che ricevono dalla corteccia parietale posteriore. Un altro gruppo di neuroni scarica a seconda che un oggetto debba essere afferrato o addentato.

A livello dell'area premotoria laterale ventrale sono stati scoperti neuroni di tipo particolare. Al pari di altri neuroni, questi neuroni scaricano quando la scimmia esegue un movimento di prensione, ma essi scaricano anche quando l'animale osserva un'altra scimmia o anche lo sperimentatore che compiono lo stesso movimento. Per il carattere speculare della loro risposta questi neuroni sono stati denominati *neuroni mirror* (Figura 38.22).

Tutti questi diversi neuroni hanno in comune la proprietà di codificare una sorta di vocabolario dei comportamenti diretti ad uno scopo piuttosto che codificare come questi comportamenti debbono essere eseguiti.

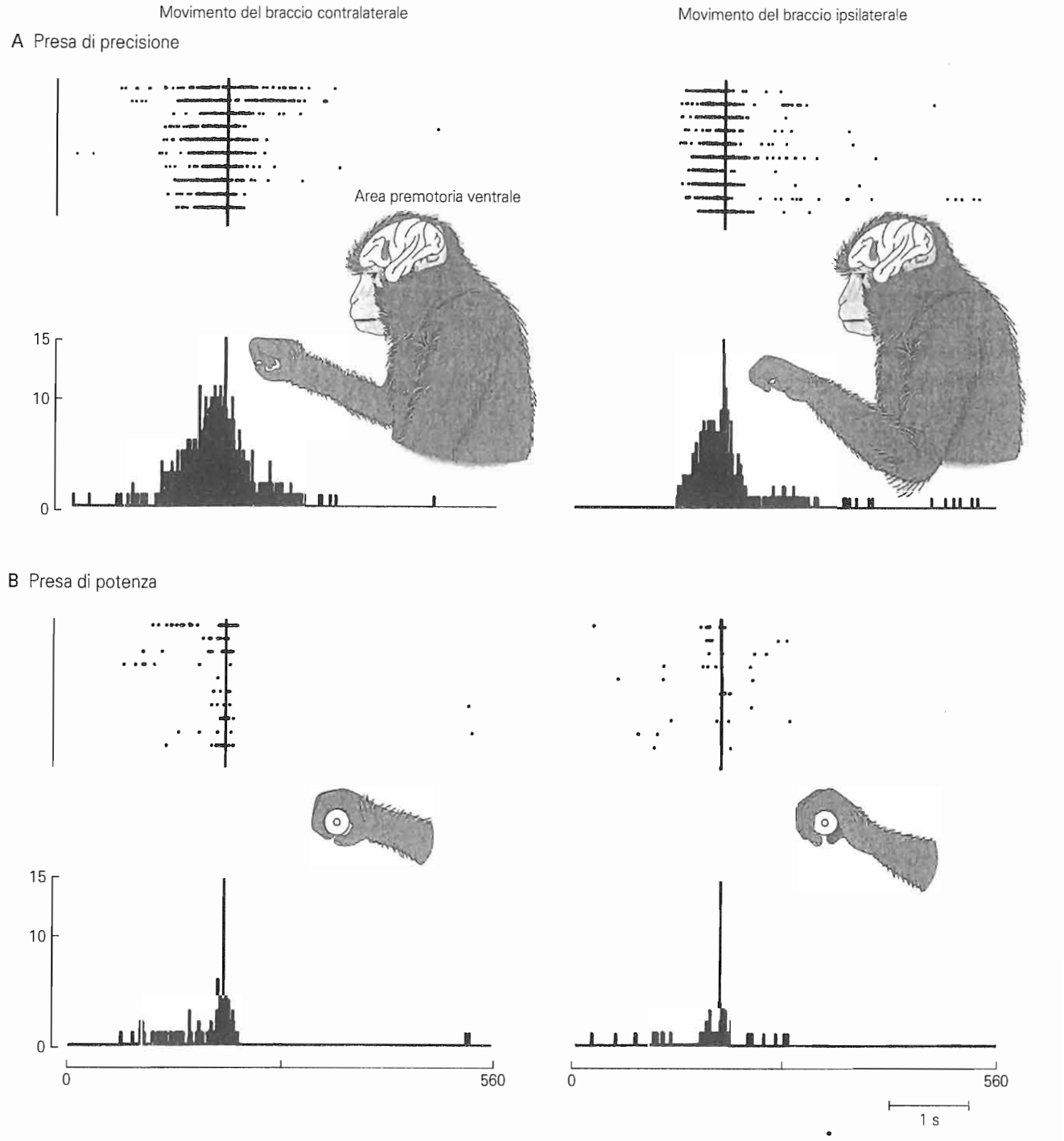


Figura 38.21 I neuroni dell'area premotoria ventrale scaricano soltanto nel corso dell'esecuzione di particolari azioni della mano. I diagrammi (*raster plot*, nei quali ogni potenziale d'azione del neurone viene rappresentato con un punto) e gli istogrammi cumulativi documentano la scarica di un neurone dell'area premotoria laterale ventrale (F5) durante l'esecuzione di una presa di precisione e di una presa di potenza che interessa tutte le dita. Il neurone viene attivato durante l'esecuzione della presa di precisione sia con l'uno che con l'altro braccio, ma non lo è durante l'esecuzione della presa di potenza, indipendentemente dal braccio utilizzato. Perciò la sua attività dipende dal tipo di presa utilizzato da entrambe le mani. Il fatto che il neurone venga attivato dal movimento di entrambe le mani esclude la possibilità che le differenze riscontrate siano dovute solamente a differenze nella modalità di attivazione dei neuroni corticospinali nel corso dell'esecuzione dei due tipi di prensione. Se fosse stato così, infatti, si sarebbe dovuto osservare l'attivazione di questo neurone solo quando il movimento veniva eseguito dal braccio contralaterale. (Da Rizzolatti e collaboratori, 1996.)

L'area premotoria ventrale riceve le sue principali afferenze da neuroni che hanno anch'essi proprietà correlate con il compito da eseguire e che si trovano nella regione intraparietale anteriore, nella profondità del solco intraparietale.

Sono state fatte registrazioni da questi neuroni in scimmie addestrate ad eseguire una serie di compiti motori che richiedevano l'utilizzazione di manopole e di pulsanti. I neuroni scaricavano selettivamente quando le scimmie afferravano particolari manopole, ma scaricavano anche quando gli animali le fissavano senza toccarle. Questi neuroni potrebbero essere implicati nel processo di trasformazione delle dimensioni di un oggetto dello spazio visivo in segnali motori.

 ISBN 88-408-1256-3

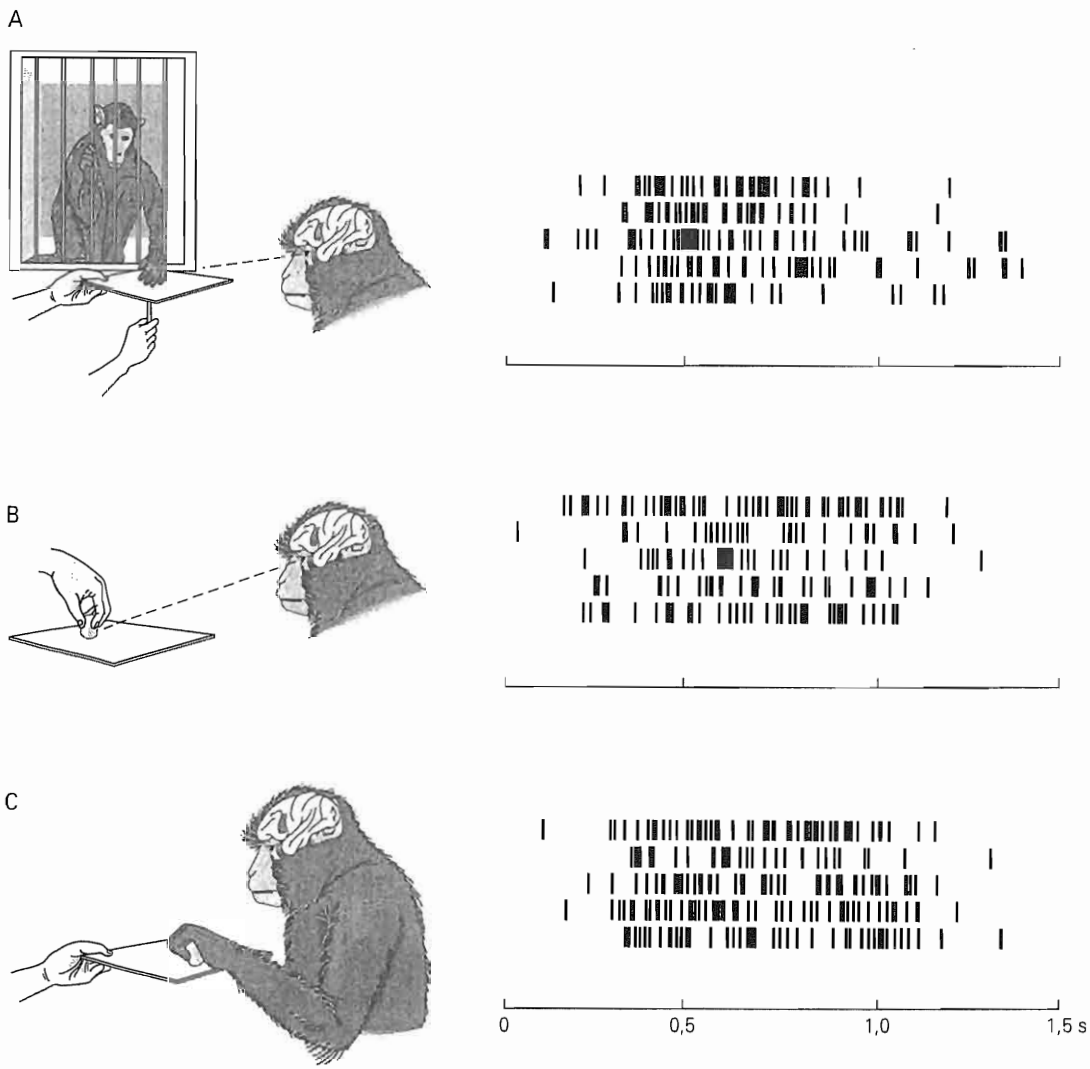


Figura 38.22 Neurone dell'area premotoria ventrale che diventa attivo sia quando la scimmia esegue un particolare compito motorio che quando osserva un altro soggetto eseguire lo stesso compito. Il fatto che lo stesso neurone diventi attivo durante l'esecuzione dell'azione o la sua osservazione suggerisce che esso sia implicato nella rappresentazione astratta del compito motorio.
A. Attività del neurone mentre la scimmia osserva un'altra scimmia eseguire una presa di precisione.
B. Attività del medesimo neurone mentre la scimmia osserva uno degli sperimentatori che esegue la stessa presa di precisione.
C. Attività del medesimo neurone mentre la scimmia esegue una presa di precisione. (Da Rizzolatti e collaboratori, 1996.)

Una visione d'insieme

Le nostre concezioni sull'organizzazione funzionale delle aree motorie della corteccia cerebrale sono andate incontro negli ultimi anni a modificazioni sostanziali, mano a mano che si modificavano le nostre conoscenze sui meccanismi di controllo corticale del movimento. La corteccia motrice primaria non può più essere considerata come una semplice mappa motoria del corpo, a livello della quale muscoli o articolazioni adiacenti sono rappresentati in siti corticali adiacenti. Al contrario, i singoli muscoli e le singole articolazioni sono rappresentati ripetutamente e queste rappresentazioni formano un mosaico complesso in base al quale la corteccia è in grado di organizzare combinazioni di movimenti adeguate per l'esecuzione di specifici compiti motori. I diversi muscoli e le articolazioni sono rappresentati da gruppi di neuroni a disposizione colonnare i cui assoni si ramificano e stabiliscono connessioni con diversi nuclei motori che svolgono funzioni correlate. Il grado di ramificazione è minore per i neuroni che controllano i muscoli distali e perciò questi muscoli sono sottoposti ad un controllo più indipendente di quello degli altri muscoli.

Oltre a terminare sui motoneuroni spinali, i neuroni corticospinali terminano anche su interneuroni del midollo spinale. Per mezzo di queste connessioni è possibile controllare i circuiti riflessi e di conseguenza anche i movimenti volontari possono trarre vantaggio dalla possibilità di far uso di questi circuiti, in quanto per loro tramite i segnali sensitivi in ingresso possono agire sull'uscita motoria.

Popolazioni distinte di neuroni corticali motori svolgono ruoli specifici nel processo di specificazione delle caratteristiche delle prestazioni motorie. Le caratteristiche funzionali di queste popolazioni di neuroni e la loro distribuzione all'interno delle aree motorie della cortec-

cia cerebrale suggeriscono che i compiti motori siano organizzati in modo gerarchico. Perciò la maggior parte dei neuroni della corteccia motrice primaria si attivano solo poco prima dell'inizio del movimento e durante la sua esecuzione. I neuroni della corteccia motrice primaria differiscono dai motoneuroni spinali in quanto scaricano solo in relazione con l'esecuzione di certi compiti motori e dell'attivazione di certe combinazioni di muscoli (per es., presa di precisione piuttosto che presa di potenza), codificano ambiti di forza più limitati di quelli codificati dai motoneuroni spinali ed alcuni di essi codificano anche una diminuzione di forza. Le caratteristiche cinematiche del movimento vengono codificate mediante codici di popolazione, vale a dire dall'attività complessiva di popolazioni di neuroni.

Sembra invece che i neuroni delle aree premotorie, a differenza dei neuroni della corteccia motrice primaria, codifichino caratteristiche più globali del movimento. Essi scaricano soltanto nel corso di certi movimenti che sono in relazione con l'esecuzione di particolari compiti motori e non di altri. I neuroni *set-related* sono relativamente rari a livello della corteccia motrice primaria e più comuni nelle aree premotorie. Questi neuroni sono attivi anche quando non viene eseguito alcun comportamento motorio, come ad esempio nell'intervallo temporale compreso fra la presentazione delle istruzioni relative ad un compito motorio e la presentazione del corrispondente segnale d'avvio. Alcuni di questi neuroni codificano la risposta che dev'essere data dopo un certo intervallo temporale, altri codificano trasformazioni sensitivo-motorie globali (per es., "fai sempre un movimento ruotato di 180° rispetto allo stimolo visivo"). Perciò, come vi è un'organizzazione gerarchica fra il livello spinale e quello sovraspinale per quanto riguarda il controllo motorio, così vi è un'organizzazione gerarchica per quanto concerne la rappresentazione di alcune caratteristiche dei compiti motori a livello delle diverse aree corticali.

La pianificazione e l'esecuzione dei movimenti volontari si basano su trasformazioni sensitivo-motorie attraverso le quali le rappresentazioni dell'ambiente esterno vengono integrate nei programmi motori. Questa integrazione viene operata dalle aree premotorie e dalla corteccia motrice primaria, che agiscono in associazione con aree sensoriali ed associative. Abbiamo preso in esame un esempio di questa comunicazione fra aree parietali ed aree motorie quando abbiamo analizzato il comportamento di raggiungimento guidato da informazioni visive.

A differenza dei movimenti riflessi, i movimenti volontari presentano un elevato grado di adattabilità, cioè la loro esecuzione migliora mano a mano che vengono ripetuti. Questa adattabilità potrebbe essere il risultato di un processo di ottimizzazione attraverso il quale vengono selezionati con l'addestramento i circuiti minimi necessari per poter eseguire un certo comportamento motorio a partire da una serie di connessioni sensitivo-motorie ridondanti. Tale processo di ottimizzazione potrebbe anche essere responsabile del trasferimento delle proprietà di codificazione di particolari parametri del movimento da un gruppo di neuroni ad un altro o da un'area della corteccia ad un'altra, mano a mano che aumenta l'efficienza nella capacità di eseguire un certo compito motorio.

Inizialmente l'esecuzione di un nuovo comportamento motorio richiede una elaborazione che interessa numerose aree motorie e parietali in quanto gli errori che contiene devono essere continuamente analizzati e corretti. Quando il comportamento motorio diventa più preciso, il bisogno di analizzare le informazioni sensoriali in arrivo e di aggiornare il programma motorio si riduce e quindi diminuisce l'esigenza di disporre del potere di analisi di grandi reti neuronali. Per esempio, l'area motrice pre-supplementare è attiva durante l'apprendimento di un comportamento, ma la sua attività diminuisce mano a mano che questo comportamento viene appreso. Dopo un lungo periodo di pratica, quando il comportamento diventa automatico, l'area motrice pre-supplementare non contribuisce più a quel comportamento e quindi non è più attiva.

John Krakauer
Claude Ghez

LETTURE SCELTE

Dum R, Strick PL. 1996. The corticospinal system: a structural framework for the central control of movement. In: LB Rowell, JT Sheperd (eds). *Handbook of Physiology.* Section 12, *Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems.* Oxford: Oxford Univ. Press (for the American Physiological Society).

Jeannerod M. 1997. *The Cognitive Neuroscience of Action.* Cambridge, MA: Oxford.

Picard N, Strick PL. 1996. Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. Cerebral Cortex 6:342–353.

Porter R, Lemon R. 1993. *Corticospinal Function and Voluntary Movement.* Oxford: Clarendon.

Rothwell J. 1994. *Control of Human Voluntary Movement,* 2nd ed. London: Chapman & Hill.

BIBLIOGRAFIA

Aizawa H, Inase M, Mushiake H, Shima K, Tanji J. 1991. Reorganization of activity in the supplementary motor area associated with motor learning and functional recovery. Exp Brain Res 84:668–671.

Asanuma H, Rosen I. 1972. Topographical organization of cortical efferent zones projecting to distal forelimb muscles in the monkey. Exp Brain Res 14:243–256.

Betz V. 1874. Anatomischer Nachweis zweier Gehimcentra. Centralbl Med Wiss 12:578–580, 595–599.

Brinkman C. 1984. Supplementary motor area of the monkey's cerebral cortex: short- and long-term deficits after unilateral ablation and the effects of subsequent callosal section. J Neurosci 4:918–929.

 ISBN 88-408-1256-3

Cheney PD, Fetz EE. 1980. Functional classes of primate corticomotoneuronal cells and their relation to active force. J Neurophysiol 44:773–791.

Deecke L, Kornhuber HH. 1969. Distribution of readiness potential, pre-motion positivity, and motor potential of the human cerebral cortex preceding voluntary finger movements. Exp Brain Res 7:158–168.

Evarts EV. 1966. Pyramidal tract activity associated with a conditioned hand movement in the monkey. J Neurophysiol 29:1011–1027.

Evarts EV. 1968. Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. J Neurophysiol 31:14–27.

Evarts EV, Tanji J. 1976. Reflex and intended responses in motor cortex pyramidal tract neurons of monkey. J Neurophysiol 39:1069–1080.

Fetz EE, Cheney PD. 1980. Postspike facilitation of forelimb muscle activity by primate corticomotoneuronal cells. J Neurophysiol 44:751–772.

Fetz EE, Cheney PD, German DC. 1976. Corticomotoneuronal connections of precentral cells detected by postspike averages of EMG activity in behaving monkeys. Brain Res 114:501–510.

Fritsch G, Hitzig E. 1870. Ueber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. Arch Anat Physiol Wiss Med, pp. 300–332.

Georgopoulos AP, Kalaska JF, Caminiti R, Massey JT. 1982. On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. J Neurosci 2:1527–1537.

Goldberger ME. 1972. Restitution of function in the CNS: the pathologic grasp in *Macaca mulatta*. Exp Brain Res 15:79–96.

Halsband U, Freund HJ. 1990. Premotor cortex and conditional motor learning in man. Brain 113:207–222.

He SQ, Dum RP, Strick PL. 1995. Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the medial surface of the hemisphere. J Neurosci 15:3284–3306.

Hebb DO, Donderi DC. 1987. *Textbook of Psychology*, 4th ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.

Hepp-Reymond MC, Trouche E, Wiesendanger M. 1974. Effects of unilateral and bilateral pyramidotomy on a conditioned rapid precision grip in monkeys *(Macaca fascicularis)*. Exp Brain Res 21:519–527.

Jackson JH. 1931. *Selected Writing of John Hughlings Jackson*, Vol. 1. J. Taylor (ed). London: Hodder & Stoughton.

Jankowska E, Padel Y, Tanaka R. 1976. Disynaptic inhibition of spinal motoneurons from the motor cortex in the monkey. J Physiol 258:467–487.

Jeannerod M, Arbib MA, Rizzolatti G, Sakata H. 1995. Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation. Trends Neurosci 18:314–320.

Jeannerod M, Decety J. 1995. Mental motor imagery: a window into the representational stages of action. Curr Opin Neurobiol 5:727–732.

Kalaska JF. 1996. Parietal cortex area 5 and visuomotor behavior. Can J Physiol Pharmacol 74:483–498.

Kalaska JF, Cohen DA, Hyde ML, Prud'homme M. 1989. A comparison of movement direction-related versus load direction-related activity in primate motor cortex using a two-dimensional reaching task. J Neurosci 9:2080–2102.

Kalaska JF, Crammond DJ. 1995. Deciding not to go: neuronal correlates of response selection in a GO/NOGO task in primate premotor and parietal cortex. Cerebral Cortex 5:410–428.

Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerlieder LG. 1995. Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. Nature 377:155–158.

Leyton ASF, Sherrington ES. 1917. Observations on the excitable cortex of the chimpanzee, orangutan, and gorilla. Q J Exp Physiol 11:135–222.

Lundberg A. 1979. Multisensory control of spinal reflex pathways. Prog Brain Res 50:11–28

Lynch JC, Mountcastle VB, Talbot WH, Yin TCT. 1977. Parietal lobe mechanisms for directed visual attention. J Neurophysiol 40:362–389.

Maier MA, Bennett KMB, Hepp-Reymond MC, Lemon RN. 1993. Contribution of the monkey corticomotoneuronal system to the control of force in precision grip. J Neurophysiol 69:772–785.

Moll L, Kuypers HGJM. 1977. Premotor cortical ablations in monkeys: contralateral changes in visually guided reaching behavior. Science 198:317–319.

Mountcastle VB, Lynch JC, Georgopoulos A, Sakata H, Acuna C. 1975. Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations with extrapersonal space. J Neurophysiol 38:871–908.

Mushiake H, Inase M, Tanji J. 1991. Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. J Neurophysiol 66:705–718.

Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. 1996. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. Science 272: 1791–1794.

Passingham RE. 1985. Premotor cortex: sensory cues and movement. Behav Brain Res 18:175–186.

Passingham RE, Perry VH, Wilkinson F. 1983. The long term effects of removal of sensory motor cortex in adult and rhesus monkey. Brain 106:675–705.

Penfield W, Rasmussen T. 1950. *The Cerebral Cortex of Man. A Clinical Study of Localization of Function.* New York: Macmillan.

Rizzolatti G, Camarda R, Fogassi L, Gentilucci M, Lupino G, Matelli M. 1988. Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. II. Area F5 and the control of distal movement. Exp Brain Res 71:491–507.

Rizzolatti G, Fadiga L, Gallesi V, Fogassi L. 1996. Premotor cortex and the recognition of motor actions. Brain Res Cogn Brain Res 3:131–141.

Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhoj E. 1980. Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. J Neurophysiol 43:118–136.

Sanes JN, Suner S, Donoghue JP. 1990. Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. I. Long-term patterns of reorganization following motor or mixed peripheral nerve lesions. Exp Brain Res 79:479–491.

Schell GR, Strick PL. 1984. The origin of thalamic inputs to the arcuate premotor and supplementary motor areas. J Neurosci 4:539–560.

Schieber MH, Hibbard LS. 1993. How somatotopic is the motor cortex hand area? Science 261:489–492.

Shima K, Aya K, Mushiake H, Inase M, Aizawa H, Tanji J. 1991. Two movement-related foci in the primate cingulate cortex observed in signal-triggered and self-paced forelimb movements. J Neurophysiol 65:188–202.

Smith AM, Hepp-Reymond MC, Wyss UR. 1975. Relation of activity in precentral cortical neurons to force and rate of force change during isometric contractions of finger muscles. Exp Brain Res 23:315–332.

Stephan KM, Fink GR, Passingham RE, Silbersweig D, Ceballos-Haumann RA, Frith CD, Frackowiak R. 1995. Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. J Neurophysiol 73:373–386

Weinrich M, Wise SP. 1982. The premotor cortex of the monkey. J Neurosci 2:1329–1345.

Woolsey CN. 1958. Organization of somatic sensory and motor areas of the cerebral cortex. In: HF Harlow, CN Woolsey (eds). *Biological and Biochemical Bases of Behavior*, pp. 63–81. Madison: Univ. Wisc. Press.

39 Il controllo dello sguardo

- **Sei sistemi neuronali di controllo mantengono la fovea sul bersaglio visivo**
  - Un sistema di fissazione attiva mantiene gli occhi su un bersaglio visivo stazionario
  - Il sistema del movimento saccadico indirizza la fovea verso oggetti che suscitano interesse
  - Il sistema del movimento lento di inseguimento provvede a mantenere sulla fovea l'immagine degli oggetti in movimento
  - Il sistema del movimento di vergenza allinea gli occhi per consentire la fissazione degli oggetti a seconda della loro distanza dall'osservatore
- **Il globo oculare viene fatto ruotare da sei muscoli**
  - I movimenti dell'occhio fanno ruotare il globo oculare all'interno dell'orbita
  - La muscolatura estrinseca dell'occhio è formata da tre coppie complementari di muscoli
  - I muscoli estrinseci dell'occhio sono controllati da tre nervi cranici
  - I motoneuroni dei muscoli estrinseci degli occhi segnalano la posizione degli occhi e la velocità del loro movimento
- **I circuiti motori che controllano i movimenti saccadici si trovano nel tronco dell'encefalo**
  - I saccadici orizzontali vengono generati a livello della formazione reticolare pontina
  - I saccadici verticali vengono generati a livello della formazione reticolare mesencefalica
  - I pazienti con lesioni del tronco dell'encefalo presentano deficit caratteristici della motilità oculare
- **I movimenti saccadici sono controllati dalla corteccia cerebrale**
  - Il collicolo superiore integra informazioni visive e motorie e ritrasmette segnali oculomotori al tronco dell'encefalo
  - La regione rostrale del collicolo superiore facilita la fissazione visiva
  - I nuclei della base inibiscono il collicolo superiore
  - La corteccia parietale controlla l'attenzione visiva
  - I campi oculari frontali inviano al collicolo superiore segnali specifici sul movimento oculare
  - Il controllo dei saccadici può essere modificato con l'esperienza
- **Il movimento lento di inseguimento, il movimento di vergenza e la direzione dello sguardo sono controllati da sistemi diversi**
  - Per l'esecuzione dei movimenti lenti di inseguimento è necessario l'intervento della corteccia cerebrale, del cervelletto e del ponte
  - Il movimento di vergenza è organizzato a livello del mesencefalo
  - La direzione dello sguardo viene modificata da movimenti del capo e degli occhi
- **Una visione d'insieme**

Negli ultimi capitoli abbiamo analizzato i sistemi motori che controllano i movimenti del corpo nello spazio. In questo capitolo e nei due successivi prenderemo in esame i sistemi motori implicati nel controllo dello sguardo, dell'equilibrio e della postura. Quando esploriamo il mondo che ci circonda, questi sistemi motori agiscono in modo tale da stabilizzare il nostro corpo, e in particolare i nostri occhi, nello spazio. Nell'esame di questi sistemi motori cercheremo di fornire una risposta alle seguenti domande: come facciamo a sapere dove siamo nello spazio? Come riusciamo a compensare le conseguenze dei movimenti del capo sia quando sono previsti che quando non lo sono? Come facciamo a mantenere la statura eretta?

In questo capitolo descriveremo l'organizzazione del sistema oculomotore ed esamineremo in che modo le informazioni visive guidano i movimenti oculari. Nel capitolo successivo prenderemo in esame il sistema vestibolare ed esamineremo il modo con cui i riflessi vestibolari regolano la posizione degli occhi quando il capo si muove. Nel terzo capitolo di questa parte del libro (Capitolo 41) vedremo in che modo le informazioni vestibolari e propriocettive vengono utilizzate dal sistema

scheletromotorio per mantenere la postura eretta e per stabilizzare il capo.

L'importanza del sistema che regola la direzione dello sguardo scaturisce dall'anatomia dell'occhio. Sebbene l'occhio sia in grado di rilevare la presenza di un oggetto davanti a noi dovunque si trovi, siamo tuttavia in grado di vedere gli oggetti in maniera ottimale soltanto con la *fovea*, che è l'area specializzata disposta al centro della retina con un diametro inferiore ad 1 mm e in grado di ricevere informazioni da una piccola parte del campo visivo, inferiore al diametro di una luna piena. Quando vogliamo esaminare un oggetto presente nel mondo esterno, dobbiamo indirizzare la fovea verso di esso. Il *sistema dello sguardo* svolge questa funzione attraverso due componenti: il *sistema oculomotore*, che fa ruotare gli occhi all'interno delle orbite, e il *sistema del movimento del capo*, che fa muovere le orbite nello spazio. Il sistema dello sguardo è anche in grado di impedire che l'immagine di un oggetto si sposti sulla retina. Esso mantiene fissi gli occhi quando l'immagine è fissa e stabilizza l'immagine quando l'oggetto si muove nel mondo circostante o quando a muoversi è il capo.

Per poter stabilizzare l'immagine sulla fovea quando il capo si muove occorrono informazioni sul movimento del capo. Queste informazioni potrebbero essere fornite dal sistema visivo, perché l'immagine si muove sulla retina quando gli occhi si muovono solidalmente al capo, ma l'elaborazione di queste informazioni visive è relativamente lenta. Il sistema nervoso utilizza invece informazioni fornite da sensori che si trovano nell'orecchio interno e che sono in grado di rilevare direttamente il movimento del capo. Le informazioni sui movimenti del capo e sull'orientamento del capo rispetto alla direzione della forza di gravità vengono elaborate dal sistema vestibolare. Queste informazioni vengono utilizzate dal riflesso vestibolo-oculare per muovere gli occhi direttamente senza bisogno di ricorrere ad informazioni visive per controllarne il movimento.

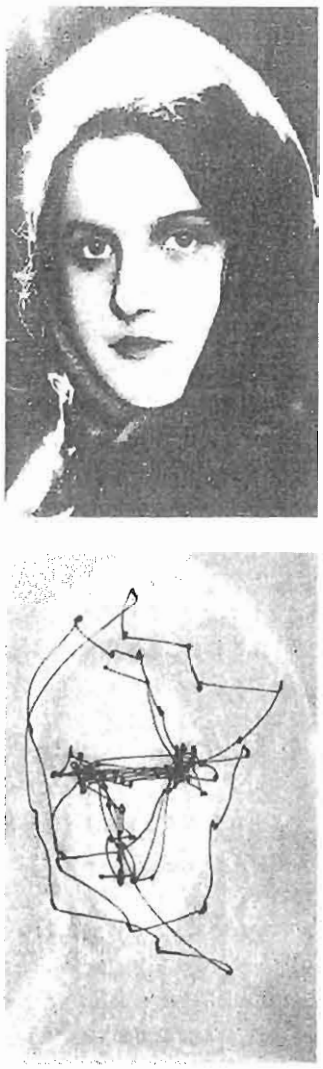


Figura 39.1 I movimenti oculari saccadici vengono utilizzati per esplorare l'ambiente visivo. Alfred Yarbus scoprì che i movimenti oculari di un soggetto che osserva una scena visiva possono descrivere gli oggetti presenti nella scena che suscitano la sua attenzione. Nell'esperimento di Yarbus un osservatore esaminava la fotografia di una donna per 1 min. Le posizioni che gli occhi assumevano in questo periodo di tempo sono state riprodotte sovrapposte alla fotografia della donna e tracciate mediante linee nere. Si noti che i movimenti oculari si concentrano su particolari caratteristiche del viso. Gli occhi si soffermavano sugli occhi e sulla bocca della donna (*fissazioni*) e indugiavano per poco tempo sulle parti intermedie del viso. I movimenti rapidi fra i punti di fissazione sono movimenti saccadici. (Da Yarbus, 1967.)

Sei sistemi neuronali di controllo mantengono la fovea sul bersaglio visivo

Nel diciannovesimo secolo, Hermann Helmholtz ed altri psicofisici della visione manifestarono interesse anche per i movimenti oculari. Questi studiosi erano ben consapevoli che l'analisi di questi movimenti è essenziale per capire la percezione visiva, ma non si resero conto che esiste più di un tipo di movimento oculare. Tuttavia, nel 1890 Edwin Landolt scoprì che quando leggiamo gli occhi non si muovono in modo regolare lungo la linea di lettura, ma compiono una serie di piccoli movimenti a scatto, i cosiddetti movimenti saccadici, ognuno dei quali è seguito da una breve pausa. Nel 1902 Raymond Dodge descrisse cinque diversi sistemi motori in grado di portare la fovea sul bersaglio visivo e di mantenervela. Ciascuno di questi sistemi utilizza la stessa via efferente costituita da tre gruppi di motoneuroni del tronco dell'encefalo.

Di questi cinque sistemi tre portano la fovea su un bersaglio visivo posto nell'ambiente circostante e due stabilizzano gli occhi durante i movimenti del capo. I *movimenti oculari saccadici* portano rapidamente la fovea verso un bersaglio visivo disposto alla periferia del campo visivo stesso. I *movimenti lenti di inseguimento* mantengono fissa sulla retina l'immagine di un oggetto in movimento. I *movimenti di vergenza* muovono i due occhi in direzioni opposte in modo che l'immagine di un bersaglio visivo si proietti su entrambe le fovee. I *movimenti vestibolo-oculari* mantengono stabili le immagini sulla retina du-

 ISBN 88-408-1256-3

rante i movimenti del capo e vengono prodotti da segnali provenienti dal sistema vestibolare. I *movimenti optocinetici* mantengono stabile l'immagine sulla retina durante movimenti rotatori prolungati del capo e sono evocati da stimoli visivi.

Ad eccezione dei movimenti di vergenza, gli altri tipi di movimenti sono coniugati, cioè ciascun occhio compie un movimento della medesima ampiezza e nella medesima direzione. I movimenti di vergenza sono movimenti disgiuntivi: gli occhi si muovono in direzioni diverse e, a volte, anche le ampiezze dei rispettivi movimenti possono essere diverse. Infine, vi sono situazioni in cui gli occhi debbono rimanere stabili all'interno dell'orbita in modo tale da poter esaminare un oggetto fermo. Perciò esiste un sesto sistema, il *sistema di fissazione* che provvede a mantenere gli occhi stabili quando lo sguardo resta fisso intenzionalmente in una particolare direzione. Perché ciò avvenga occorre sopprimere i movimenti oculari. I sistemi vestibolare e optocinetico verranno presi in esame nei Capitoli 40 e 41, mentre gli altri quattro sistemi verranno analizzati qui di seguito.

Un sistema di fissazione attiva mantiene gli occhi su un bersaglio visivo stazionario

La visione risulta particolarmente chiara quando gli occhi restano immobili. Quando guardiamo un oggetto che suscita il nostro interesse un sistema neuronale, quello della fissazione, impedisce attivamente agli occhi di muoversi. Il sistema di fissazione non è attivo quando vengono compiute azioni che non richiedono la vista, per esempio una serie di operazioni aritmetiche. Alcuni pazienti che presentano alterazioni del sistema di fissazione, come certi soggetti che soffrono di nistagmo congenito, hanno una visione deficitaria non tanto perché i loro occhi non siano normali, ma perché non sono in grado di mantenere fissi gli occhi per un tempo sufficiente perché il sistema visivo possa svolgere il proprio compito con efficienza.

Il sistema del movimento saccadico indirizza la fovea verso oggetti che suscitano interesse

Gli occhi esplorano il mondo circostante mediante una serie di fissazioni attive connesse fra di loro da movimenti saccadici (Figura 39.1). Lo scopo del movimento saccadico è quello di muovere gli occhi il più rapidamente possibile. I movimenti saccadici sono molto stereotipati; hanno un andamento standardizzato caratterizzato da un incremento e da un decremento regolari della velocità dell'occhio. I movimenti saccadici sono estremamente rapidi, avendo la durata di una frazione di secondo e una velocità che può raggiungere i 900°/s (Figura 39.2). La velocità del movimento oculare saccadico dipende solo dalla distanza del bersaglio dalla fovea. È possibile modificare volontariamente l'ampiezza e la direzione dei movimenti saccadici, ma la loro velocità non può essere controllata.

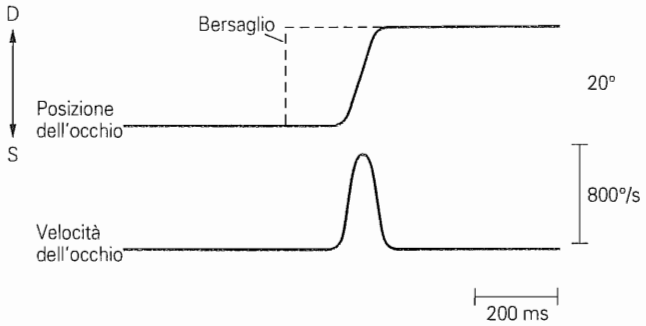


Figura 39.2 Il movimento saccadico dell'Uomo. La posizione dell'occhio, quella del bersaglio e la velocità dell'occhio sono state tracciate in funzione del tempo. Inizialmente l'occhio si trova sul bersaglio e, perciò, i tracciati che rappresentano le posizioni dell'occhio e del bersaglio sono sovrapposti. All'improvviso il bersaglio si sposta a destra (linea tratteggiata). Quasi immediatamente, dopo 200 ms, l'occhio si muove per riportare l'immagine del bersaglio sulla fovea. Si noti il profilo regolare e simmetrico della velocità. Poiché i movimenti oculari sono costituiti da movimenti di rotazione dell'occhio all'interno dell'orbita, vengono descritti in termini di angolo di rotazione. Analogamente, gli oggetti presenti nel mondo visivo vengono descritti dall'angolo di arco che essi sottendono a livello dell'occhio. Un pollice osservato quando il braccio è esteso sottende un angolo di circa 1°. Un movimento saccadico che fa ruotare l'occhio da un'estremità del pollice all'altra fa compiere all'occhio una rotazione di 1° di arco.

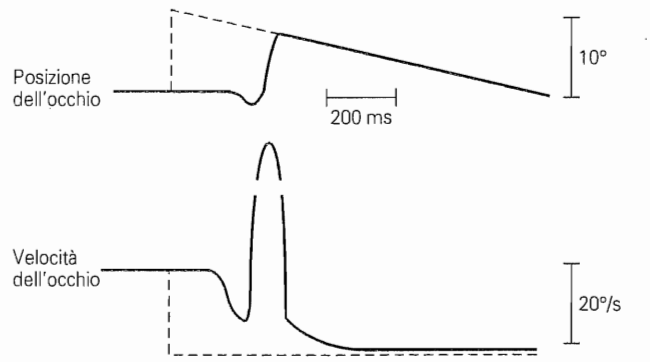


Figura 39.3 Il movimento lento di inseguimento dell'Uomo. La posizione dell'occhio è stata tracciata in funzione del tempo ed è stata sovrapposta a quella del bersaglio (linea tratteggiata). La velocità dell'occhio e quella del bersaglio sono state tracciate nella parte inferiore della figura. In quest'esempio, al soggetto veniva chiesto di fare un saccadico verso un bersaglio che si spostava di colpo dal centro dello sguardo e poi tornava indietro. Si noti che il primo movimento che si può osservare nei tracciati relativi alla posizione ed alla velocità è un movimento lento di inseguimento che veniva eseguito alla stessa velocità con cui si muoveva il bersaglio. Come si può vedere nel tracciato relativo alla posizione dell'occhio, l'occhio si muove per un breve intervallo di tempo in direzione opposta al movimento del bersaglio. Mediante un movimento saccadico l'occhio modifica la propria posizione in modo tale da raggiungere il bersaglio e, dopo averlo raggiunto, continua a seguirlo con un movimento lento di inseguimento. Per poter riprodurre il movimento saccadico nella stessa scala del movimento di inseguimento, che ha una velocità di un ordine di grandezza più basso, il tracciato della velocità è stato interrotto.

Di norma, le informazioni visive a feed-back non fanno a tempo a modificare il decorso di questo tipo di mo-

vimenti oculari; le correzioni della direzione del movimento vengono operate mediante altri saccadici. Solo la fatica, i farmaci e certe condizioni patologiche possono determinare una riduzione della velocità di questi movimenti. Movimenti saccadici di precisione possono essere eseguiti non solo verso bersagli visivi, ma anche in risposta a suoni, a stimoli tattili, al ricordo della posizione spaziale degli oggetti e perfino a comandi verbali ("guarda a sinistra").

Il sistema del movimento lento di inseguimento provvede a mantenere sulla fovea l'immagine degli oggetti in movimento

Il sistema del movimento lento di inseguimento mantiene sulla fovea l'immagine di un particolare bersaglio visivo, calcolandone la velocità di movimento e facendo muovere gli occhi alla medesima velocità. Per poter determinare con esattezza la velocità del movimento oculare questo sistema richiede la presenza di uno stimolo in movimento. Di conseguenza, un comando verbale o l'immaginazione di uno stimolo non sono in grado di generare movimenti lenti di inseguimento. I movimenti lenti di inseguimento possono raggiungere una velocità massima di 100°/s, molto più bassa di quella dei saccadici. I farmaci, la fatica, l'alcool ed anche la distrazione riducono la precisione di questo tipo di movimento.

I movimenti saccadici e quelli di inseguimento lento possiedono sistemi centrali di controllo molto diversi fra di loro. Ci si può rendere conto di questo fatto in maniera ottimale quando un bersaglio si sposta di colpo dal centro dello sguardo e poi ritorna di nuovo lentamente verso di esso. In questo caso, l'occhio comincia dapprima a muoversi con un movimento lento di inseguimento e poi, paradossalmente, si muove in direzione opposta al bersaglio con una velocità che per un breve intervallo di tempo è uguale a quella del bersaglio stesso (Figura 39.3).

Il sistema del movimento di vergenza allinea gli occhi per consentire la fissazione degli oggetti a seconda della loro distanza dall'osservatore

Il sistema del movimento lento di inseguimento ed il sistema del movimento saccadico generano movimenti coniugati di entrambi gli occhi. Al contrario, il sistema del movimento di vergenza genera movimenti disgiuntivi. Quando guardiamo un oggetto che si avvicina, gli occhi ruotano l'uno verso l'altro, o *convergono*, e quando guardiamo un oggetto che si allontana da noi essi ruotano in direzione opposta, o *divergono* (Figura 39.4). Questi movimenti disgiuntivi fanno sì che un oggetto che suscita interesse formi la propria immagine in punti corrispondenti di entrambe le retine, mentre normalmente gli oggetti formano la loro immagine in punti leggermente diversi delle due retine. Il sistema visivo utilizza queste differenze nelle posizioni retiniche, o *disparità retiniche*, per creare il senso della profondità. Il sistema del movimento di vergenza utilizza la disparità retinica per generare i movimenti disgiuntivi.

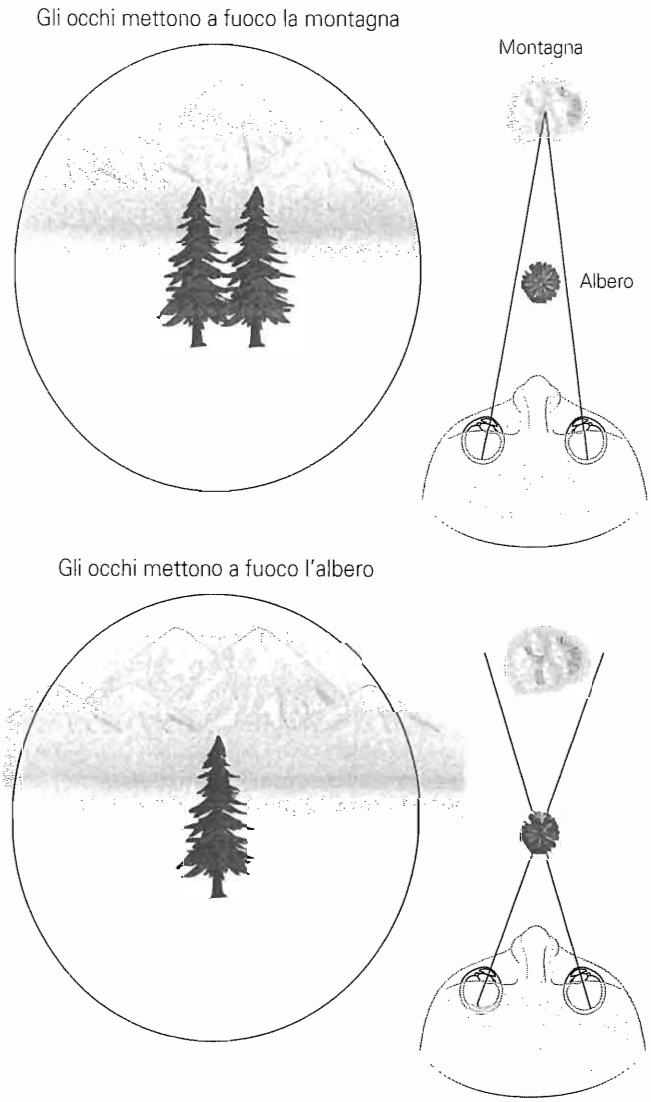


Figura 39.4 I movimenti di vergenza. Quando gli occhi mettono a fuoco una montagna lontana, un albero più vicino forma la propria immagine a livello di due punti non corrispondenti dei due occhi e quindi si produce un'immagine doppia. Quando l'osservatore desidera guardare l'albero, il sistema del movimento di vergenza fa ruotare entrambi gli occhi verso l'interno in modo che l'immagine dell'albero vada ad occupare posizioni corrispondenti su entrambe le retine. A questo punto l'albero viene visto come un oggetto unico, ma l'immagine della montagna si proietta su punti non corrispondenti delle due retine e perciò appare sdoppiata. (Per concessione del Dott. F.A. Miles.)

Il mondo visivo non è mai tutto a fuoco sulla retina. Quando guardiamo un oggetto vicino, gli oggetti più lontani diventano sfocati. Quando gli occhi fanno variare la profondità dello sguardo, gli oggetti che suscitano il nostro interesse debbono essere messi a fuoco. Il muscolo ciliare regola la curvatura del cristallino in modo tale da mettere a fuoco gli oggetti del mondo esterno. Per mettere a fuoco un oggetto, il sistema oculomotore fa contrarre il muscolo ciliare ed in questo modo fa sì che il raggio di curvatura del cristallino si modifichi in modo da mettere

 ISBN 88-408-1256-3

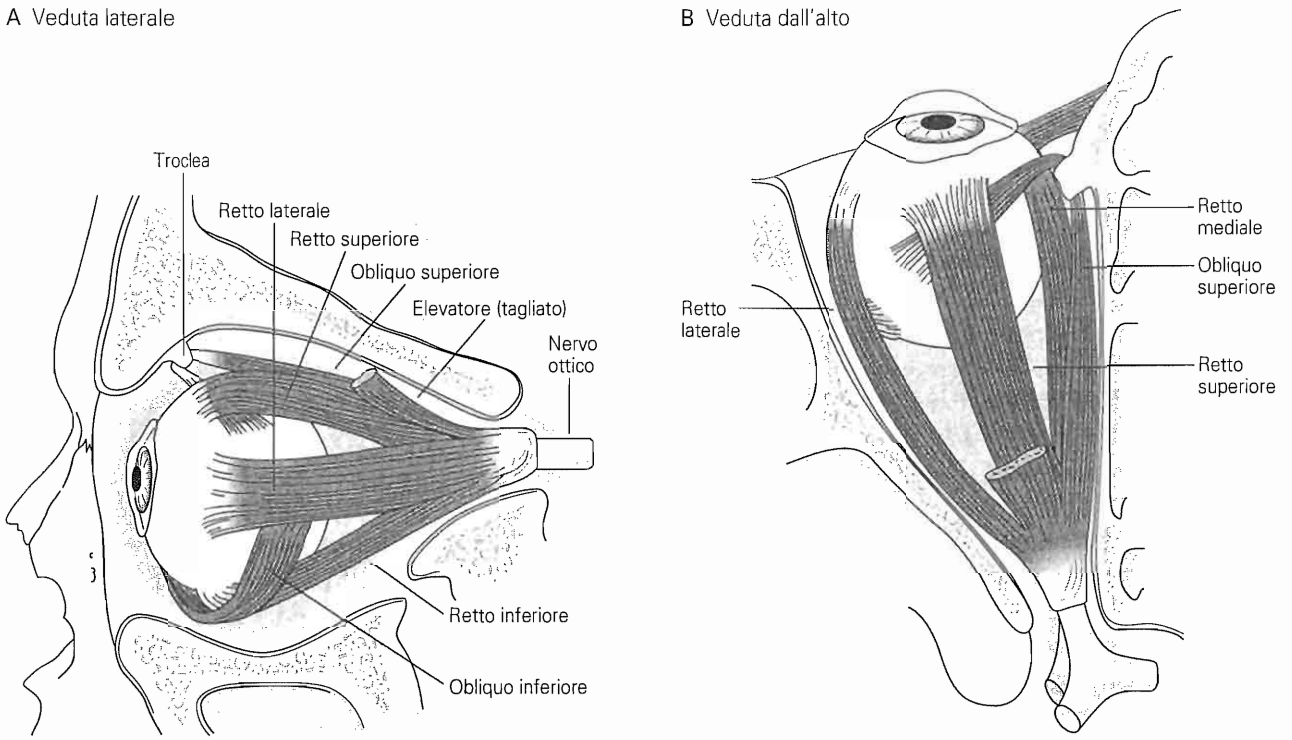


Figura 39.5 Origini ed inserzioni dei muscoli oculari estrinseci.
A. Veduta laterale dell'occhio sinistro. La parete dell'orbita è stata asportata. I retti si inseriscono al davanti dell'equatore del globo oculare e quindi la loro contrazione fa ruotare la cornea verso l'inserzione. Gli obliqui si inseriscono posteriormente all'equatore e la loro contrazione fa ruotare la cornea in direzione opposta all'inserzione. L'obliquo superiore, prima di raggiungere il punto di inserzione, passa attraverso una puleggia ossea, la troclea.
B. Veduta dall'alto. Il tetto dell'orbita è stato asportato. Il retto superiore passa sopra l'obliquo superiore e si inserisce davanti ad esso.

a fuoco l'oggetto stesso sulla retina. Questo processo viene detto *accomodazione*.

L'accomodazione e la vergenza sono accoppiate fra di loro. Un'immagine sfocata è lo stimolo che provoca l'accomodazione; tutte le volte che si verifica un'accomodazione viene eseguito anche un movimento di convergenza degli occhi. Analogamente, la disparità retinica genera un movimento di vergenza; ogni qual volta gli occhi compiono un movimento di convergenza, si verifica anche un'accomodazione. Contemporaneamente la pupilla si restringe transitoriamente per aumentare la focalizzazione della profondità di campo. L'accoppiamento dei sistemi di accomodazione, di vergenza e di costrizione pupillare forma la *risposta per la visione da vicino*.

Il globo oculare viene fatto ruotare da sei muscoli

I movimenti dell'occhio fanno ruotare il globo oculare all'interno dell'orbita

Per capire in che modo si muovano gli occhi è necessario conoscere la disposizione geometrica dell'occhio e dei muscoli extraoculari. Con buona approssimazione, possiamo dire che i movimenti oculari consistono nella rotazione del globo oculare all'interno della cavità dell'orbita. L'orientamento dell'occhio può essere definito facendo riferimento a tre assi di rotazione, orizzontale, verticale e torsionale, che si intersecano nel centro del globo oculare e i movimenti oculari possono essere descritti come rotazioni attorno a questi assi.

L'*abduzione* è un movimento di rotazione in direzione opposta al naso e l'*adduzione* un movimento di rotazione verso il naso. L'*elevazione* consiste nella rotazione verticale verso l'alto e l'*abbassamento* nella rotazione verticale verso il basso. I movimenti torsionali non modificano la linea dello sguardo, ma fanno ruotare l'occhio attorno ad essa: nella *torsione verso l'interno* la parte superiore della cornea ruota verso il naso mentre nella *torsione verso l'esterno* essa ruota in direzione opposta. I movimenti torsionali assicurano il mantenimento della stabilità percettiva delle linee verticali. L'occhio deve mantenere il medesimo grado di torsione in tutte le posizioni che esso può assumere all'interno dell'orbita, altrimenti linee percepite come verticali in certe posizioni dello sguardo verrebbero percepite come oblique in altre. I movimenti torsionali diventano evidenti solo quando sono accentuati da processi patologici.

La muscolatura estrinseca dell'occhio è formata da tre coppie complementari di muscoli

Sul globo oculare si inseriscono sei muscoli: quattro muscoli retti (superiore, inferiore, mediale e laterale) e due obliqui (superiore ed inferiore). I muscoli retti si originano dall'apice dell'orbita e si inseriscono a livello della

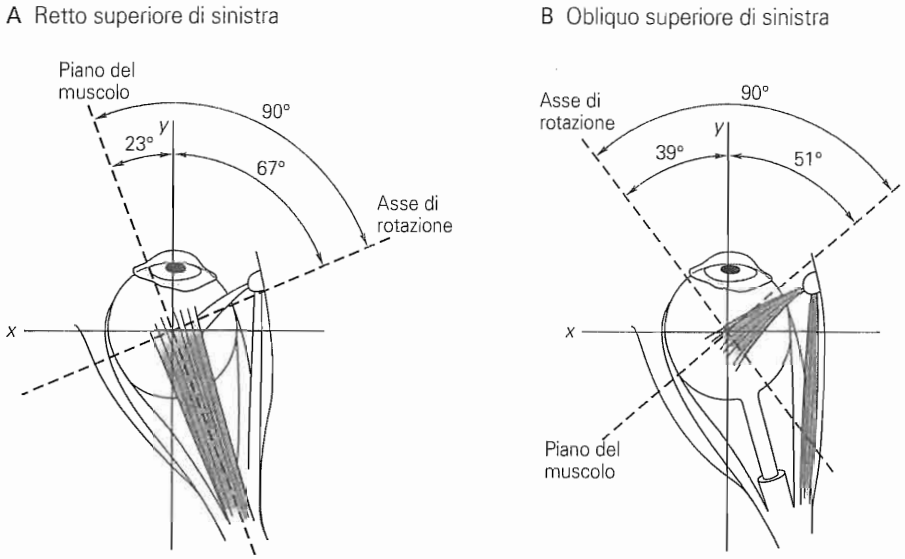


Figura 39.6 L'azione dei muscoli retto superiore ed obliquo superiore ha sia una componente torsionale che una componente di elevazione. Il contributo di ciascuno di questi muscoli all'elevazione e alla torsione dipende dalla posizione dell'occhio all'interno dell'orbita. (Modificata, da von Noorden, 1980.)
A. Quando l'occhio è allineato con l'asse visivo primario (l'asse *y* della figura) o deviato lateralmente (*abduzione*), il retto superiore lo fa ruotare verticalmente verso l'alto e il contributo alla torsione verso l'interno è fornito esclusivamente dall'obliquo superiore. Quando l'occhio è completamente ruotato in senso mediale rispetto all'asse visivo (*adduzione*), il retto superiore ha principalmente un'azione di torsione verso l'interno mentre l'obliquo inferiore contribuisce prevalentemente all'elevazione.
B. Quando l'occhio è ruotato lateralmente di 16° o di un angolo maggiore rispetto all'asse visivo primario, l'obliquo superiore provoca una torsione verso l'interno e il retto inferiore causa abbassamento dell'occhio. Quando l'occhio è completamente ruotato in senso mediale rispetto all'asse visivo primario, l'obliquo superiore lo fa ruotare verticalmente verso il basso e il contributo alla torsione verso l'interno è fornito esclusivamente dal retto superiore.

sclera, che è il rivestimento esterno del globo oculare, anteriormente al piano equatoriale dell'occhio (Figura 39.5).

I muscoli obliqui si portano verso l'occhio dal davanti e dal lato mediale e si inseriscono posteriormente all'equatore. Poiché i muscoli obliqui si inseriscono posteriormente all'equatore, tirano la parte posteriore dell'occhio verso le loro inserzioni, facendo ruotale la pupilla in direzione opposta. Di conseguenza, l'obliquo superiore fa ruotare l'occhio verso il basso e l'obliquo inferiore verso l'alto. L'obliquo superiore prima di raggiungere il punto di inserzione passa attraverso una puleggia ossea (*troclea*).

Il retto mediale adduce l'occhio mentre il retto laterale lo abduce. Le azioni degli altri quattro muscoli sono rese più complesse dal fatto che essi non provocano solo rotazioni verticali o torsionali ma una combinazione di entrambi i tipi di movimenti. Il grado di rotazione torsionale e verticale dipende dalla posizione dell'occhio rispetto al piano orizzontale dell'orbita (Tabella 39.1 e Figura 39.6).

In tutti i tipi di movimenti oculari, ad eccezione di quelli di vergenza, i due occhi lavorano appaiati: per seguire un bersaglio visivo che si sposta verso l'alto e verso sinistra l'occhio sinistro si muove verso l'alto e in direzione opposta al naso e l'occhio destro verso l'alto e verso il naso. Ciò comporta che ad ogni coppia di muscoli di un occhio corrisponda una coppia funzionale di muscoli dell'altro occhio che possa far ruotare un occhio nello stesso piano ma in direzione opposta rispetto al movimento compiuto dall'altro. I retti mediale e laterale sono fra di loro complementari, mentre i muscoli che fanno muovere l'occhio nel piano verticale non lo sono. L'obliquo superiore di un occhio fa muovere l'occhio in un piano che è approssimativamente lo stesso di quello in cui il muscolo retto inferiore contralaterale fa muovere l'occhio sul quale si inserisce e l'obliquo inferiore di un occhio fa ruotare l'occhio nello stesso piano in cui il retto superiore contralaterale fa ruotare l'occhio sul quale si inserisce.

I muscoli estrinseci dell'occhio sono controllati da tre nervi cranici

I muscoli oculari estrinseci sono innervati da tre gruppi di motoneuroni i cui corpi cellulari sono situati in tre nuclei del tronco dell'encefalo (Figura 39.7). Il retto laterale è innervato dal *nervo abducente* (VI nervo cranico), il cui nucleo è situato nel ponte, a livello del pavimento del quarto ventricolo. Il muscolo obliquo superiore è innervato dal *nervo trocleare* (IV nervo cranico), il cui nucleo è

Tabella 39.1 Azione dei muscoli verticali nell'adduzione e nell'abduzione

Muscolo	Adduzione	Abduzione
Retto superiore	Torsione verso l'interno	Elevazione
Retto inferiore	Torsione verso l'esterno	Abbassamento
Obliquo superiore	Abbassamento	Torsione verso l'interno
Obliquo inferiore	Elevazione	Torsione verso l'esterno

 ISBN 88-408-1256-3

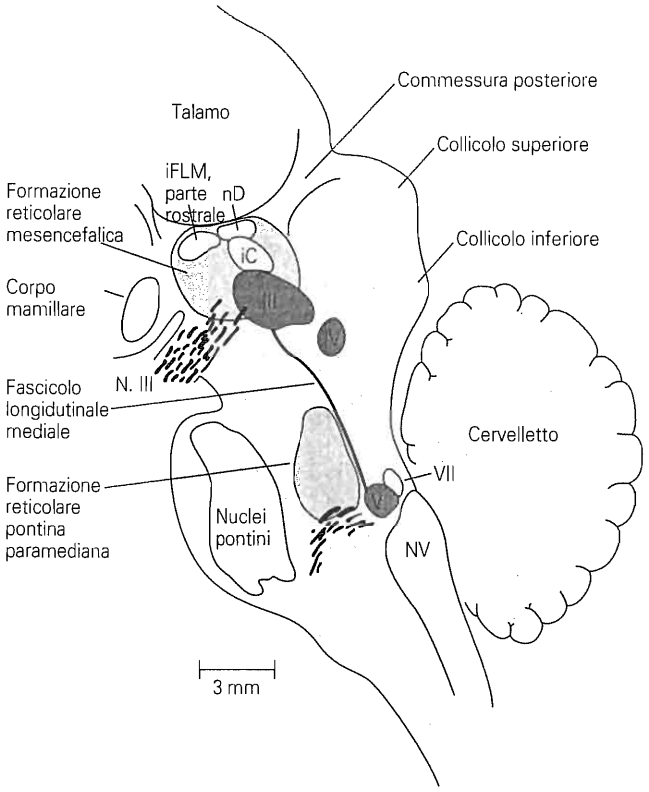


Figura 39.7 I nuclei motori dei muscoli oculari estrinseci si trovano nel tronco dell'encefalo (sezione parasagittale del cervello di un macaco rhesus passante per il talamo, il ponte, il mesencefalo ed il cervelletto). Il nucleo dell'oculomotore (III) è situato nel mesencefalo a livello della formazione reticolare mesencefalica. Il nucleo del trocleare (IV) è disposto un po' più caudalmente ed il nucleo dell'abducente (VI) è situato nel ponte a livello della formazione reticolare pontina paramediana, in prossimità del fascicolo del nervo facciale (VII). iC = nucleo interstiziale di Cajal; iFLM = nucleo interstiziale del fascicolo longitudinale mediale; nD = nucleo di Darkshevich; NV = nuclei vestibolari. (Modificata, da Henn e collaboratori, 1984.)

situato nel mesencefalo a livello del collicolo inferiore. La denominazione di questo nervo è derivata dal nome della puleggia ossea attraverso la quale passa l'obliquo superiore. I muscoli retti mediale, inferiore e superiore e obliquo inferiore sono innervati dal *nervo oculomotore* (III nervo cranico), il cui nucleo è situato nel mesencefalo a livello del collicolo superiore. All'innervazione dell'elevatore delle palpebre, del muscolo costrittore della pupilla e del muscolo ciliare, che regola la curvatura del cristallino, provvedono fibre parasimpatiche che decorrono anch'esse nel nervo oculomotore.

La pupilla e il muscolo elevatore delle palpebre possiedono anche un'innervazione ortosimpatica. La componente ortosimpatica che innerva la pupilla ne provoca la dilatazione. Le fibre ortosimpatiche raggiungono l'occhio con un decorso complesso che è importante dal punto di vista clinico. Le fibre pregangliari hanno i loro nuclei di origine a livello della colonna intermedio-laterale della parte superiore del midollo spinale toracico e lasciano il midollo spinale impegnandosi nella prima radice toracica, raggiungono quindi l'apice della pleura e contraggono sinapsi a livello del ganglio cervicale superiore. Le fibre postsinaptiche seguono il decorso dell'arteria carotide e poi si uniscono al ramo oftalmico del trigemino in prossimità dell'ingresso di questo tronco nervoso nell'orbita.

I pazienti con lesioni dei muscoli oculari estrinseci o dei corrispondenti nervi motori presentano *diplopia* in quanto le immagini degli oggetti che si formano quando lo sguardo viene loro diretto non sono più disposte in punti corrispondenti delle due retine. Esiste una sindrome caratteristica per ogni nervo.

Una lesione isolata dell'abducente (VI nervo) determina incapacità a deviare lateralmente l'occhio al di là della linea mediana e quindi si ha diplopia quando si cerca di guardare nella direzione del retto laterale paralizzato. Poiché nei movimenti di convergenza vengono addotti entrambi gli occhi, i pazienti con paralisi parziale dell'abducente hanno un grado di diplopia minore quando guardano un oggetto vicino di quanto ne hanno quando guardano un oggetto lontano.

Una lesione isolata del nervo trocleare provoca deficit nei movimenti di torsione verso l'esterno e di abbassamento che variano a seconda della posizione dell'occhio all'interno dell'orbita. Ciò determina un'asimmetria di posizione degli occhi nel piano verticale (che assumono posizioni verticali diverse all'interno dell'orbita) e deficit nei movimenti di torsione. Per ridurre la diplopia spesso i pazienti con lesione del nervo trocleare tengono il capo inclinato dal lato del muscolo paretico (Figura 39.8).

Un deficit del nervo oculomotore interferisce con la capacità di far ruotare l'occhio in senso mediale o verso l'alto, a partire dalla sua posizione primaria. Il movimento verso il basso è ancora in parte possibile ad opera dell'obliquo superiore (che è innervato dal nervo trocleare), ma poiché la sua azione non è bilanciata da quella del retto inferiore, l'occhio ruota anche verso l'interno quando si muove verso il basso.

Poiché le fibre che controllano l'elevazione delle palpebre, l'accomodazione e la costrizione della pupilla decorrono anch'esse nel nervo oculomotore, le lesioni di questo nervo determinano anche abbassamento della palpebra (*ptosi*), visione sfocata nello sguardo da vicino e dilatazione della pupilla (*midriasi*). La ptosi non è completa perché l'innervazione ortosimpatica è ancora integra. Una lesione delle fibre ortosimpatiche, indipendentemente dalla sua sede, determina ptosi palpebrale e una relativa costrizione della pupilla (*miosi*). Per esempio, molti pazienti che hanno una lesione a livello dell'apice del polmone presentano ptosi e miosi a carico dell'occhio ipsilaterale.

I motoneuroni dei muscoli estrinseci degli occhi segnalano la posizione degli occhi e la velocità del loro movimento

Per capire in che modo il cervello generi i movimenti oculari è necessario analizzare i segnali motori che vengono inviati ai muscoli estrinseci dell'occhio. Il modo migliore per rendersi conto del ruolo di questi segnali è quello di

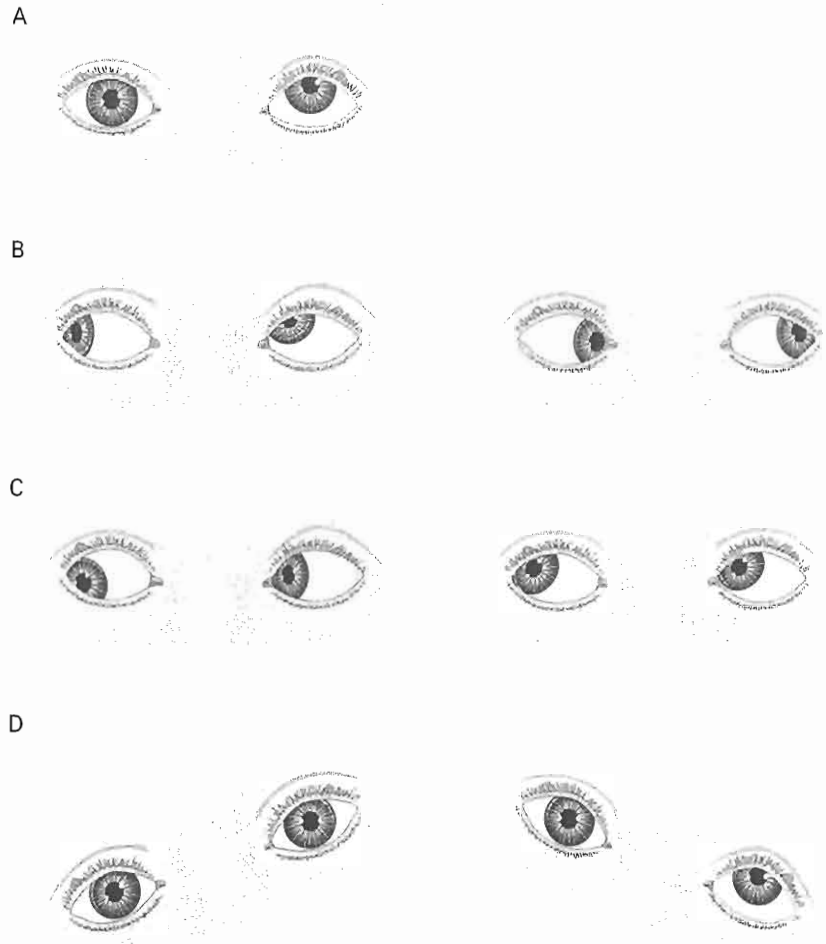


Figura 39.8 Paziente con deficit del muscolo obliquo superiore di sinistra. Quando il paziente guarda in avanti, l'occhio sinistro è leggermente deviato verso l'alto rispetto all'occhio destro (A). Quest'elevazione si verifica perché manca la tensione dell'obliquo superiore a contrastare l'azione del retto superiore di sinistra. Quando il paziente guarda a destra, l'occhio si eleva ulteriormente perché in questa posizione tutta la forza dell'obliquo superiore tenderebbe ad abbassare ulteriormente l'occhio (B). Quando il paziente tenta di guardare verso il basso, l'occhio sinistro non può abbassarsi oltre la linea mediana (C). Quando il capo viene inclinato a destra, la deviazione verticale risulta ridotta (D). I pazienti con lesione del nervo trocleare adottano frequentemente questa postura per eliminare la diplopia. (Modificata, da Leigh e Zee, 1991.)

esaminare l'attività di un motoneurone che innerva un muscolo estrinseco dell'occhio durante un movimento saccadico. La frequenza di scarica di un motoneurone che innerva un muscolo oculare estrinseco è direttamente proporzionale alla posizione dell'occhio ed alla sua velocità (Figura 39.9A). Quando la velocità dell'occhio passa da 0°/s a 900°/s, la frequenza di scarica del motoneurone aumenta rapidamente e quest'aumento di attività, che è di tipo impulsivo, è stato denominato *impulso* (*pulse*) di attività. Questo rapido aumento dell'attività neuronale fa muovere l'occhio il più rapidamente possibile in quanto riesce a vincere le resistenze viscose che si oppongono al movimento del globo oculare all'interno dell'orbita. Una volta che l'occhio ha raggiunto la nuova posizione, i muscoli oculari estrinseci presentano uno stato di contrazione tonica. La differenza fra la frequenza di scarica iniziale e finale viene denominata *gradino (step)* di attività.

Il segnale emesso dai neuroni oculomotori quando viene generato un saccadico è perciò del tipo impulso-gradino (*pulse-step*) (Figura 39.9B). L'altezza del gradino determina l'ampiezza del saccadico, mentre l'altezza dell'impulso ne determina la velocità. La durata dell'impulso determina la durata del saccadico. L'attività di tipo impulsivo e quella a gradino dei motoneuroni è indotta da segnali provenienti da vie nervose diverse.

I neuroni oculomotori differiscono per diversi aspetti dai motoneuroni che innervano i muscoli scheletrici. In primo luogo, i muscoli oculari estrinseci non sono in grado di generare riflessi da stiramento, sebbene contengano numerosi fusi neuromuscolari. In secondo luogo, i neuroni oculomotori non sono sottoposti ad un controllo inibitorio di tipo ricorrente e i muscoli che essi innervano non possono essere suddivisi in muscoli rapidi e muscoli lenti. In terzo luogo, tutti i neuroni oculomotori prendono parte in ugual misura a tutti i tipi di movimenti oculari; non esistono motoneuroni specializzati per i saccadici o per i movimenti lenti di inseguimento. Tuttavia, al pari delle unità motrici dei muscoli scheletrici, le unità motrici dei muscoli oculari estrinseci presentano una sequenza di reclutamento stereotipata. Indipendentemente dal movimento che dev'essere eseguito, l'ordine di reclutamento è determinato dalla posizione dell'occhio all'interno dell'orbita. Per esempio, quanto più l'occhio deve muoversi in senso laterale tanto più elevato è il numero di motoneuroni dell'abducente che entrano in attività facendo contrarre un numero maggiore di fibre muscolari del retto laterale.

I circuiti motori che controllano i movimenti saccadici si trovano nel tronco dell'encefalo

I segnali dei neuroni oculomotori descrivono in ogni istante la velocità e la posizione dell'occhio. In che modo vengono determinati questi parametri del movimento? I centri

 ISBN 88-408-1256-3

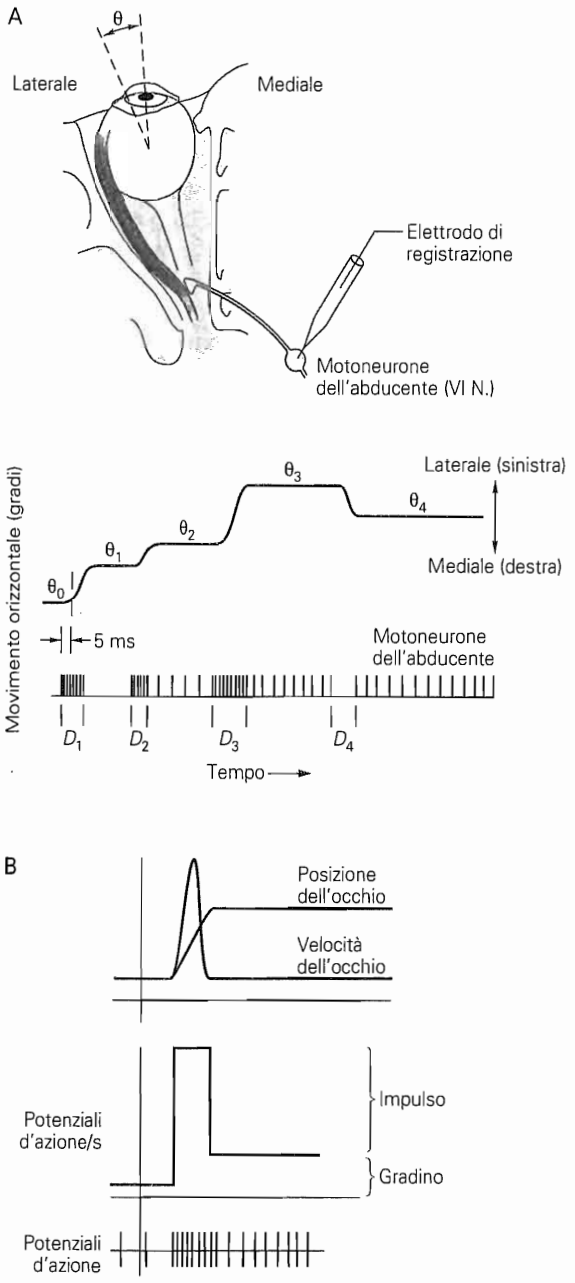


Figura 39.9 I motoneuroni codificano la posizione dell'occhio e la sua velocità.
A. Relazione fra la frequenza di scarica di un motoneurone dell'abducente di sinistra di una scimmia e la posizione e la velocità del movimento dell'occhio. Quando l'occhio è orientato verso la parte destra dell'orbita, la cellula non scarica (posizione θ_0). Quando la scimmia compie un saccadico verso sinistra, si ha una raffica di attività (D_1), ma nella nuova posizione (θ_1) l'occhio è ancora troppo a destra perché si abbia una scarica del neurone. Durante il saccadico successivo vi è ancora una raffica di attività (D_2) e nella nuova posizione (θ_2) compare una scarica tonica correlata con la nuova posizione. Prima del successivo saccadico e durante la sua esecuzione (D_3) compare di nuovo un'attività a raffica con un successivo aumento dell'attività di base quando l'occhio raggiunge la nuova posizione (θ_3). Quando l'occhio compie un movimento verso destra, il neurone cessa di scaricare durante il saccadico (D_4), anche se l'occhio raggiunge una posizione in cui si ha una scarica tonica. (Modificata, da A. Fuchs.)
B. Nei movimenti saccadici l'attività a gradino (*step*) segnala il cambiamento di posizione dell'occhio e l'attività ad impulso (*pulse*) la velocità dell'occhio. L'attività del neurone (in basso) corrispondente alla posizione ed alla velocità dell'occhio (in alto) è illustrata nella figura sia sotto forma di treni di potenziali d'azione che sotto forma di stima della frequenza di scarica istantanea (potenziali d'azione al secondo).

superiori che controllano lo sguardo (che verranno presi in esame successivamente) specificano solo il cambiamento della posizione degli occhi che si intende operare. Questo segnale viene poi trasformato da interneuroni della formazione reticolare del tronco dell'encefalo in istruzioni relative alla velocità e alla posizione degli occhi, che vengono inviate ai motoneuroni. La componente orizzontale di questo movimento, cioè i segnali destinati ai muscoli retti orizzontali, è organizzata a livello della formazione reticolare pontina paramediana e della parte rostrale del bulbo, mentre la componente verticale è organizzata a livello della formazione reticolare del mesencefalo. In ciascuno di questi circuiti i motoneuroni responsabili delle componenti impulsive ed a gradino del segnale motorio sono diversi.

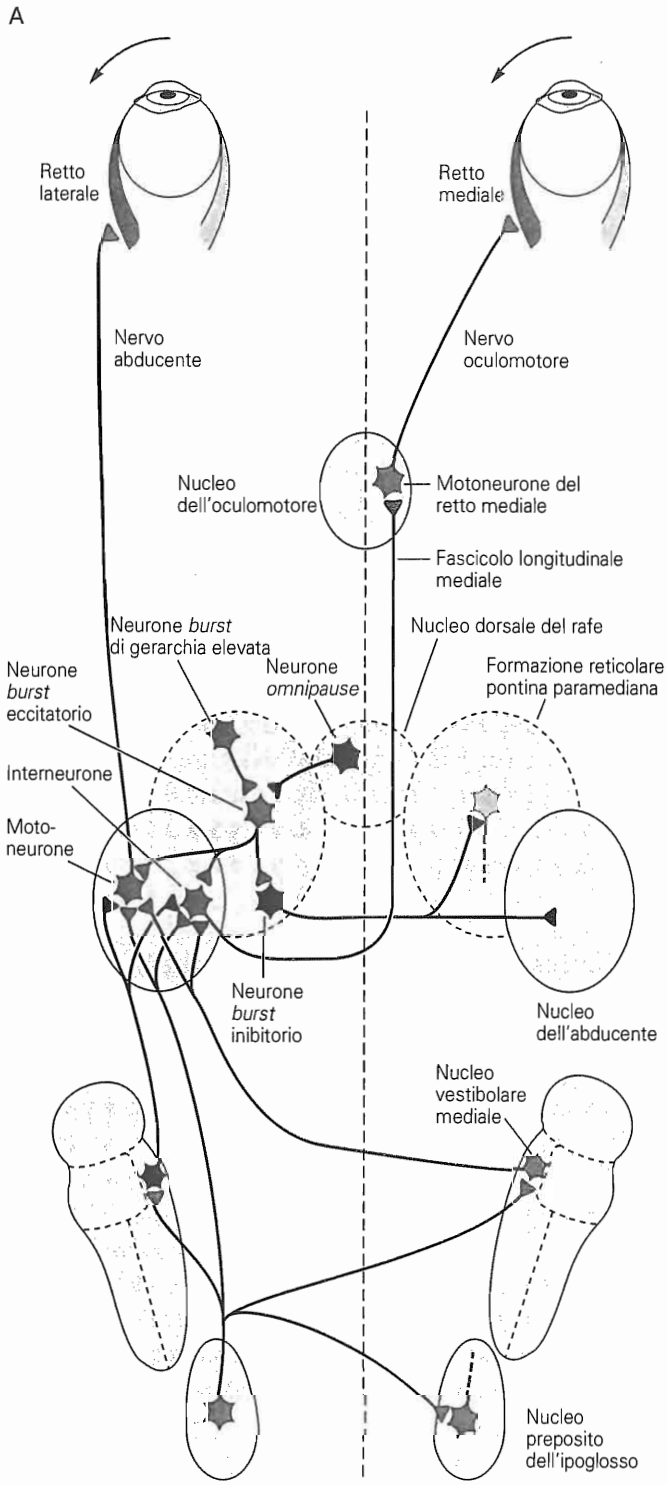
I saccadici orizzontali vengono generati a livello della formazione reticolare pontina

I pazienti con lesioni del tronco dell'encefalo non sono in grado di compiere movimenti coniugati orizzontali verso il lato della lesione. La stimolazione elettrica della formazione reticolare pontina paramediana fa ruotare gli occhi dal lato ipsilaterale e le lesioni di natura chimica che distruggono le cellule di questa regione eliminano i movimenti saccadici, mentre non interferiscono con il riflesso vestibolo-oculare e con i movimenti lenti di inseguimento. Quando le lesioni interessano solo il ponte gli effetti si manifestano generalmente soltanto a carico dei saccadici ipsilaterali.

Si ricordi che il segnale motorio per un saccadico ha sia una componente impulsiva che una componente a gradino. I neuroni che generano la componente impulsiva vengono detti *cellule che scaricano a raffica* (cellule *burst*). I neuroni *burst* per i saccadici orizzontali si trovano a livello della formazione reticolare pontina paramediana. Questi neuroni scaricano ad alta frequenza poco prima e durante i saccadici ipsilaterali e la loro attività è simile alla componente impulsiva della scarica motoneuronale (Figura 39.10).

Esistono vari tipi di cellule *burst*. Le *cellule burst di gerarchia intermedia* (*medium-lead*) stabiliscono connessioni eccitatorie dirette con i motoneuroni e gli interneuroni del nucleo dell'abducente ipsilaterale. Le *cellule burst di gerarchia elevata* (*long-lead*) attivano le cellule *burst* di gerarchia intermedia e ricevono afferenze eccitatorie dai centri superiori. Le *cellule burst inibitorie*, situate più caudalmente, sopprimono la scarica dei neuroni del nucleo dell'abducente contralaterale e delle cellule *burst* eccitatorie e vengono eccitate dai neuroni *burst* di gerarchia intermedia.

Un secondo tipo di cellule pontine, le cellule la cui scarica si arresta durante i movimenti oculari (cellule *omnipause*), scarica continuamente tranne che quando viene eseguito un saccadico. Infatti, la scarica di queste cellule cessa prima di un saccadico e durante la sua esecuzione. Le cellule *omnipause* si trovano nel nucleo dorsale del rafe, che è situato in corrispondenza della linea mediana, appena al di dietro e al di sotto del nucleo dell'abducente (Figura 39.10A). Esse proiettano ai neuroni *burst* pontini



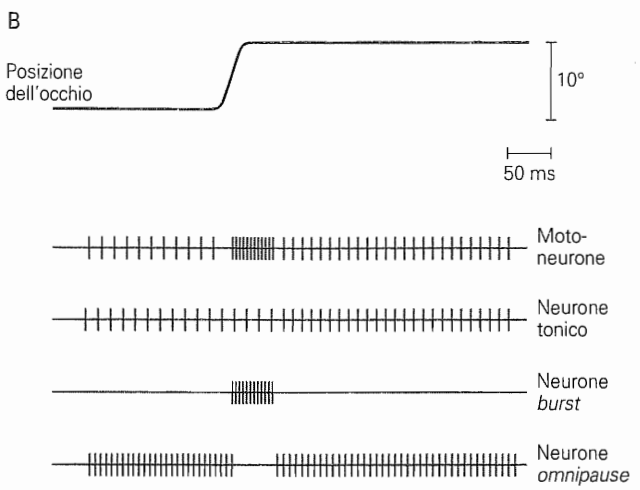


Figura 39.10 Circuito motorio del tronco dell'encefalo per i movimenti saccadici orizzontali. I neuroni eccitatori sono di colore arancione e quelli inibitori di colore grigio. La linea tratteggiata rappresenta la linea mediana del tronco dell'encefalo.
A. I neuroni *burst* di gerarchia elevata ritrasmettono i segnali dai centri superiori ai neuroni *burst* eccitatori. La componente relativa alla velocità del segnale motorio proviene dai neuroni *burst* eccitatori della formazione reticolare pontina paramediana, che stabiliscono sinapsi con i motoneuroni e gli interneuroni del nucleo dell'abducente. I motoneuroni dell'abducente proiettano al muscolo retto laterale ipsilaterale, mentre gli interneuroni proiettano al muscolo retto mediale contralaterale attraverso fibre che attraversano la linea mediana e decorrono nel fascicolo longitudinale mediale. I neuroni *burst* eccitatori attivano anche i neuroni *burst* inibitori ipsilaterali, che inibiscono i neuroni del nucleo dell'abducente contralaterale e i neuroni *burst* eccitatori contralaterali. Anche il nucleo vestibolare mediale inibisce i neuroni del nucleo dell'abducente contralaterale. I neuroni *omnipause* inibiscono i neuroni *burst* eccitatori e i neuroni del nucleo dell'abducente e in questo modo impediscono l'esecuzione di movimenti oculari indesiderati. La componente relativa alla posizione dell'occhio proviene dal cosiddetto "integratore nervoso" composto da neuroni dei nuclei vestibolare mediale e preposito dell'ipoglosso di entrambi i lati del tronco dell'encefalo. Questi neuroni ricevono segnali relativi alla velocità dai neuroni *bust* eccitatori ed integrano questi segnali relativi alla velocità in segnali relativi alla posizione. Questi segnali vengono ritrasmessi ai neuroni del nucleo dell'abducente ipsilaterale.
B. Neuroni diversi forniscono informazioni diverse per i movimenti saccadici orizzontali (in alto). Il motoneurone ritrasmette sia segnali relativi alla posizione che segnali relativi alla velocità. Il neurone tonico del nucleo preposito dell'ipoglosso ritrasmette solo segnali relativi alla posizione. Il neurone *burst* eccitatorio della formazione reticolare pontina paramediana ritrasmette solo segnali relativi alla velocità. Il neurone *omnipause* scarica sempre ad alta frequenza tranne che subito prima, durante e dopo il saccadico.

e mesencefalici contralaterali. La stimolazione elettrica dei neuroni *omnipause* durante un saccadico provoca l'arresto del movimento dell'occhio, che ricompare quando cessa la stimolazione. I neuroni *omnipause* sono neuroni GABA-ergici che inibiscono i neuroni *burst*. L'arresto della loro attività permette alle cellule *burst* di dare avvio ad un saccadico. Poiché per l'esecuzione di un saccadico è necessario sia l'eccitamento delle cellule *burst* che l'inibizione delle cellule *omnipause*, il sistema è stabile e solo raramente vengono eseguiti saccadici indesiderati.

Se i motoneuroni ricevessero segnali solo dalle cellule *burst*, gli occhi dovrebbero ritornare alla posizione di partenza, in quanto non sarebbe presente alcun segnale relativo alla nuova posizione degli occhi in grado di mantenerli in quella posizione al termine dell'impulso. David A. Robinson ha fatto rilevare che questo segnale può essere generato dal segnale a raffica relativo alla velocità mediante un equivalente nervoso del processo matematico di integrazione. (La velocità è la derivata della posizione in funzione del tempo e la posizione è l'integrale della velocità in funzione del tempo.)

Per l'integrazione nervosa del segnale relativo alla velocità sono necessari il flocculo cerebellare e due nuclei del tronco dell'encefalo, il nucleo vestibolare mediale ed

 ISBN 88-408-1256-3

il nucleo preposito dell'ipoglosso. I neuroni di queste formazioni sono neuroni *tonici* che emettono un segnale stabile che è funzione della posizione dell'occhio. Questi neuroni non generano alcun segnale a raffica per i saccadici. Una scimmia con lesione di queste aree può compiere movimenti saccadici normali, ma dopo ogni saccadico gli occhi ritornano in posizione centrale perché sono andate perdute le cellule che integrano il segnale a gradino che mantiene gli occhi nella nuova posizione. L'integrazione dell'attività a raffica richiede la coordinazione dell'attività dei neuroni dei nuclei preposito dell'ipoglosso e vestibolare mediale di entrambi i lati del tronco dell'encefalo. La semplice disconnessione, a livello della linea mediana, delle formazioni dei due lati del tronco dell'encefalo determina incapacità a mantenere stabile la posizione degli occhi. Neuroni tonici sono stati identificati anche a livello della formazione reticolare pontina paramediana.

I motoneuroni del retto laterale, che si trovano nel ponte, vengono attivati direttamente dai neuroni *burst* di gerarchia intermedia, che sono responsabili dell'attività a raffica, e dai neuroni dei nuclei vestibolare mediale e preposito, che danno origine al segnale tonico. I motoneuroni del retto mediale, che si trovano nel mesencefalo, non vengono eccitati direttamente da questi neuroni. Al contrario, i segnali a raffica e quelli tonici per i retti mediali vengono inviati dapprima ad una popolazione di interneuroni del nucleo dell'abducente, che, a loro volta, proiettano ai motoneuroni del nucleo oculomotore contralaterale attraverso un fascio di fibre che attraversa la linea mediana ed ascende nel *fascicolo longitudinale mediale* (Figura 39.10A). Questo fascicolo è essenziale per la coordinazione dei retti mediali in tutti i movimenti laterali degli occhi e, per la sua lunghezza e la sua vulnerabilità, riveste importanza anche dal punto di vista clinico.

I saccadici verticali vengono generati a livello della formazione reticolare mesencefalica

A livello della formazione reticolare pontina paramediana vengono organizzati solo i saccadici orizzontali. Invece, i neuroni *burst* e tonici devoluti ai saccadici verticali sono situati nella formazione reticolare mesencefalica, a livello del nucleo interstiziale *rostrale* del fascicolo longitudinale mediale.

Le cellule *omnipause* del ponte controllano sia i neuroni *burst* del ponte che quelli del mesencefalo. Sia il sistema pontino che quello mesencefalico prendono parte alla genesi dei saccadici obliqui, che presentano sia una componente orizzontale che una componente verticale. I saccadici verticali puri richiedono l'attività della formazione reticolare mesencefalica di entrambi i lati; le fibre di interconnessione tra i due centri decorrono nella commessura posteriore.

I pazienti con lesioni del tronco dell'encefalo presentano deficit caratteristici della motilità oculare

Siamo ora in grado di renderci conto del perché lesioni di regioni diverse del tronco dell'encefalo provochino l'insorgenza di sindromi cliniche caratteristiche. Le lesioni che interessano il centro pontino dello sguardo provocano paralisi dei movimenti oculari orizzontali verso il lato della lesione, ma non interferiscono con i movimenti puri verso l'alto. Di converso, le lesioni che interessano i centri per lo sguardo del mesencefalo determinano paralisi dei movimenti verticali. Le lesioni del fascicolo longitudinale mediale disconnettono i motoneuroni del retto mediale dagli interneuroni del nucleo dell'abducente e quindi il retto mediale non è più in grado di contrarsi quando debbono essere eseguiti saccadici o movimenti lenti di inseguimento orizzontali, ma opera correttamente nei movimenti di vergenza, perché i neuroni motori superiori per il movimento di vergenza sono tutti localizzati, come vedremo in seguito, a livello del mesencefalo. Esiste una sindrome che si osserva spesso nei pazienti affetti da sclerosi multipla, nella quale un deficit del retto mediale nello sguardo laterale si associa ad una normale funzione di questo muscolo nei movimenti di vergenza. A tale forma è stato dato il nome di *oftalmoplegia internucleare*.

I movimenti saccadici sono controllati dalla corteccia cerebrale

I circuiti di cui fanno parte i neuroni *burst* del ponte e del mesencefalo generano i segnali motori necessari per guidare i muscoli nell'esecuzione dei movimenti saccadici. Tuttavia, i movimenti oculari sono una componente del comportamento cognitivo dei mammiferi superiori e la decisione su quando e in che direzione compiere un movimento saccadico viene presa di norma dalla corteccia cerebrale quando quel saccadico è importante per il comportamento guidato dalla vista. In generale, la corteccia controlla il sistema saccadico attraverso il *collicolo superiore* (Figura 39.11).

Il collicolo superiore integra informazioni visive e motorie e ritrasmette segnali oculomotori al tronco dell'encefalo

Il collicolo superiore è un'importante regione di integrazione visuomotoria. È una formazione del tronco dell'encefalo presente nei mammiferi che è omologa al tetto ottico dei vertebrati inferiori ed è composta da più strati di neuroni. Nel collicolo superiore si distinguono due regioni funzionalmente importanti: gli strati superficiali e gli strati intermedi e profondi.

I tre strati superficiali del collicolo superiore ricevono informazioni da tutto l'emicampo visivo contralaterale per il tramite sia di afferenze dirette dalla retina che di

proiezioni dalla corteccia striata. I neuroni di questi strati rispondono a stimoli visivi. Nella Scimmia le risposte di una metà di questi neuroni in rapporto con la visione diventano più intense quando l'animale sta per compiere un saccadico verso uno stimolo presente all'interno del loro campo recettivo. Questo potenziamento della risposta si verifica solo nel caso che venga eseguito un movimento saccadico. Se la scimmia presta attenzione allo stimolo senza compiere un saccadico, ma, per esempio, risponde ad una variazione di luminosità eseguendo un movimento della mano, questi neuroni non presentano un aumento della loro risposta.

L'attività delle cellule degli strati intermedi e profondi è in relazione principalmente con l'attività del sistema oculomotore. Queste cellule in rapporto con il movimento ricevono informazioni visive dalle cortecce prestriata, temporale media e parietale ed informazioni motorie dai campi oculari frontali. Inoltre, a livello di questi strati vi è una rappresentazione della superficie corporea ed esiste anche una mappa della localizzazione dei suoni nello spazio. Come abbiamo visto nel Capitolo 29, queste mappe sono sovrapposte a quelle visuotopiche. Quindi, se l'immagine di un uccello eccita un neurone la cui attività è in rapporto con la visione, il canto dell'uccello ecciterà un neurone vicino la cui attività è in rapporto con l'udito ed entrambi gli stimoli ecciteranno un neurone bimodale.

La maggior parte delle ricerche sulle proprietà di risposta agli stimoli sensoriali dei neuroni degli strati intermedi è stata condotta in animali anestetizzati. Tuttavia, per poter capire in che modo il cervello generi il movimento, l'attività dei neuroni deve essere studiata negli animali svegli mentre compiono particolari attività comportamentali, secondo la tecnica introdotta da Edward Evarts per il sistema motorio scheletrico. Una delle prime ricerche condotte a livello cellulare negli animali svegli ha dimostrato che la maggior parte dei neuroni degli strati intermedi scarica prima dell'inizio di saccadici contralaterali di ampiezza e direzione particolari. Questi neuroni attivano le cellule *burst* di gerarchia elevata della formazione reticolare pontina paramediana.

I neuroni del collicolo superiore in rapporto con il movimento scaricano prima dell'inizio dei movimenti saccadici di particolare ampiezza e direzione, analogamente a quanto fanno i neuroni del collicolo superiore in rapporto con la visione, che rispondono a stimoli visivi applicati a particolari distanze e direzione dalla fovea. I neuroni in rapporto con il movimento formano una mappa dei movimenti oculari possibili che è sovrapposta alle mappe recettive visiva ed uditiva, per cui i neuroni che controllano i movimenti oculari diretti verso un particolare bersaglio si trovano nella stessa regione in cui sono situati i neuroni eccitati dai suoni e dalle immagini provenienti da quello stesso bersaglio. La regione del campo visivo che contiene i bersagli dei movimenti saccadici controllati da un particolare neurone del collicolo superiore in rapporto con il movimento viene detta *campo di movimento* di quel neurone. La stimolazione elettrica degli strati intermedi del collicolo superiore evoca saccadici diretti verso i campi di movimento dei neuroni che si trovano in corrispondenza della punta dell'elettrodo di stimolazione.

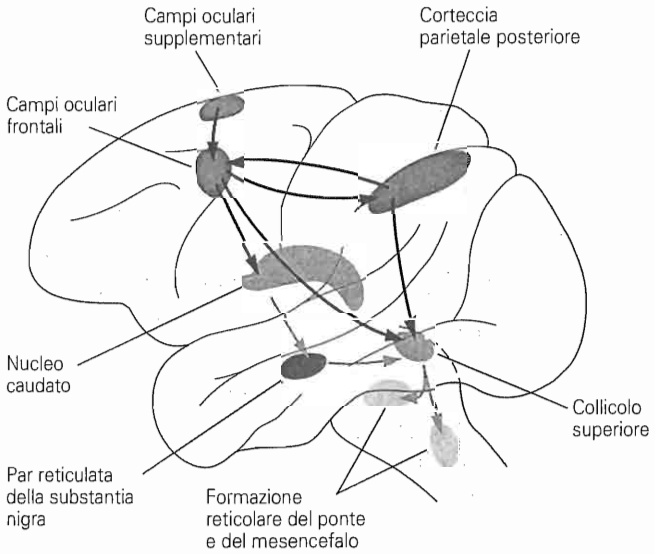


Figura 39.11 Vie corticali per i movimenti oculari saccadici della Scimmia. Il generatore dei movimenti saccadici del tronco dell'encefalo riceve segnali di comando dal collicolo superiore. Il collicolo superiore riceve proiezioni eccitatorie dirette dai campi oculari frontali e dall'area intraparietale laterale ed una proiezione inibitoria dalla substantia nigra. L'attività dei neuroni della substantia nigra viene soppressa dal nucleo caudato, che, a sua volta, viene eccitato dai campi oculari frontali. Pertanto, i campi oculari frontali eccitano direttamente il collicolo superiore e indirettamente lo liberano dal controllo inibitorio della substantia nigra mediante l'eccitamento del nucleo caudato, che inibisce la substantia nigra. Le aree corticali che controllano i movimenti saccadici sono di color porpora, le strutture sovranucleari intermedie in blu e la formazione reticolare del tronco dell'encefalo in marrone. (Per concessione del Dott. R.J. Krausliz.)

I campi di movimento sono ampi, per cui ogni cellula scarica prima di una vasta gamma di saccadici, ma più intensamente prima di saccadici di direzione ed ampiezza particolari. Il movimento che l'occhio si appresta a compiere viene codificato dall'insieme di queste cellule a largo spettro ma, poiché le singole cellule forniscono solo un piccolo contributo alla direzione e all'ampiezza di ciascun movimento, qualunque variazione o disturbo della scarica di una data cellula esercita un'influenza estremamente modesta. Un codice di popolazione simile è stato identificato nel sistema olfattivo (Capitolo 32) e nel sistema motorio scheletrico (Capitolo 38).

L'attività delle cellule degli strati superficiali del collicolo superiore è indipendente da quella dei neuroni degli strati intermedi. Pertanto, l'attività sensoriale degli strati superficiali non determina la comparsa di segnali efferenti motori e, di converso, segnali efferenti motori possono manifestarsi in assenza di attività sensoriale a livello degli strati superficiali. Infatti, i neuroni degli strati superficiali non proiettano direttamente agli strati intermedi, se non in misura modesta; i loro assoni terminano a livello dei neuroni del pulvinar e del nucleo laterale posteriore del talamo e da questi nuclei i segnali vengono ritrasmessi alle regioni corticali che, a loro volta, proietta-

 ISBN 88-408-1256-3

no agli strati intermedi. Lesioni parziali del collicolo hanno effetti transitori sulla latenza, sulla precisione e sulla velocità dei saccadici. Nella Scimmia le lesioni totali del collicolo determinano incapacità a compiere saccadici dal lato contralaterale alla lesione, anche se tale capacità ritorna gradualmente col tempo.

La regione rostrale del collicolo superiore facilita la fissazione visiva

La parte più rostrale del collicolo superiore contiene una rappresentazione della fovea. I neuroni degli strati intermedi di questa regione scaricano vivacemente durante la fissazione visiva attiva e prima dell'inizio di piccoli movimenti saccadici contralaterali. Poiché questi neuroni sono attivi durante la fissazione visiva, la regione più rostrale del collicolo superiore viene spesso denominata "zona per la fissazione". I neuroni di questa regione inibiscono quelli delle parti più caudali del collicolo la cui attività è in rapporto con il movimento e proiettano direttamente al nucleo dorsale del rafe, a livello del quale eccitano i neuroni *omnipause*, che inibiscono i movimenti saccadici. Negli animali portatori di lesioni della zona per la fissazione aumenta la probabilità che essi compiano movimenti saccadici verso stimoli che tendono a distrarli.

I nuclei della base inibiscono il collicolo superiore

La pars reticulata della substantia nigra invia una potente proiezione inibitoria GABA-ergica al collicolo superiore. I neuroni della substantia nigra scaricano spontaneamente ad elevata frequenza e la loro scarica viene soppressa quando vengono eseguiti movimenti oculari volontari verso il campo visivo contralaterale. Questi neuroni controllano il collicolo superiore nello stesso modo in cui le celule *omnipause* controllano i neuroni *burst* del ponte: prima che il collicolo superiore possa generare un movimento saccadico l'attività inibitoria della substantia nigra dev'essere soppressa. La soppressione di questa attività è mediata da segnali inibitori provenienti dai neuroni del nucleo caudato, che scaricano prima dei movimenti saccadici verso il campo visivo contralaterale.

Il collicolo superiore è controllato da due regioni della corteccia cerebrale che svolgono due funzioni diverse anche se parzialmente sovrapponibili nel processo di generazione dei movimenti saccadici. L'area intraparietale laterale della corteccia parietale posteriore (che è una parte dell'area 7 di Brodmann) modula l'attenzione visiva e i campi oculari frontali (che sono una parte dell'area 8) emettono comandi motori.

La corteccia parietale controlla l'attenzione visiva

I movimenti oculari saccadici e l'attenzione visiva sono strettamente collegati fra di loro. Come abbiamo visto nella Figura 39.1, l'oggetto dell'attenzione visiva può essere desunto dai movimenti saccadici. Alcuni neuroni della corteccia parietale posteriore che rispondono agli stimoli visivi aumentano la propria frequenza di scarica quando gli stimoli costituiscono anche i bersagli di movimenti saccadici. Al contrario, nella Scimmia questi neuroni parietali aumentano la loro frequenza di scarica quando l'animale presta attenzione allo stimolo pur non guardandolo direttamente (per esempio, quando l'animale utilizza la scomparsa di un'istruzione visiva presentata alla periferia del proprio campo recettivo come segnale per eseguire un movimento della mano). Perciò il segnale ritrasmesso da questi neuroni deve essere inteso come un segnale attenzionale, che pertanto non costituisce un'istruzione in rapporto esclusivamente con uno stimolo visivo o con un movimento oculare, ma è un segnale importante per entrambi. Questa proprietà è diversa da quella dei neuroni del collicolo superiore, nei quali l'aumento dell'attività è associato solo con i movimenti saccadici e non con un comportamento attentivo non associato ad alcun movimento saccadico.

Nella Scimmia la lesione della corteccia parietale posteriore provoca un aumento della latenza dei movimenti saccadici ed un certo grado di imprecisione nell'orientamento degli occhi verso i bersagli visivi. Tali lesioni determinano anche la comparsa di negligenze sensoriali selettive. Le scimmie con lesione unilaterale della corteccia parietale prestano attenzione preferibilmente agli stimoli presentati nell'emicampo visivo contralaterale. Anche nell'Uomo le lesioni parietali, e segnatamente quelle che interessano l'emisfero destro, provocano inizialmente gravi deficit di tipo attenzionale (Capitolo 19). Questi pazienti agiscono come se gli oggetti presenti nel campo visivo nel quale è comparsa la negligenza sensoriale non esistessero e presentano difficoltà nell'esecuzione di movimenti oculari verso quello stesso lato del campo visivo. I pazienti affetti dalla sindrome di Balint, che in generale è provocata da lesioni bilaterali della corteccia parietale e di quella prestriata, tendono a vedere e a descrivere solo un oggetto per volta presente nell'ambiente visivo circostante. Questi pazienti compiono pochi movimenti saccadici, come se non fossero capaci di deviare la loro attenzione dagli oggetti che formano la loro immagine nella fovea, e perciò sono in grado di descrivere solo i bersagli presenti nella fovea stessa. Anche dopo che si è avuto il recupero della maggior parte dei deficit, i movimenti saccadici contralaterali sono imprecisi ed i pazienti impiegano più tempo per iniziare i movimenti saccadici diretti in direzione contralaterale.

I campi oculari frontali inviano al collicolo superiore segnali specifici sul movimento oculare

Rispetto ai neuroni della corteccia parietale, i neuroni dei campi oculari frontali sono maggiormente in rapporto con i movimenti saccadici. Tre tipi diversi di neuroni dei

campi oculari frontali scaricano prima dell'inizio dei movimenti saccadici. I *neuroni visivi* rispondono agli stimoli visivi e metà di essi rispondono più vigorosamente agli stimoli che saranno bersagli di movimenti saccadici. A differenza di quanto accade nei neuroni della corteccia parietale, l'attività di questi neuroni non viene potenziata quando l'animale presta attenzione allo stimolo senza però compiere un saccadico verso di esso. Le scimmie possono essere addestrate ad eseguire al buio movimenti saccadici in particolari direzioni e di particolare ampiezza, ma i neuroni visivi dei campi oculari frontali non scaricano prima dei movimenti saccadici eseguiti in assenza di stimoli visivi.

I *neuroni in rapporto con il movimento* scaricano prima e durante l'esecuzione dei movimenti saccadici e non rispondono agli stimoli visivi che non sono bersagli di questi movimenti. A differenza dei neuroni del collicolo superiore in rapporto con il movimento, che scaricano sempre prima di qualsiasi movimento saccadico, questi neuroni scaricano solo prima dell'esecuzione di movimenti saccadici importanti per il comportamento dell'animale. Sono questi neuroni e non quelli visivi che proiettano al collicolo superiore. I *neuroni visuomotori* possiedono sia le proprietà dei neuroni visivi che di quelli in rapporto con il movimento e scaricano in modo ottimale prima dell'inizio dei movimenti saccadici guidati dalla vista. La stimolazione elettrica dei campi oculari frontali evoca movimenti saccadici in direzione dei campi di movimento delle cellule stimolate. La stimolazione bilaterale dei campi oculari frontali evoca movimenti saccadici verticali.

I campi oculari frontali controllano il collicolo superiore in due modi. In primo luogo, i neuroni in rapporto con il movimento saccadico proiettano direttamente agli strati intermedi del collicolo superiore ed eccitano i neuroni di questi strati in rapporto con i movimenti oculari. In secondo luogo, i neuroni in rapporto con il movimento che provengono dal medesimo strato dei campi oculari frontali stabiliscono sinapsi con i neuroni del nucleo caudato che inibiscono la substantia nigra. Perciò i neuroni in rapporto con il movimento eccitano il collicolo superiore e simultaneamente lo liberano dall'azione inibitoria della substantia nigra. I campi oculari frontali proiettano anche alla formazione reticolare pontina e mesencefalica, anche se non direttamente alle cellule *burst*.

Due altre regioni corticali che ricevono afferenze dai campi oculari frontali vengono ritenute importanti per il controllo dei movimenti saccadici, e in particolare per i loro aspetti più cognitivi. I *campi oculari supplementari*, situati in corrispondenza della parte più rostrale dell'area motrice supplementare, possiedono neuroni la cui attività è in rapporto con movimenti saccadici diretti verso singole parti del bersaglio visivo e non in una particolare direzione. Perciò, un neurone del campo oculare supplementare di sinistra, che generalmente scarica prima dell'inizio dei movimenti oculari diretti verso destra, scaricherà prima di un saccadico diretto verso sinistra se quel saccadico è diretto verso la parte destra del bersaglio visivo. La *regione dorsolaterale della corteccia prefrontale laterale* possiede neuroni che scaricano quando la scimmia compie un saccadico diretto verso una posizione memorizzata dello spazio che era stata precedentemente occupata da un bersaglio visivo. L'attività di questi neuroni comincia quando compare lo stimolo e continua per tutto l'intervallo di tempo durante il quale la scimmia deve ricordare la sede del bersaglio.

Siamo ora in grado di renderci conto degli effetti delle lesioni di queste aree sulla genesi dei saccadici. Nella Scimmia le lesioni del collicolo superiore determinano solo un'alterazione transitoria del sistema del movimento saccadico, in quanto rimane intatta la proiezione al tronco dell'encefalo che si origina dai campi oculari frontali. Analogamente, gli animali con lesioni corticali possono recuperare la funzionalità dei movimenti saccadici perché il collicolo superiore è intatto. Le lesioni che interessano sia i campi oculari frontali che il collicolo superiore fanno perdere permanentemente la capacità di compiere movimenti saccadici. L'effetto predominante di una lesione parietale è un deficit di natura attenzionale. Quando viene recuperato il deficit attenzionale, il sistema è in grado di funzionare normalmente perché i segnali provenienti dai campi oculari frontali sono sufficienti per sopprimere l'attività della substantia nigra e per stimolare il collicolo.

Le lesioni dei campi oculari frontali provocano deficit più specifici. Nella Scimmia le lesioni dei campi oculari frontali provocano una sindrome di negligenza transitoria e di paresi dello sguardo contralaterali, che scompaiono rapidamente. Questa paresi può essere messa in relazione con il fatto che, in assenza di segnali provenienti dai campi oculari frontali, manca un adeguato controllo della substantia nigra, che quindi non permette al collicolo superiore di generare alcun saccadico. Quando, infine, il sistema si adatta, il collicolo può rispondere ai segnali di origine parietale rimasti indenni. Dopo il recupero, gli animali non presentano alcun problema nell'eseguire saccadici in risposta ad istruzioni visive, ma incontrano notevoli difficoltà ad imparare a compiere saccadici in base a istruzioni mnemoniche. Le lesioni bilaterali sia dei campi oculari frontali che del collicolo superiore non danno origine a deficit specifici ma rendono le scimmie del tutto incapaci di eseguire qualsiasi movimento saccadico.

I pazienti portatori di lesioni della corteccia frontale hanno difficoltà nel sopprimere saccadici indesiderati verso gli stimoli cui debbono prestare attenzione. Questo deficit si può mettere in evidenza chiedendo a questi soggetti di non guardare uno stimolo che verrà proiettato. Quando lo stimolo compare, i soggetti debbono prestarvi attenzione senza dirigere gli occhi verso di esso, e debbono utilizzare le informazioni relative alla sua sede per calcolare il saccadico che intendono compiere. I pazienti con lesioni dei campi oculari frontali sono in grado di compiere movimenti saccadici normali verso bersagli visivi ma incontrano difficoltà nell'esecuzione di questo

 ISBN 88-408-1256-3

compito. Essi infatti non sono in grado di sopprimere il movimento saccadico diretto verso lo stimolo. Come abbiamo visto in precedenza, nella Scimmia i neuroni dell'area intraparietale laterale diventano attivi quando gli animali prestano attenzione ad uno stimolo visivo indipendentemente dal fatto che debbano compiere o meno un saccadico verso lo stimolo stesso. Quando mancano i campi oculari frontali, questo segnale attenzionale indifferenziato è l'unico segnale che arriva al collicolo superiore. Perciò l'incapacità di questi pazienti di sopprimere il movimento saccadico è spiegabile se si ammette che il collicolo superiore risponde ad un segnale parietale che genera attenzione verso lo stimolo, senza la concomitante presenza del controllo fronto-parietale, che in condizioni normali impedisce l'esecuzione di movimenti saccadici in risposta a segnali di origine parietale.

Il controllo dei saccadici può essere modificato con l'esperienza

È possibile eseguire ricerche di tipo quantitativo sui meccanismi di controllo nervoso del movimento perché la frequenza di scarica dei motoneuroni influenza in maniera prevedibile il movimento stesso. Per esempio, una certa frequenza di scarica di un motoneurone dell'abducente permette di prevedere gli effetti che essa avrà sulla posizione e sulla velocità di movimento dell'occhio. A volte, tuttavia, questa relazione può risultare modificata, come accade, per esempio, quando il muscolo diventa paretico a causa di un processo patologico. Il sistema nervoso centrale è in grado, entro certi limiti, di compensare gli effetti di queste modificazioni.

Nel caso del sistema saccadico, far girare gli occhi di un dato angolo può richiedere un segnale molto più intenso quando il movimento dev'essere eseguito da un muscolo in grado di sviluppare un basso livello di forza di quanto non ne richieda un muscolo che può sviluppare livelli di forza più elevati. Il *guadagno* è il rapporto fra il segnale di ingresso che arriva ad un sistema ed il segnale di uscita. Il guadagno del sistema saccadico può essere modulato dall'esperienza. L'adattamento ad una paralisi parziale viene conseguito mediante due meccanismi: (1) una variazione della durata dell'impulso e (2) una variazione dell'ampiezza del gradino rispetto all'ampiezza dell'impulso (v. Figura 39.9B).

I pazienti possono essere indotti ad usare un occhio i cui muscoli sono paretici qualora l'occhio i cui muscoli sono normali presenti gravi deficit visivi. Se l'occhio normale viene coperto con una benda, il guadagno del sistema aumenta e quindi l'occhio paretico è in grado di eseguire saccadici di ampiezza adeguata. Ciò provoca un'attivazione troppo intensa dell'occhio normale, che, di conseguenza, esegue movimenti più ampi che di norma ma, poiché l'occhio è bendato, nessuna informazione visiva può informare il sistema che i saccadici sono imprecisi. Poiché l'attività a raffica risulta troppo intensa rispetto all'attività a gradino, il segnale integrato diventa troppo piccolo e l'occhio tende a ritornare indietro (*deriva post-saccadica*).

Le lesioni del cervelletto impediscono entrambi i meccanismi di adattamento. Le lesioni della parte dorsale del verme cerebellare e dei nuclei del fastigio interferiscono solo con l'ampiezza dell'impulso, mentre le lesioni del flocculo solo con l'adeguamento dell'intensità del gradino saccadico all'intensità dell'impulso. Quindi, il flocculo assicura la corrispondenza impulso-gradino e la parte dorsale del verme ed i nuclei del fastigio assicurano che l'ampiezza dell'impulso sia adeguata.

Il movimento lento di inseguimento, il movimento di vergenza e la direzione dello sguardo sono controllati da sistemi diversi

Per l'esecuzione dei movimenti lenti di inseguimento è necessario l'intervento della corteccia cerebrale, del cervelletto e del ponte

La funzione del sistema del movimento lento di inseguimento è diversa da quella del sistema saccadico. Invece di portare il più rapidamente possibile gli occhi verso un punto dello spazio, questo sistema deve adeguare la velocità del movimento dell'occhio a quella di un bersaglio presente nello spazio visivo. Neuroni che segnalano la velocità dell'occhio per i movimenti lenti di inseguimento sono stati identificati a livello dei nuclei vestibolare mediale e preposito dell'ipoglosso. Questi neuroni proiettano al nucleo dell'abducente e ai nuclei oculomotori del mesencefalo (Figura 39.12) e ricevono proiezioni dal flocculo del cervelletto. Anche neuroni della formazione reticolare pontina paramediana ritrasmettono segnali per il movimento lento di inseguimento e ricevono informazioni dal verme del cervelletto. Sia i neuroni del verme che quelli del flocculo ritrasmettono segnali relativi alla velocità dell'occhio che sono correlati con i movimenti lenti di inseguimento. Queste regioni del cervelletto ricevono segnali dalla corteccia cerebrale ritrasmessi attraverso il nucleo pontino dorsolaterale. Le lesioni della regione dorsolaterale del ponte interferiscono con la capacità di eseguire movimenti lenti di inseguimento ipsilaterali.

Nella Scimmia il sistema del movimento lento di inseguimento riceve le principali afferenze corticali da due fonti. Una di queste è costituita dalle regioni del solco temporale superiore e dalle aree temporale media (TM) e temporale superiore mediale (TSM), che sono devolute all'analisi degli oggetti in movimento (Capitolo 28). L'altra nasce dai campi oculari frontali.

Sia a livello di TM che a livello di TSM sono stati identificati neuroni che calcolano la velocità dei bersagli visivi. Quando l'occhio si muove per adeguare la propria velocità a quella di un bersaglio in movimento, la velocità relativa dell'immagine del bersaglio sulla retina di-

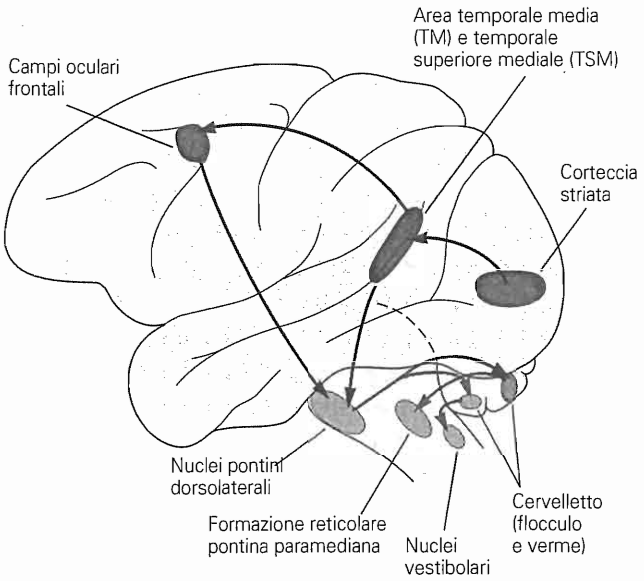


Figura 39.12 Circuito per il movimento lento di inseguimento della Scimmia. La corteccia cerebrale elabora le informazioni sul movimento degli oggetti che cadono all'interno del campo visivo e le invia ai motoneuroni attraverso la parte dorsolaterale del ponte, il verme ed il flocculo del cervelletto, i nuclei vestibolari e la formazione reticolare pontina paramediana. Il segnale per iniziare i movimenti lenti di inseguimento proviene, almeno in parte, dai campi oculari frontali. (Per concessione del Dott. R.J. Krausliz.)

minuisce. I neuroni di MT, che codificano il movimento dell'immagine sulla retina, cessano di scaricare quando la velocità di movimento dell'immagine retinica diminuisce, anche se il bersaglio continua a muoversi nello spazio. Invece i neuroni di TSM continuano a scaricare e rimangono attivi anche se il bersaglio scompare per un breve lasso di tempo. Questi neuroni mettono in azione un processo che somma le velocità del movimento dell'occhio e del bersaglio sulla retina per calcolare la velocità del bersaglio stesso nello spazio. Sia le lesioni di MT che quelle di TSM interferiscono con la capacità di rispondere a bersagli visivi in movimento in quelle parti del campo visivo rappresentate a livello dell'area lesa. Le lesioni di TSM provocano anche una diminuzione della velocità dei movimenti lenti di inseguimento verso il lato della lesione, indipendentemente dalla regione retinica in cui il bersaglio forma la propria immagine.

La corteccia temporale fornisce le informazioni sensoriali necessarie per guidare i movimenti di inseguimento ma non è in grado di provvedere alla loro esecuzione. La stimolazione elettrica di TM e TSM non determina l'inizio dei movimenti di inseguimento ma influisce sulla loro esecuzione, aumentando la velocità di quelli diretti ipsilateralmente e diminuendo quella dei movimenti diretti contralateralmente. I campi oculari frontali hanno probabilmente maggiore importanza per l'inizio dei movimenti di inseguimento. A livello di quest'area si trovano neuroni che scaricano in concomitanza con l'esecuzione di movimenti lenti di inseguimento ipsilaterali. La stimolazione elettrica dei campi oculari frontali provoca l'avvio di movimenti di inseguimento e le lesioni di quest'area causano una loro diminuzione ma non la loro eliminazione totale.

Nell'Uomo una lesione in un punto qualsiasi della via per i movimenti di inseguimento, sia a livello corticale e cerebellare che a livello delle aree del tronco dell'encefalo, interferisce con la capacità di eseguire movimenti lenti di inseguimento adeguati. I pazienti con lesioni di questo tipo seguono con gli occhi i bersagli in movimento mediante movimenti lenti di inseguimento la cui velocità è inferiore a quella del bersaglio ed associati a movimenti saccadici di piccola ampiezza. I pazienti con lesioni del tronco dell'encefalo e del cervelletto non sono in grado di seguire con lo sguardo bersagli che si muovono verso il lato della lesione. I pazienti con lesioni parietali presentano due tipi di deficit. Il primo è un deficit direzionale, simile a quello che presentano le scimmie con lesione di TSM. Infatti essi non sono in grado di seguire con lo sguardo bersagli che si muovono verso il lato della lesione. Il secondo è un deficit retinotopico che assomiglia a quello che presentano le scimmie con lesione di TM. Come si può osservare nella Figura 39.3, i soggetti normali possono generare movimenti lenti di inseguimento con velocità adeguate a quelle degli stimoli presentati nella parte periferica del campo visivo. La maggior parte di questi pazienti invece non è in grado di generare movimenti lenti di inseguimento verso stimoli presenti solo nell'emicampo visivo opposto a quello leso, indipendentemente dalla direzione del loro movimento.

Il movimento di vergenza è organizzato a livello del mesencefalo

Il movimento di vergenza viene eseguito dai muscoli retti orizzontali. Il movimento oculare necessario per poter guardare un oggetto posto in vicinanza dell'osservatore viene eseguito aumentando il tono dei retti mediali e diminuendo quello dei retti laterali. Il movimento oculare necessario per poter guardare un oggetto posto ad una distanza maggiore viene eseguito al contrario diminuendo il tono dei retti mediali ed aumentando il tono dei retti laterali. L'accomodazione e la vergenza vengono controllate da neuroni mesencefalici della regione del nucleo dell'oculomotore. I neuroni di questa regione scaricano quando vengono eseguiti movimenti di vergenza, di accomodazione o entrambi i tipi di movimenti.

La direzione dello sguardo viene modificata da movimenti del capo e degli occhi

Finora abbiamo esaminato come si muovono gli occhi quando il capo è immobile. Tuttavia, quando ci guardiamo attorno, il capo abitualmente si muove. La coordinazione dei movimenti del capo e degli occhi per dirigere la fovea verso un bersaglio viene detta *sguardo*. Poiché il capo possiede un'inerzia molto elevata, durante i *movi-*

 ISBN 88-408-1256-3

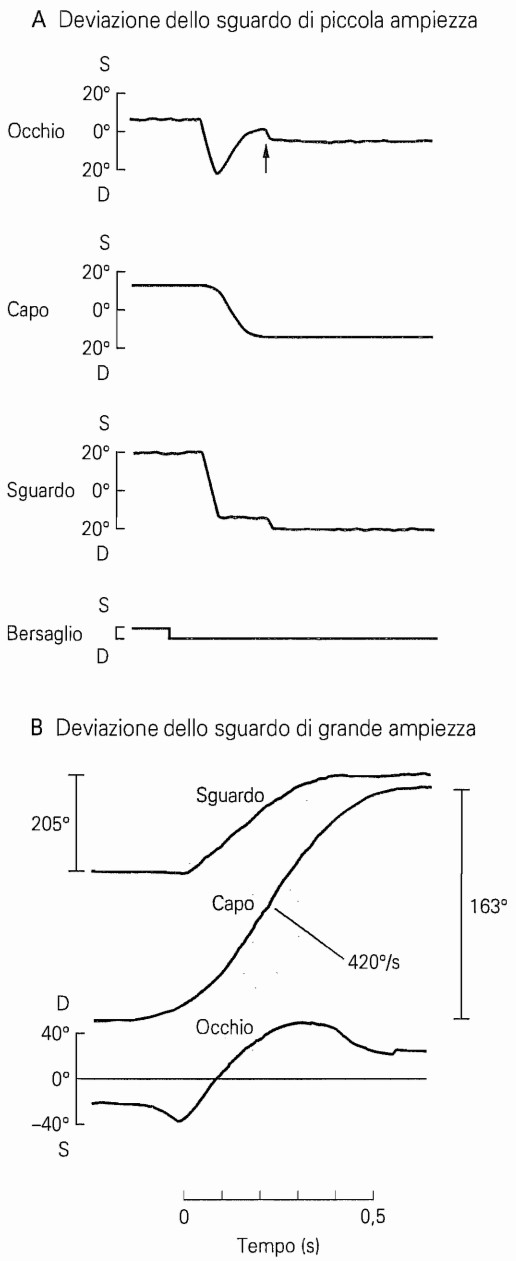


Figura 39.13 Quando si intende dirigere la fovea verso un oggetto mentre il capo si sta muovendo, occorre coordinare i movimenti del capo e degli occhi.
A. Nel caso di una piccola deviazione dello sguardo, l'occhio ed il capo si muovono in successione. L'occhio comincia a muoversi 300 ms dopo la comparsa del bersaglio. Il capo comincia a muoversi in corrispondenza della fine del movimento oculare. Successivamente, l'occhio ruota in direzione opposta, verso il centro dell'orbita, per compensare il movimento del capo. Il tracciato relativo allo sguardo è la somma dei movimenti dell'occhio e del capo e assomiglia ad un saccadico. (Da Zee, 1977.)
B. Nel caso di una grande deviazione dello sguardo, l'occhio ed il capo si muovono simultaneamente nella stessa direzione. In corrispondenza della fine del movimento dello sguardo l'occhio rimane fermo mentre il capo continua a muoversi. (Da Laurutis e Robinson, 1986.)

menti dello sguardo di piccola ampiezza la fovea raggiunge il bersaglio prima ancora che il capo cominci a muoversi. Perciò un movimento limitato dello sguardo è composto da un movimento saccadico, seguito da un movimento del capo cui segue un riflesso vestibolo-oculare compensatorio (Capitolo 40), che riporta indietro gli occhi, al centro dell'orbita, nella nuova posizione (Figura 39.13A). Nel caso di movimenti dello sguardo di ampiezza maggiore, gli occhi ed il capo si muovono simultaneamente nella stessa direzione (Figura 39.13B). Poiché il riflesso vestibolo-oculare generalmente fa ruotare gli occhi in direzione opposta a quella del movimento del capo, questo riflesso dev'essere temporaneamente soppresso perché gli occhi ed il capo possano muoversi simultaneamente.

La maggior parte dei centri che controllano i movimenti saccadici semplici controllano anche i movimenti dello sguardo. Per esempio, nella Scimmia la stimolazione elettrica del collicolo superiore evoca movimenti oculari saccadici quando il capo è fisso. Al contrario, se il capo si può muovere liberamente, la stimolazione provoca movimenti saccadici associati a movimenti del capo. I neuroni del collicolo superiore che ritrasmettono segnali concernenti i movimenti oculari proiettano anche ai neuroni della formazione reticolare che controllano i muscoli del collo e perciò sono presumibilmente in grado di indurre movimenti accoppiati del capo e degli occhi per portare la fovea verso un oggetto che suscita interesse.

Una visione d'insieme

Il sistema oculomotore costituisce, sia dal punto di vista clinico che da quello scientifico, un punto d'osservazione privilegiato per esaminare il sistema nervoso. I pazienti con deficit oculomotori presentano diplopia e questo sintomo è così allarmante che li spinge a ricorrere con urgenza al medico. Un medico che abbia una profonda conoscenza del sistema oculomotore è in grado di descrivere e diagnosticare la maggior parte dei deficit oculomotori direttamente al letto del paziente e può determinare la sede della lesione basandosi sulle nozioni della neuroanatomia e della neurofisiologia dei movimenti oculari. La maggior parte delle nostre concezioni sui processi nervosi è derivata dalle nostre conoscenze sul sistema oculomotore, che può essere considerato come un microcosmo del comportamento dell'Uomo.

Il sistema oculomotore è il più semplice dei sistemi preposti al controllo motorio, in quanto richiede la coordinazione di appena 12 muscoli che agiscono sugli occhi. Nell'Uomo e nei primati lo scopo principale del sistema oculomotore è quello di controllare la posizione della fovea, che è la regione più sensibile della retina. L'occhio è controllato da sei sistemi distinti. La *fissazione* mantiene la fovea stazionaria su un bersaglio; il *movimento saccadico* fa muovere la fovea da un oggetto che suscita interesse ad un altro; il *movimento lento di inseguimento* mantiene la fovea su un bersaglio in movimento; i *movimenti vestibolari* e *optocinetici* mantengono la fovea su un bersaglio disposto nello spazio quando il capo si muove; e i *movimenti di vergenza* modificano l'angolazione di ciascun occhio per mantenere a fuoco in punti corrispondenti delle due retine le immagini di oggetti posti ad una certa distanza dall'osservatore. Anche i movimenti del capo contribui-

scono a portare la fovea su un bersaglio disposto nello spazio visivo. I movimenti accoppiati degli occhi e del capo vengono detti movimenti dello sguardo.

La corteccia cerebrale sceglie come bersagli dei movimenti oculari gli oggetti che risvegliano l'interesse del soggetto. I segnali corticali vengono ritrasmessi ai circuiti motori del tronco dell'encefalo attraverso il collicolo superiore. I segnali corticali e collicolari non specificano il contributo di ciascun muscolo al movimento. Al contrario, la programmazione motoria dei movimenti oculari viene fatta dal tronco dell'encefalo, che traduce i segnali provenienti dai centri superiori in segnali appropriati per ciascun muscolo.

Il segnale nervoso inviato a ciascun muscolo presenta due componenti, una relativa alla posizione dell'occhio e l'altra alla sua velocità. I segnali inerenti la posizione e la velocità vengono generati da sistemi diversi, che convergono sui motoneuroni. I movimenti orizzontali e verticali vengono specificati in maniera indipendente; i movimenti verticali sono generati a livello della formazione reticolare del mesencefalo e quelli orizzontali a livello della formazione reticolare del ponte.

Interneuroni inibitori impediscono l'esecuzione di movimenti oculari indesiderati. I neuroni *omnipause* della formazione reticolare del ponte impediscono ai neuroni eccitatori del tronco dell'encefalo di attivare i motoneuroni. I neuroni di fissazione della parte rostrale del collicolo superiore inibiscono i neuroni collicolari in rapporto con il movimento mentre eccitano i neuroni *omnipause* del ponte. Gli interneuroni inibitori della substantia nigra inibiscono infine i neuroni collicolari in rapporto con il movimento ed impediscono loro di scaricare tranne che durante l'esecuzione dei movimenti saccadici.

Michael E. Goldberg

LETTURE SCELTE

Becker W. 1989. Metrics. In: RH Wurtz, ME Goldberg (eds). *The Neurobiology of Saccadic Eye Movements*. Vol. 3, *Reviews of Oculomotor Research*. Amsterdam: Elsevier.

Colby CL, Duhamel J-R, Goldberg ME. 1995. Oculocentric spatial representation in parietal cortex. Cerebr Cortex 5:470–481.

Hepp K, Henn V, Vilis T, Cohen B. 1989. Brainstem regions related to saccade generation. In: RH Wurtz, ME Goldberg (eds). *The Neurobiology of Saccadic Eye Movements*. Vol. 3, *Reviews of Oculomotor Research*, pp. 105–212. Amsterdam: Elsevier.

Hikosaka O, Wurtz RH. 1989. The basal ganglia. In: RH Wurtz, ME Goldberg (eds). *The Neurobiology of Saccadic Eye Movements*. Vol. 3, *Reviews of Oculomotor Research*, pp. 257–284. Amsterdam: Elsevier.

Leigh RJ, Zee DS. 1999. *The Neurology of Eye Movements*, 3rd ed. Philadelphia: FA Davis.

Schall JD. 1995. Neural basis of saccade target selection. Rev Neurosci 6:63–85.

Sparks DL, Mays LE. 1990. Signal transformations required for the generation of saccadic eye movements. Annu Rev Neurosci 13:309–336.

Wurtz RH, Komatsu H, Dürsteler MR, Yamasaki DSG. 1990. Motion to movement: cerebral cortical visual processing for pursuit eye movements. In: G Edelman, WE Gall, WM Cowan (eds). *Signal and Sense: Local and Global Order in Perceptual Maps*, pp. 233–260. New York: Wiley.

Yarbus AL. 1967. In: (ed). *Eye Movements and Vision*. New York: Plenum.

BIBLIOGRAFIA

Andersen RA, Asanuma C, Essick G, Siegel RM. 1990. Corticocortical connections of anatomically and physiologically defined subdivisions within the inferior parietal lobule. J Comp Neurol 296:65–113.

Baker R, Highstein SM. 1975. Physiological identification of interneurons and motoneurons in the abducens nucleus. Brain Res 91:292–298.

Bruce CJ, Goldberg ME. 1985. Primate frontal eye fields. I. Single neurons discharging before saccades. J Neurophysiol 53:603–635.

Bruce CJ, Goldberg ME, Stanton GB, Bushnell MC. 1985. Primate frontal eye fields. II. Physiological and anatomical correlates of electrically evoked eye movements. J Neurophysiol 54:714–734.

Bushnell MC, Goldberg ME, Robinson DL. 1981. Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex. I. Modulation in posterior parietal cortex related to selective visual attention. J Neurophysiol 46:755–772.

Büttner-Ennever JA, Büttner U, Cohen B, Baumgartner G. 1982. Vertical gaze paralysis and the rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus. Brain 105:125–149.

Büttner-Ennever JA, Cohen B, Pause M, Fries W. 1988. Raphe nucleus of the pons containing omnipause neurons of the oculomotor system in the monkey, and its homologue in man. J Comp Neurol 267:307–321.

Cohen B, Henn V. 1972. Unit activity in the pontine reticular formation associated with eye movements. Brain Res 46:403–410.

Colby CL, Duhamel J-R, Goldberg ME. 1996. Visual, presaccadic and cognitive activation of single neurons in monkey lateral intraparietal area. J Neurophysiol 76:2841–2852.

Cumming BG, Judge SJ. 1986. Disparity-induced and blur-induced convergence eye movement and accommodation in the monkey. J Neurophysiol 55:896–914.

Deng S-Y, Goldberg ME, Segraves MA, Ungerleider LG, Mishkin M. 1986. The effect of unilateral ablation of the frontal eye fields on saccadic performance in the monkey. In: E Keller, DS Zee (eds). *Adaptive Processes in the Visual and Oculomotor Systems*, pp. 201–208. Oxford: Pergamon.

Duhamel J-R, Colby CL, Goldberg ME. 1992. The updating of the representation of visual space in parietal cortex by intended eye movements. Science 255:90–92.

Dürsteler MR, Wurtz RH, Newsome WT. 1987. Directional pursuit deficits following lesions of the foveal representation within the superior temporal sulcus of the macaque monkey. J Neurophysiol 57:1262–1287.

Evarts EV. 1966. Methods for recording activity of individual neurons in moving animals. In: RF Rushmer (ed). *Methods in Medical Research*, pp. 241–250. Chicago: Year Book.

Fuchs AF, Luschei ES. 1970. Firing patterns of abducens neurons of alert monkeys in relationship to horizontal eye movement. J Neurophysiol 33:382–392.

Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS. 1993. Dorsolateral prefrontal lesions and oculomotor delayed-response performance: evidence for mnemonic "scotomas." J Neurosci 13:1479–1497.

Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS. 1989. Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. J Neurophysiol 61:331–349.

Goldberg ME, Bushnell MC. 1981. Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex. II. Modulation in frontal eye fields specifically related to saccades. J Neurophysiol 46:773–787.

Goldberg ME, Wurtz RH. 1972a. Activity of superior colliculus in behaving monkey. I. Visual receptive fields of single neurons. J Neurophysiol 35:542–559.

Goldberg ME, Wurtz RH. 1972b. Activity of superior colliculus in behaving monkeys. II. Effect of attention on neuronal responses. J Neurophysiol 35:560–574.

Gottlieb JP, MacAvoy MG, Bruce CJ. 1994. Neural responses related to smooth-pursuit eye movements and their correspondence with electrically elicited smooth eye movements in the primate frontal eye field. J Neurophysiol 74:1634–1653.

Hecaen J, Ajuriguerra JD. 1954. Balint's syndrome (psychic paralysis of visual fixation). Brain 77:373.

Henn V, Hepp K, Büttner-Ennever JA. 1984. The primate oculomotor system. II. Premotor system. Hum Neurobiol 1:87–95.

Henn V, Lang W, Hepp K, Resine H. 1984. Experimental gaze palsies in monkeys and their relation to human pathology. Brain 107:619–636.

Highstein SM, Baker R. 1978. Excitatory termination of abducens internuclear neurons on medial rectus motoneurons: relationship to syndrome of internuclear ophthalmoplegia. J Neurophysiol 41:1647–1661.

Hikosaka O, Sakamoto M, Usui S. 1989. Functional properties of monkey caudate neurons. I. Activities related to saccadic eye movements. J Neurophysiol 61:780–798.

Horn AK, Büttner-Ennever JA, PW, Reichenberger I. 1994. Neurotransmitter profile of saccadic omnipause neurons in nucleus raphe interpositus. J Neurosci 4:2032–2046.

Judge SJ, Cumming BG. 1986. Neurons in the monkey midbrain with activity related to vergence eye movement and accommodation. J Neurophysiol 55:915–930.

Kanaseki T, Sprague JM. 1974. Anatomical organization of pretectal and tectal laminae in the cat. J Comp Neurol 158:319–337.

Keller EL. 1974. Participation of medial pontine reticular formation in eye movement generation in monkey. J Neurophysiol 37:316–332.

Komatsu H, Wurtz RH. 1989. Modulation of pursuit eye movements by stimulation of cortical areas MT and MST. J Neurophysiol 62:31–47.

Laurutis VP, Robinson DA. 1986. The vestibular reflex during human saccadic eye movements. J Physiol (Lond) 373:209–233.

Lee C, Rohrer WH, Sparks DL. 1988. Population coding of saccadic eye movements by neurons in the superior colliculus. Nature 332:357–360.

Luschei ES, Fuchs AF. 1972. Activity of brain stem neurons during eye movements of alert monkeys. J Neurophysiol 35:445–461.

Lynch JC, Graybiel AM, Lobeck LJ. 1985. The differential projection of two cytoarchitectonic subregions of the inferior parietal lobule of macaque upon the deep layers of the superior colliculus. J Comp Neurol 235:241–254.

Lynch JC, McLaren JW. 1989. Deficits of visual attention and saccadic eye movements after lesions of parieto-occipital cortex in monkeys. J Neurophysiol 61:74–90.

Lynch JC, Mountcastle VB, Talbot WH, Yin TCT. 1977. Parietal lobe mechanisms for directed visual attention. J Neurophysiol 40:362–389.

May JG, Keller EL, Suzuki DA. 1988. Smooth-pursuit eye movement deficits with chemical lesions in the dorsolateral pontine nucleus of the monkey. J Neurophysiol 59:952–977.

McFarland JL, Fuchs AF. 1992. Discharge patterns in nucleus prepositus hypoglossi and adjacent medial vestibular nucleus during horizontal eye movement in behaving macaques. J Neurophysiol 68:319–332.

Morrow MJ, Sharpe JA. 1993. Retinotopic and directional deficits of smooth pursuit initiation after posterior cerebral hemispheric lesions. J Neurol 43:595–603.

Munoz DP, Wurtz RH. 1993a. Fixation cells in monkey superior colliculus. I. Characteristics of cell discharge. J Neurophysiol 70:559–575.

Munoz DP, Wurtz RH. 1993b. Fixation cells in monkey superior colliculus. II. Reversible activation and deactivation. J Neurophysiol 70:576–589.

Mustari MJ, Fuchs AF, Wallman J. 1988. Response properties of dorsolateral pontine units during smooth pursuit in the rhesus macaque. J Neurophysiol 60:664–686.

Newsome WT, Wurtz RH, Dürsteler MR, Mikami A. 1985. Deficits in visual motion processing following ibotenic acid lesions of the middle temporal visual area of the macaque monkey. J Neurosci 5:825–840.

Newsome WT, Wurtz RH, Komatsu H. 1988. Relation of cortical areas MT and MST to pursuit eye movements. II. Differentiation of retinal from extraretinal inputs. J Neurophysiol 60:604–620.

Olson CR, Gettner SN. 1995. Object-centered direction selectivity in the macaque supplementary eye field. Science 269:985–988.

Raybourn MS, Keller EL. 1977. Colliculo-reticular organization in primate oculomotor system. J Neurophysiol 269:985–988.

Robinson DA. 1975. Oculomotor control signals. In: G Lennerstrand, P Bach-y-Rita. *Basic Mechanisms of Ocular Motility and Their Clinical Implications*, pp. 337–374. Oxford: Pergamon.

Robinson DA. 1970. Oculomotor unit behavior in the monkey. J Neurophysiol 33:393–404.

Schiller PH, Koerner F. 1971. Discharge characteristics of single units in superior colliculus of the alert rhesus monkey. J Neurophysiol 34:920–936.

Schiller PH, True SD, Conway JL. 1980. Deficits in eye movements following frontal eye field and superior colliculus ablations. J Neurophysiol 44:1175–1189.

Segraves MA, Goldberg ME. 1987. Functional properties of corticotectal neurons in the monkey's frontal eye field. J Neurophysiol 58:1387–1419.

Suzuki DA, Keller EL. 1984. Visual signals in the dorsolateral pontine nucleus of the alert monkey: their relationship to smooth-pursuit eye movements. Exp Brain Res 53:473–478.

Suzuki DA, May J, Keller EL. 1984. Smooth-pursuit eye movement deficits with pharmacological lesions in monkey dorsolateral pontine nucleus. Soc Neurosci Abst 10:58.

Tyler HR. 1968. Abnormalities of perception with defective eye movements (Balint's syndrome). Cortex 4:154–171.

von Noorden GK. 1980. *Burian-Von Noorden's Binocular Vision and Ocular Motility*. St. Louis: Mosby.

Wurtz RH, Goldberg ME. 1972. Activity of superior colliculus in behaving monkey. III. Cells discharging before eye movements. J Neurophysiol 35:575–586.

Zee DS. 1977. Disorders of eye-head coordination. In: BA Brooks, FJ Bajandas. *Eye Movements*, pp. 9–39. New York: Plenum.

40 Il sistema vestibolare

- **Il labirinto vestibolare contiene cinque organi recettoriali**
  - Le cellule ciliate trasducono stimoli meccanici in potenziali di recettore
  - Il nervo vestibolare trasmette le informazioni sensoriali provenienti dagli organi vestibolari
  - L'utricolo ed il sacculo rilevano accelerazioni lineari
  - I canali semicircolari rilevano accelerazioni angolari
  - La maggior parte dei movimenti agisce da stimolo complesso per i recettori vestibolari
  - La sindrome di Menière interessa il labirinto vestibolare
- **I riflessi vestibolari stabilizzano gli occhi ed il corpo quando si muove il capo**
  - I riflessi vestibolo-oculari compensano i movimenti del capo
  - Il nistagmo vestibolare riposiziona gli occhi durante rotazioni prolungate del capo
  - I riflessi otolitici compensano il movimento lineare e le deviazioni del capo rispetto alla direzione della gravità
  - Il sistema optocinetico completa ed integra i riflessi vestibolo-oculari
  - I riflessi vestibolospinali sono importanti per il mantenimento della postura eretta
- **Le formazioni del sistema nervoso centrale con le quali è connesso l'apparato vestibolare integrano segnali vestibolari, visivi e motori**
  - Il nervo vestibolare fornisce ai nuclei vestibolari informazioni sulla velocità del capo
  - Formazioni sottocorticali e corticali forniscono un contributo al riflesso optocinetico
  - Le proiezioni vestibolari alla corteccia cerebrale permettono la percezione della rotazione e dell'orientamento verticale del corpo
- **Una visione d'insieme**

Gli aerei ed i sottomarini navigano nelle tre dimensioni dello spazio utilizzando sofisticati sistemi di guida che registrano ogni accelerazione ed ogni rotazione. Giroscopi al laser e computer hanno permesso di raggiungere, alle apparecchiature usate per la navigazione, un grado di precisione che non ha precedenti. Pur tuttavia i principi che stanno alla base della guida inerziale sono molto antichi, come attestano i vertebrati, che hanno usato sistemi analoghi per 500 milioni di anni, e gli invertebrati, che li hanno usati per un arco temporale ancora più lungo.

Il sistema vestibolare è congegnato in modo tale da fornire una risposta a due interrogativi di importanza basilare per la vita dell'Uomo: "qual è la direzione verso l'alto?" e "dove sto andando?" Esso risponde a queste domande misurando le accelerazioni lineare ed angolare del capo mediante un complesso di cinque organi di senso che si trovano nell'orecchio interno (labirinto membranoso o vestibolare). L'accelerazione del capo deflette i fascetti di ciglia delle cellule ciliate del labirinto vestibolare. La deflessione delle ciglia provoca una modificazione del potenziale di membrana di queste cellule, che liberano un neurotrasmettitore che, a sua volta, modifica la frequenza di scarica dei neuroni vestibolari che le innervano. A loro volta, i neuroni vestibolari ritrasmettono le informazioni sulla velocità e sull'accelerazione del capo ai nuclei vestibolari del tronco dell'encefalo. Queste informazioni contribuiscono al mantenimento dell'equilibrio ed influenzano la percezione dello spazio. In questo capitolo analizzeremo in che modo le cellule ciliate dell'apparato vestibolare generino i segnali primari relativi all'accelerazione del capo ed i meccanismi attraverso i quali questi segnali vengono integrati.

Il sistema vestibolare nasce dai segnali provenienti dai recettori labirintici che raggiungono i nuclei vestibolari, che sono fra i più importanti del tronco dell'encefalo. Come vedremo nel prossimo capitolo, componenti diverse del sistema vestibolare sono coinvolte in diversi tipi di riflessi posturali, quali quelli che assicurano la postura eretta bipede tipica dell'Uomo. Infine, attraverso vie passanti per i nuclei oculomotori ed il cervelletto, il sistema vestibolare controlla i movimenti oculari riflessi che stabilizzano le immagini retiniche quando il capo ed il corpo si muovono.

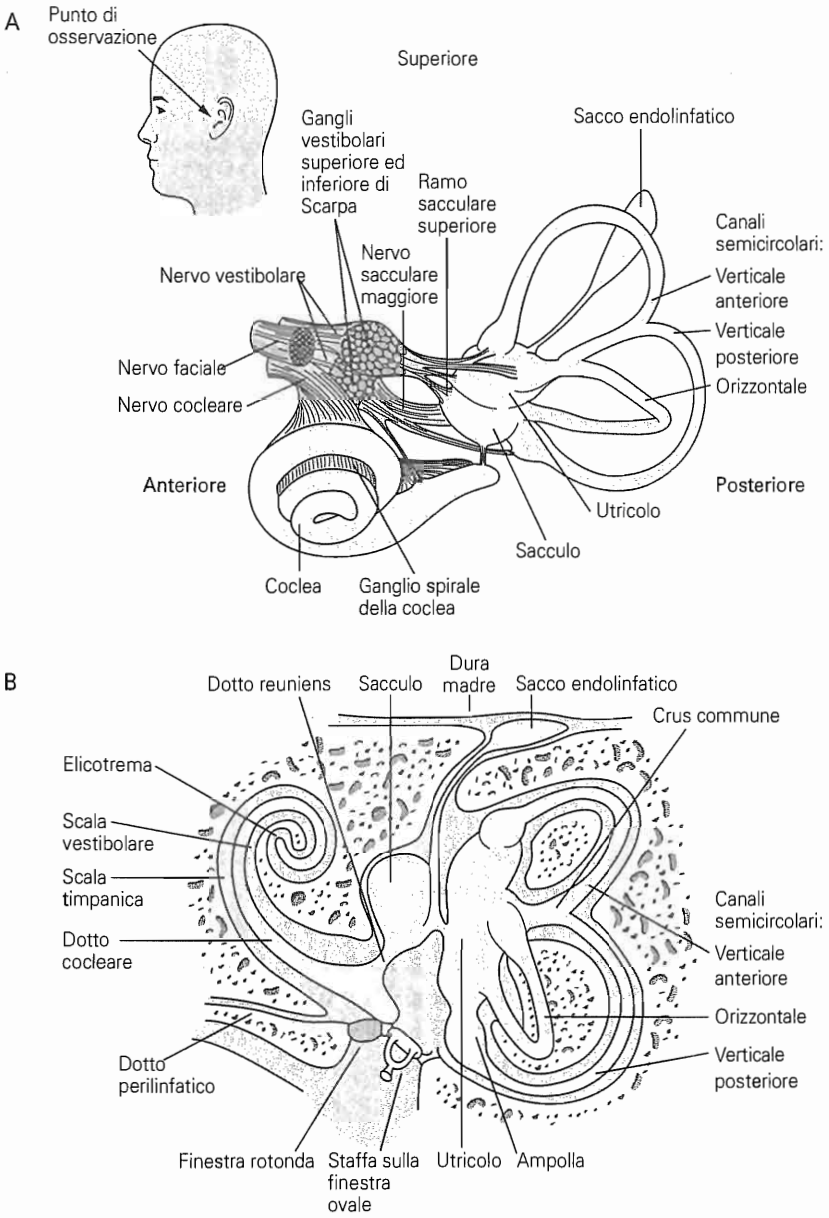


Figura 40.1 Il labirinto vestibolare.
A. Disposizione anatomica delle suddivisioni vestibolare e cocleare dell'orecchio interno e loro posizione rispetto al capo.
B. L'orecchio interno consta del labirinto osseo e di quello membranoso. Il labirinto osseo è situato nella rocca petrosa dell'osso temporale. Al suo interno è contenuto il labirinto membranoso, che racchiude gli organi dell'udito (la coclea) e dell'equilibrio (l'utricolo, il sacculo e i canali semicircolari). Lo spazio fra il labirinto osseo e quello membranoso contiene perilinfa, mentre il labirinto membranoso contiene al suo interno endolinfa. Le cellule ciliate dell'utricolo, del sacculo e delle ampolle dei canali semicircolari rispondono al movimento del capo. (Modificata, da Iurato, 1967.)

Il labirinto vestibolare contiene cinque organi recettoriali

Le cellule ciliate trasducono stimoli meccanici in potenziali di recettore

I due labirinti vestibolari sono strutture bilaterali e simmetriche situate a livello dell'orecchio interno (Figura 40.1). Ogni labirinto vestibolare contiene cinque organi recettoriali che, in associazione con quelli dell'orecchio contralaterale, sono in grado di misurare l'accelerazione lineare e l'accelerazione angolare lungo qualsiasi asse di orientamento. Le accelerazioni lineari, comprese quelle prodotte dalla gravità e quelle generate dal movimento del corpo vengono rilevate dall'*utricolo* e dal *sacculo*. Le accelerazioni angolari prodotte dalla rotazione del capo o del corpo vengono rilevate dai canali semicircolari. Gli organi recettoriali si trovano all'interno di uno strato di tessuto connettivo che forma il cosiddetto *labirinto membranoso*; quest'ultimo è a sua volta rivestito da una lamina ossea, o *labirinto osseo*, che lo separa dall'osso poroso del cranio.

Anche se, come denota il suo nome, il labirinto ha una struttura molto complessa, l'organizzazione di base dei cinque organi recettoriali presenti al suo interno è relativamente semplice. Coerentemente con la sua derivazione dalla superficie dell'ectoderma embrionale, ciascun organo è rivestito da una lamina continua di cellule epiteliali. Alcune cellule epiteliali producono, mediante l'azione di pompe ioniche, un particolare liquido extracellulare, l'*endolinfa*, che bagna la superficie apicale delle cellule epiteliali di rivestimento. Al pari dell'endolinfa dell'apparato cocleare, questo liquido è ricco di K^+, mentre è relativamente povero di Na^+ e Ca^{2+}. Un complesso giunzionale che circonda l'apice di ciascuna cellula ed è formato da una serie di giunzioni strette fa sì che l'endolinfa resti separata dalla *perilinfa*, che circonda il labirinto membranoso e bagna la superficie basolaterale delle cellule epiteliali.

Nel corso del suo sviluppo il labirinto si trasforma da un semplice sacco ad un complesso di organi intercon-

 ISBN 88-408-1256-3

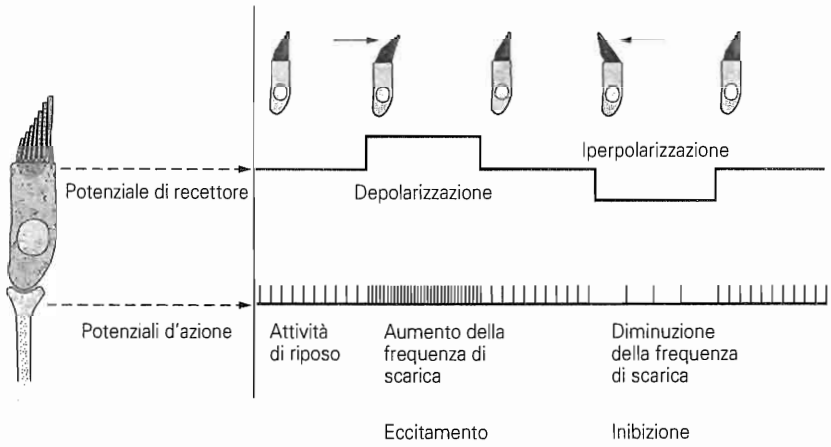


Figura 40.2 Le cellule ciliate del labirinto vestibolare trasducono gli stimoli meccanici in segnali nervosi. In corrispondenza della superficie apicale di ogni cellula ciliata si trova un fascetto di ciglia composto da un singolo chinociglio e da un gruppo di stereociglia la cui lunghezza diminuisce mano a mano che ci si allontana dal chinociglio. Il potenziale di membrana della cellula recettoriale dipende dalla direzione secondo la quale vengono inclinate le ciglia. L'inclinazione verso il chinociglio provoca depolarizzazione della cellula ciliata ed aumento della frequenza di scarica della fibra afferente. L'inclinazione in direzione opposta al chinociglio provoca iperpolarizzazione della cellula ciliata e diminuzione della frequenza di scarica della fibra afferente. (Modificata, da Flock, 1965).

nessi fra di loro. Tuttavia, il suo piano organizzativo di base rimane invariato: ciascun organo si sviluppa come una estroflessione rivestita da epitelio che si origina da una cavità cistica primitiva, per cui nell'adulto lo spazio endolinfatico di ciascun organo rimane in comunicazione con quello degli altri organi. Lo spazio endolinfatico del labirinto vestibolare è connesso anche con la scala media della coclea attraverso il dotto reuniens.

Nel contesto delle cellule epiteliali del labirinto membranoso si distinguono cinque aggregati di cellule ciliate, uno per ogni organo recettoriale. Al pari delle cellule ciliate della coclea che mediano l'udito, le cellule ciliate del labirinto vestibolare possiedono un fascetto di ciglia che è implicato nella trasduzione degli stimoli meccanici in potenziali di recettore. Anche per le cellule ciliate del labirinto membranoso valgono i principi generali della trasduzione meccano-elettrica operata dalle cellule ciliate (Capitolo 31). La deflessione del fascetto di ciglia verso il chinociglio provoca la depolarizzazione della cellula ciliata, che, a sua volta, determina un aumento della liberazione di neurotrasmettitore a livello sinaptico. La deflessione in direzione opposta provoca l'iperpolarizzatione della cellula ciliata, con conseguente riduzione della liberazione di neurotrasmettitore (Figura 40.2).

Il nervo vestibolare trasmette le informazioni sensoriali provenienti dagli organi vestibolari

Le cellule ciliate del labirinto vestibolare inviano i loro segnali ai nuclei vestibolari del tronco dell'encefalo attraverso 20.000 fibre mieliniche, che formano la componente vestibolare dell'ottavo nervo cranico. I corpi cellulari dei neuroni vestibolari si trovano nel *ganglio vestibolare*, che forma una protuberanza del nervo vestibolare a livello del meato acustico interno (Figura 40.1). La maggior parte delle fibre afferenti scarica sia tonicamente che fasicamente; alcune cellule scaricano ininterrottamente, mentre altre si adattano durante le stimolazioni che si protraggono nel tempo. In tal modo, le fibre afferenti vestibolari sono in grado di fornire informazioni sia sugli stimoli di lunga durata, quale l'accelerazione di gravità, che sulle brusche variazioni di accelerazione del corpo. È probabile che la diminuzione della frequenza di scarica delle fibre afferenti vestibolari che si verifica nelle stimolazioni prolungate derivi da meccanismi di adattamento che operano a livelli diversi e che comprendono sia la trasduzione meccano-elettrica delle cellule ciliate che l'accomodazione delle fibre nervose.

Al pari della maggior parte delle altre cellule ciliate, quelle del sistema vestibolare dell'Uomo ricevono proiezioni efferenti dal tronco dell'encefalo. Sebbene le azioni esercitate da queste proiezioni non siano state ancora studiate in maniera approfondita mediante registrazioni dirette dell'attività delle cellule ciliate, la stimolazione delle fibre efferenti a livello del tronco dell'encefalo produce notevoli variazioni di sensibilità delle fibre afferenti che provengono dalle cellule recettrici. Infatti, è stato osservato che la loro stimolazione diminuisce l'eccitabilità di alcune cellule ciliate, come se queste fibre dessero origine a potenziali postsinaptici inibitori a livello delle cellule ciliate stesse. Tuttavia, in altre cellule ciliate l'attivazione delle fibre efferenti provoca invece un aumento di eccitabilità attraverso un meccanismo che non è stato ancora chiarito.

Poiché, come abbiamo visto nel Capitolo 31, le cellule ciliate sono essenzialmente dei misuratori di tensione, la chiave per poter capire come operi ciascun organo vestibolare risiede nella comprensione di come agiscono gli stimoli meccanici a livello delle cellule ciliate. Proprietà meccaniche diverse stanno alla base della diversa sensibilità dell'utricolo e del sacculo, da una parte, e dei tre canali semicircolari, dall'altra.

L'utricolo ed il sacculo rilevano accelerazioni lineari

Gli organi più semplici del labirinto sono l'*utricolo* e il *sacculo*, ciascuno dei quali ha la forma di un sacco ovoidale il cui asse maggiore è di circa 3 mm. Il contingente delle cellule ciliate di ciascuna di queste formazioni è localizzato in uno strato di forma approssimativamente ellittica che viene denominato *macula*. Nell'Uomo l'utricolo contiene circa 30.000 cellule ciliate, mentre il sacculo ne contiene circa 16.000.

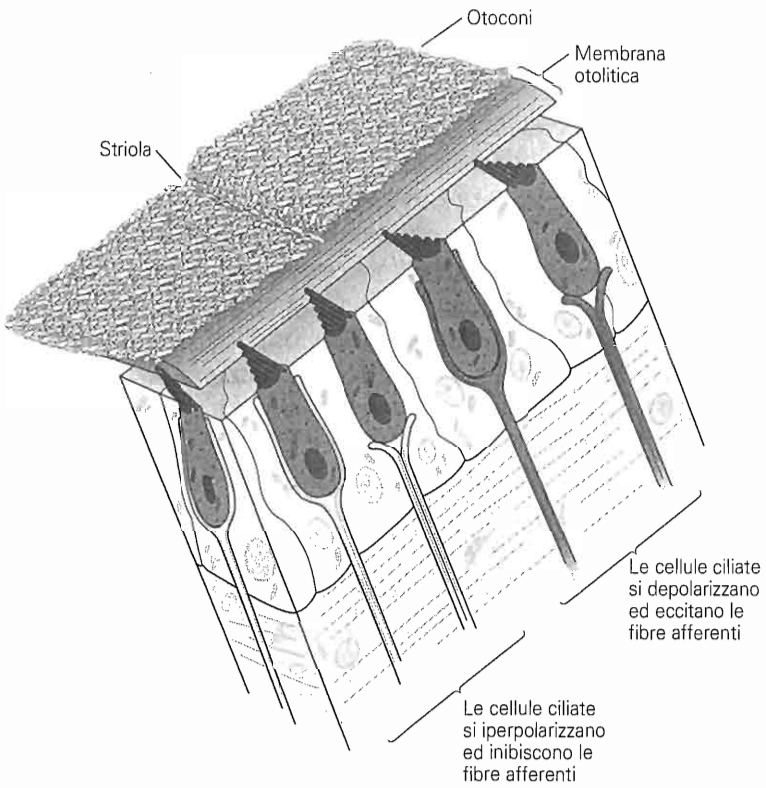


Figura 40.3 L'utricolo ha un'organizzazione strutturale che permette di rilevare l'inclinazione del capo. Le cellule ciliate dell'epitelio dell'utricolo possiedono, in corrispondenza della loro superficie apicale, fascetti di ciglia che sono inglobati nella membrana otolitica, costituita da materiale gelatinoso all'interno del quale si trovano cristalli di carbonato di calcio (otoconi). I fascetti di ciglia sono polarizzati anche se non tutte le cellule sono orientate nella stessa direzione. La risposta delle cellule ciliate dell'utricolo all'inclinazione del capo dipende dalla direzione verso la quale la forza gravitazionale degli otoliti piega le ciglia. Quando il capo viene inclinato in direzione dell'asse di polarità di una cellula, questa si depolarizza ed eccita la fibra afferente. Quando il capo viene inclinato in direzione opposta, la cellula si iperpolarizza ed inibisce la fibra afferente (v. Figura 40.2). (Modificata, da Iurato, 1967.)

Il fascetto di ciglia che si trova in corrispondenza della superficie apicale di ciascuna cellula ciliata si protende nello spazio endolinfatico dell'utricolo o del sacculo, a livello del quale la parte superiore del fascetto di ciglia si attacca ad una lamina gelatinosa, la *membrana otolitica*, che ricopre tutta la parte sensitiva della macula (Figura 40.3). All'interno della membrana otolitica ed in corrispondenza della sua superficie si trovano piccoli granelli solidi, gli *otoconi*, che sono costituiti da carbonato di calcio sotto forma del minerale calcite. All'interno dell'utricolo e del sacculo sono contenuti milioni di otoconi, ciascuno dei quali ha generalmente un diametro di 0,5-10 µm. Per la presenza degli otoconi l'utricolo ed il sacculo sono stati denominati *organi otolitici*.

Quando il capo viene sottoposto ad un'accelerazione lineare, si muove anche il labirinto membranoso perché è ancorato al cranio. Tuttavia, la massa che contiene gli otoconi è libera di spostarsi all'interno dell'organo recettoriale. Per la sua inerzia questa massa si muove con ritardo rispetto al capo. Il movimento degli otoconi viene trasmesso alla membrana otolitica, che ha consistenza gelatinosa e quindi si sposta rispetto all'epitelio sottostante. A sua volta, questo movimento flette i fascetti di ciglia che mettono in connessione la membrana otolitica con la macula e perciò provoca una risposta elettrica da parte delle cellule ciliate.

Sebbene l'accelerazione lineare possa raggiungere livelli molto diversi e possa essere diretta in ogni direzione, gli organi otolitici sono disposti in modo tale da fornire al sistema nervoso segnali caratteristici per qualsiasi accelerazione, purché essa si mantenga all'interno di una gamma fisiologica. Quando il capo è in posizione normale, la macula di entrambi gli utricoli è pressoché orizzontale. Perciò qualsiasi accelerazione che agisce sul piano orizzontale, purché raggiunga un certo valore, flette almeno alcuni fascetti di ciglia. Una qualsiasi accelerazione orizzontale depolarizza in misura massimale un gruppo di cellule ciliate e ne inibisce in misura massimale il gruppo complementare perché le varie cellule ciliate sono orientate in modo tale che i loro assi di massima sensibilità meccanica (Capitolo 31) si distribuiscano in tutte le direzioni possibili (Figura 40.4). Anche altre cellule ciliate, i cui assi di massima sensibilità formano angoli diversi con la direzione dell'accelerazione, vengono eccitate od inibite a seconda del loro orientamento. Pertanto le fibre nervose afferenti che provengono da ciascun utricolo forniscono una rappresentazione fedele e addirittura ridondante della misura e dell'orientamento dell'accelerazione nel piano orizzontale. Poiché l'utricolo è un organo bilaterale, il cervello riceve informazioni aggiuntive dal labirinto contralaterale.

Le proprietà funzionali del sacculo sono simili a quelle dell'utricolo. Le cellule ciliate sono orientate in tutte le direzioni possibili all'interno del piano in cui si trova la macula, che, a differenza di quella dell'utricolo, è orientata verticalmente in un piano quasi parasagittale. Perciò il sacculo è particolarmente sensibile alle accelerazioni verticali, delle quali l'accelerazione di gravità è la più comune e la più importante. Alcune cellule ciliate del sacculo rispondono anche ad accelerazioni sul piano orizzontale. Il sacculo è particolarmente sensibile al movimento lungo l'asse antero-posteriore.

I canali semicircolari rilevano accelerazioni angolari

Ogniqualvolta un oggetto modifica la propria velocità di rotazione attorno ad un asse, viene generata un'*accelera-*

 ISBN 88-408-1256-3

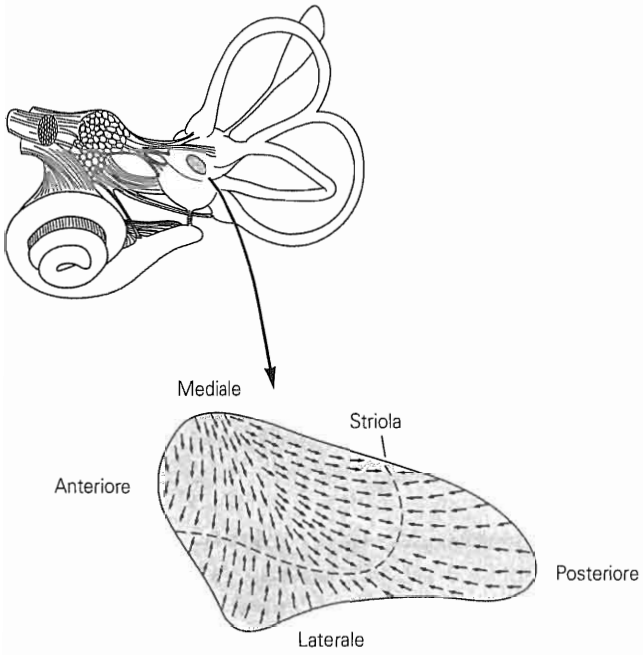


Figura 40.4 L'asse di sensibilità meccanica delle cellule ciliate dell'utricolo è orientato verso la striola, che è una linea curva che attraversa la superficie della macula. Nella figura sono stati riportati gli assi (frecce) delle cellule ciliate, che variano da una cellula all'altra. Per questa particolare disposizione degli assi, l'inclinazione del capo in una qualsiasi direzione induce la depolarizzazione di alcune cellule e l'iperpolarizzazione di altre, mentre non ha alcun effetto su altri gruppi di cellule. (Modificata, da Spoendlin, 1966.)

zione angolare. Perciò il capo viene sottoposto ad un'accelerazione angolare durante i movimenti di rotazione o di inclinazione del capo stesso, durante i movimenti rotatori del corpo ed i movimenti di rotazione che hanno luogo durante la locomozione attiva o passiva. L'accelerazione angolare viene rilevata dai tre canali semicircolari che inviano informazioni relative al suo valore e al suo orientamento al cervello.

I canali semicircolari devono il nome alla loro forma macroscopica, in quanto sono costituiti da strutture tubolari del labirinto membranoso di forma approssimativamente semicircolare le cui estremità comunicano con l'utricolo (Figura 40.1). Tuttavia, il termine "canale" è fuorviante perché ogni canale è in realtà un tubo chiuso, del diametro di circa 8 mm, riempito di endolinfa.

Al pari degli organi otolitici, i canali semicircolari rilevano l'accelerazione per via dell'inerzia del loro contenuto. In questo caso, però, è la massa stessa dell'endolinfa che risponde all'accelerazione. Si prenda in considerazione il caso più semplice, quello di un movimento rotatorio la cui velocità aumenti con regolarità, cioè di un movimento con accelerazione angolare costante, intorno ad un asse perpendicolare ad un canale semicircolare e passante per il suo centro. Mano a mano che il capo ruota a velocità sempre più elevata, si porta dietro il labirinto osseo e quello membranoso. Tuttavia, per la sua inerzia, l'endolinfa tende a muoversi con ritardo e quindi tende a ruotare all'interno del canale semicircolare in direzione opposta a quella del capo.

Basta una semplice tazza di caffè per farci vedere come si muove l'endolinfa nei canali semicircolari. Agitiamo delicatamente la tazza intorno al suo asse verticale e vedremo che in corrispondenza del suo margine esterno si forma una caratteristica bolla di liquido. Quando la tazza comincia a girare, il caffè tende a conservare il proprio orientamento originario nello spazio e perciò ruota in direzione opposta nella tazza. Alla fine della rotazione, quando la tazza decelera, il caffè tenderà a muoversi nella direzione opposta.

L'endolinfa tuttavia non può muoversi liberamente per tutta l'estensione del canale semicircolare in quanto lo spazio endolinfatico è interrotto da un diaframma gelatinoso, o *cupola*, che si trova in corrispondenza della regione di maggiore diametro del canale semicircolare, detta *ampolla* (Figura 40.5). Per la maggior parte del suo perimetro la cupola è attaccata all'epitelio che riveste il canale. Tuttavia, la parte della cupola che contiene la cresta ampollare è ancorata in maniera meno solida: A questo livello penetrano nella cupola i fascetti di ciglia provenienti da un aggregato di circa 7.000 cellule ciliate.

Quando l'endolinfa comincia a muoversi per effetto dell'accelerazione, comprime una delle due superfici della cupola. A causa della sua flessibilità, la cupola si piega e provoca una deflessione dei fascetti di ciglia a livello del loro margine di inserzione e quindi finisce con lo stimolare le cellule ciliate le cui ciglia sono state flesse. Poiché tutti i fascetti di ciglia di ciascun canale semicircolare hanno lo stesso orientamento, l'accelerazione angolare in una direzione depolarizza le cellule ciliate e quindi eccita le fibre afferenti, mentre l'accelerazione in direzione opposta le iperpolarizza e quindi provoca una diminuzione dell'attività nervosa spontanea. Al pari di quanto avviene negli altri organi recettoriali dell'orecchio interno, l'ampiezza della risposta delle cellule ciliate e la scarica delle fibre afferenti varia in funzione dell'intensità di stimolazione.

In ogni labirinto i tre canali semicircolari sono quasi perpendicolari fra di loro, per cui sono sensibili alle accelerazioni che si vengono a creare attorno a tre assi ortogonali fra di loro (Figura 40.6). Tuttavia, i piani in cui si trovano i canali semicircolari non corrispondono ai tre assi anatomici principali del capo. Come indica il suo nome, il canale orizzontale di ciascun orecchio è disposto quasi orizzontalmente quando il capo si trova in posizione eretta. Perciò, questo canale è sensibile alla rotazione intorno ad un asse *verticale*, per esempio alla rotazione del collo. Il piano in cui si trova il canale verticale anteriore è spostato di circa 45° rispetto al piano coronale, per cui la sua estremità laterale è disposta rostralmente alla sua estremità mediale. I piani dei due canali verticali posteriori sono inclinati in direzione opposta di circa 45°.

I labirinti vestibolari dei due lati del capo sono disposti in modo corrispondente l'uno rispetto all'altro. Pertanto i canali orizzontali si trovano nello stesso piano e perciò operano insieme (Figura 40.7). Al contrario, il canale verticale anteriore di un lato si trova nello stesso piano del canale verticale *posteriore* contralaterale.

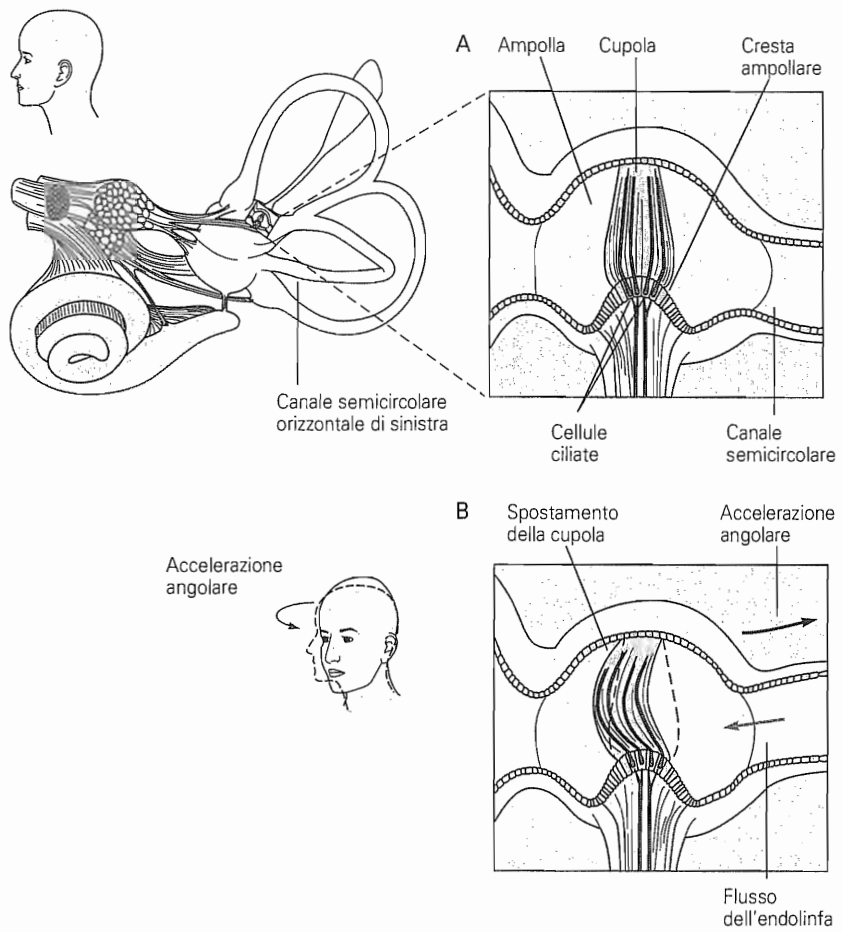


Figura 40.5 Organizzazione anatomica e funzionale delle ampolle dei canali semicircolari. A. Le cellule ciliate si trovano in corrispondenza della cresta ampollare, a livello della quale l'epitelio che riveste il canale si ispessisce. I fascetti di ciglia si trovano all'interno di una sorta di diaframma gelatinoso, detto cupola, disposto fra la cresta e il tetto dell'ampolla. B. Quando il capo si muove, la cupola viene distorta dallo spostamento dell'endolinfa. Ciò determina il piegamento dei fascetti di ciglia situati all'interno della cupola.

La maggior parte dei movimenti agisce da stimolo complesso per i recettori vestibolari

Sebbene le funzioni svolte dai diversi organi vestibolari possano essere distinte le une dalle altre sia dal punto di vista concettuale che da quello sperimentale, analogamente a quanto si può dire dei labirinti vestibolari di destra e di sinistra, in generale i movimenti che l'Uomo esegue esercitano complesse azioni eccitatorie ed inibitorie sui vari organi recettoriali di entrambi i lati del corpo. Per esempio, si prendano in considerazione i movimenti che si fanno alzandosi dal sedile di guida dell'automobile. Quando il guidatore piega il capo verso la porta, vengono intensamente stimolati i canali orizzontali di entrambi i lati. Il movimento laterale verso la porta, che viene eseguito contestualmente, stimola le cellule ciliate di entrambi gli utricoli secondo modalità che cambiano continuamente mano a mano che cambia l'orientamento del capo per effetto della sua rotazione rispetto alla direzione del movimento del corpo. A livello di ciascun sacculo l'accelerazione verticale associata al movimento di sollevamento del corpo necessario per raggiungere la posizione eretta determina l'eccitamento di un gruppo di cellule ciliate che hanno un particolare asse di orientamento e l'inibizione di un altro avente asse di orientamento opposto. Infine, il completamento della manovra imprime accelerazioni lineari ed angolari di senso opposto a quelle che si erano sviluppate all'inizio.

L'esempio della tazza di caffè conferma ancora una volta la presenza di complesse variazioni delle accelerazioni che si manifestano anche nel corso dell'esecuzione di un movimento particolarmente semplice. Prendiamo in esame gli effetti del movimento che si compie portando la tazza da una posizione immediatamente al davanti del corpo ad una laterale mediante l'estensione del braccio, che è il movimento che viene fatto quando si serve il caffè ad un'altra persona. La componente angolare dell'accelerazione fa si che il caffè ruoti nella tazza, mentre la componente lineare fa spostare il caffè verso l'orlo della tazza stessa. Alla fine del movimento il caffè si sposta in direzioni opposte perché le accelerazioni lineare ed angolare si invertono.

Considerando la complessità degli stimoli sensoriali costituiti dagli atti apparentemente semplici della vita di tutti i giorni, ci si può rendere conto meglio del perché i bambini abbiano bisogno di molti mesi di addestramento per imparare a camminare sui due piedi. Anche in età adulta occorre fare attenzione per incorporare nei riflessi le nuove caratteristiche degli stimoli vestibolari che si accompagnano a nuove esperienze, come, per esempio, pilotare un aeroplano. È anche probabile che l'esigenza che hanno gli atleti di allenarsi continuamente nasca dalla necessità di regolare continuamente e finemente l'attività che viene ritrasmessa dalle vie vestibolari alle uscite motorie.

La complementarietà e la ridondanza degli stimoli che agiscono sui vari organi recettoriali, sia dello stesso labirinto che di quelli dei due lati del capo, spiegano perché le

 ISBN 88-408-1256-3

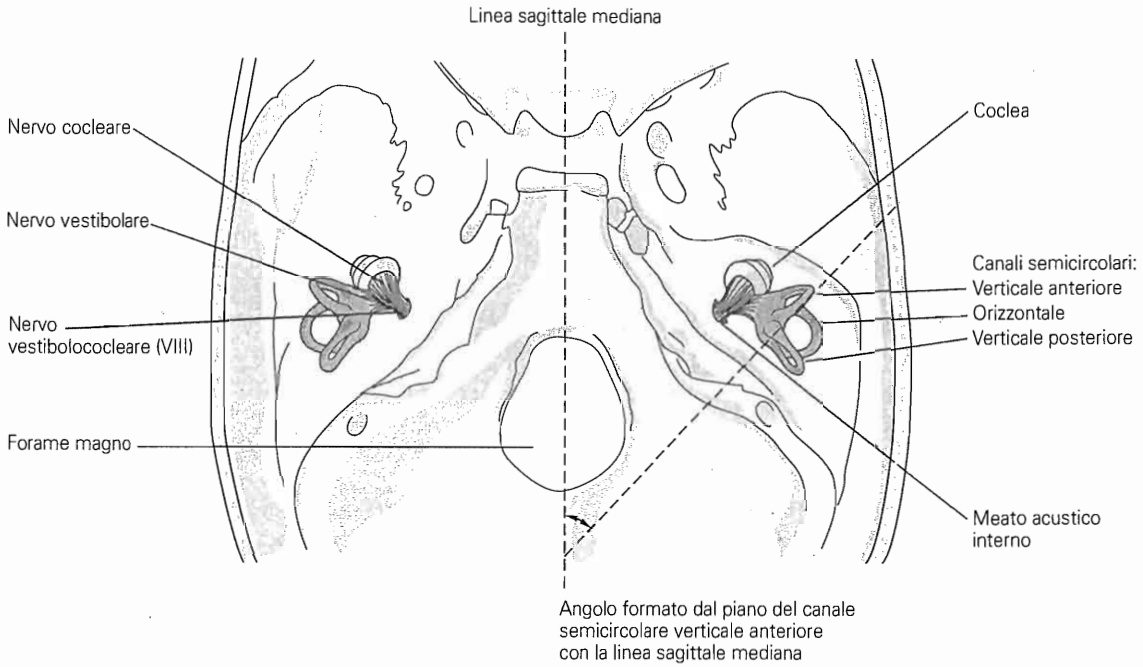


Figura 40.6 Disposizione simmetrica bilaterale dei canali semicircolari dei due lati del capo. I canali orizzontali dei due lati sono disposti nello stesso piano e quindi formano una coppia funzionale. Invece il canale verticale *anteriore* di un lato è disposto nello stesso piano del canale verticale *posteriore* dell'altro lato con cui forma un'altra coppia funzionale.

lesioni dei recettori vestibolari e delle vie vestibolari provochino disorientamento e vertigini. Il sistema nervoso centrale associa ad ogni azione motoria del nostro repertorio comportamentale una particolare attività neuronale. Se una componente del sistema vestibolare diventa eccessivamente attiva o abnormemente silente, il sistema nervoso centrale riceve informazioni errate sulle accelerazioni che agiscono a livello vestibolare e, di conseguenza, i riflessi evocati dai segnali afferenti vestibolari diventano inadeguati. Solo in questi casi si diventa consapevoli di come operi il sistema vestibolare. Nei casi patologici più gravi occorre asportare chirurgicamente il labirinto interessato dal processo patologico per impedire che al sistema nervoso centrale arrivino segnali erronei e invalidanti.

La sindrome di Menière interessa il labirinto vestibolare

Le cellule recettoriali del labirinto vestibolare, oltre che da processi patologici che colpiscono direttamente le cellule ciliate, sono interessate da una condizione patologica che si manifesta senza cause apparenti, detta *sindrome di Menière*, la cui patogenesi non è stata ancora del tutto chiarita. Questa sindrome è caratterizzata da episodi vertiginosi intermittenti e ricorrenti, che hanno una durata che può variare da una decina di minuti ad una decina di ore ed una gravità che può andare dalle forme lievi a quelle disabilitanti. I sintomi vestibolari sono associati spesso a paracusie (*tinnito*) e ad alterazioni dell'udito, che indicano che è interessata anche la coclea.

Questa condizione patologica colpisce generalmente soggetti di mezza età ed è generalmente unilaterale. In alcuni pazienti gli attacchi sono scatenati od esacerbati dall'assunzione di quantità elevate di sale o da stati ansiosi. Sebbene alcuni pazienti traggano giovamento dall'assunzione di diuretici, sedativi o composti steroidei, non è stata ancora trovata una terapia del tutto efficace per questa condizione patologica. Nei casi particolarmente gravi di sindrome di Menière è necessario distruggere le cellule ciliate vestibolari mediante somministrazione di streptomicina o asportare chirurgicamente il labirinto interessato dal processo patologico per eliminare le gravi forme di vertigine che affliggono questi pazienti.

L'etiologia della sindrome di Menière non è stata ancora scoperta. All'esame istologico dell'orecchio colpito da questa malattia si riscontra una idrope endolinfatica o un edema degli spazi endolinfatici, associati a lesioni delle cellule epiteliali, e in special modo delle cellule ciliate. Questo quadro istopatologico suggerisce che gli episodi vertiginosi siano provocati da ridotto drenaggio dell'endolinfa, che in condizioni normali fuoriesce dal labirinto attraverso il dotto endolinfatico e viene riassorbita nel liquido cerebrospinale attraverso il sacco endolinfatico. A volte i pazienti vengono trattati chirurgicamente mediante un drenaggio che riversa l'eccesso di endolinfa direttamente nel liquido cerebrospinale, anche se questo tipo di intervento non si rivela sempre risolutivo.

I riflessi vestibolari stabilizzano gli occhi ed il corpo quando si muove il capo

Il nervo vestibolare ritrasmette le informazioni relative all'accelerazione del capo ai nuclei vestibolari del bulbo, che, a loro volta, le convogliano ai centri superiori. La

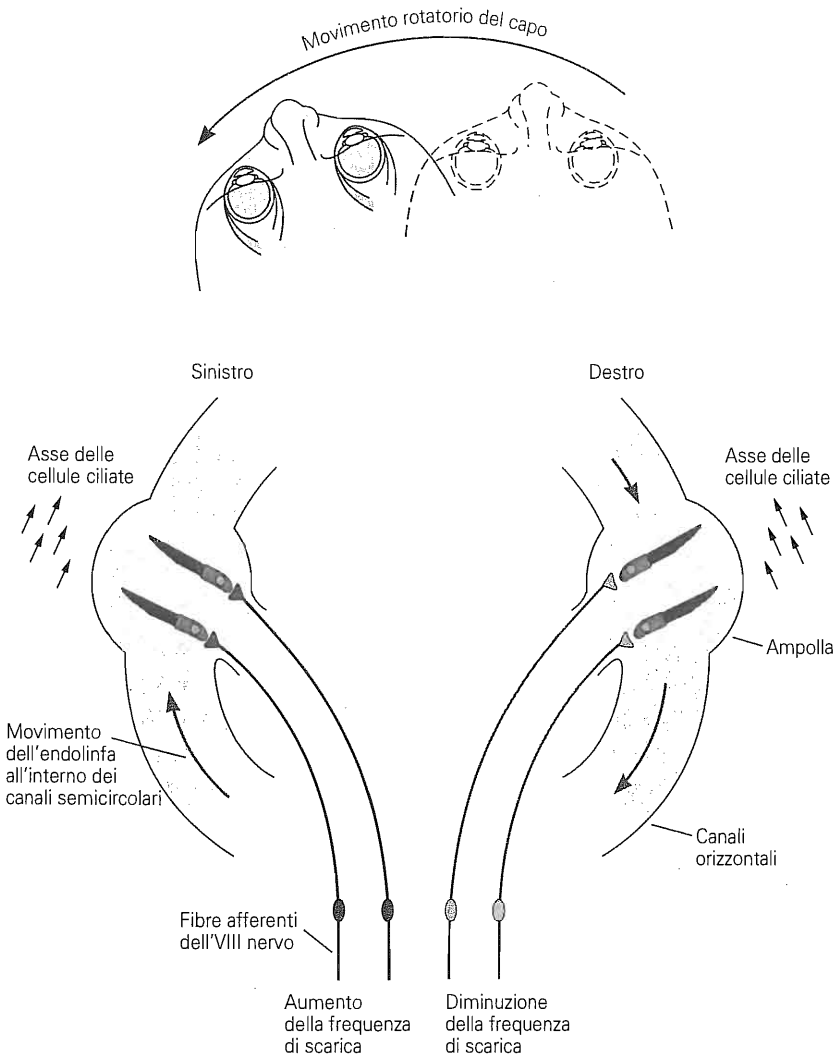


Figura 40.7 Questa veduta dall'alto dei canali semicircolari orizzontali permette di apprezzare in che modo questi canali operino in coppia, fornendo indicazioni sul movimento del capo. La rotazione del capo in senso antiorario provoca uno spostamento dell'endolinfa in senso orario a causa della sua inerzia. Ciò provoca inclinazione delle stereociglia del canale di sinistra nella direzione eccitatoria e quindi le fibre afferenti di questo canale vengono eccitate. Nel canale di destra le cellule ciliate si iperpolarizzano e quindi la frequenza di scarica delle fibre afferenti diminuisce.

rete centrale di connessioni attraverso le quali vengono elaborate le informazioni vestibolari è responsabile di diversi riflessi, che servono al corpo per compensare i movimenti del capo, e per la percezione del movimento nello spazio. I riflessi di origine vestibolare sono costituiti dai *riflessi vestibolo-oculari*, che mantengono fissi gli occhi quando il capo si muove, e dai *riflessi vestibolospinali*, che permettono al sistema scheletro-motorio di compensare i movimenti del capo.

I riflessi vestibolo-oculari compensano i movimenti del capo

Le immagini stabili sulla retina vengono percepite meglio di quelle in movimento. Quando il capo si muove, gli occhi vengono stabilizzati dai riflessi vestibolo-oculari dei muscoli oculari estrinseci. È possibile leggere questo paragrafo anche se si scuote il capo in quanto i riflessi vestibolo-oculari sono operanti. Tuttavia, se il lettore muovesse il libro alla stessa velocità del capo, non sarebbe più in grado di leggere perché la visione diverrebbe l'unica fonte di informazione a disposizione del sistema nervoso centrale per stabilizzare sulla retina l'immagine del libro in movimento. L'elaborazione delle informazioni visive è molto più lenta e molto meno efficiente dell'elaborazione delle informazioni vestibolari per stabilizzare le immagini sulla retina.

L'apparato vestibolare segnala la velocità con cui ruota il capo ed il sistema oculomotore utilizza queste informazioni per stabilizzare gli occhi e mantenere le immagini visive immobili sulla retina (Capitolo 39). La perdita di questi riflessi ha effetti devastanti. Gli effetti di lesioni di questo tipo sono stati descritti da un medico le cui cellule ciliate erano state distrutte da una reazione tossica alla streptomicina. Subito dopo l'esordio dell'azione tossica della streptomicina, egli non era più in grado di leggere a letto a meno che il capo non venisse fissato in modo tale da impedirne ogni movimento e anche dopo un recupero parziale non era in grado di leggere i nomi delle vie o di riconoscere gli amici camminando, ma era costretto a fermarsi per vedere chiaro.

I tre principali componenti del labirinto evocano tre diversi riflessi vestibolo-oculari:

1. Il *riflesso vestibolo-oculare di rotazione*, che compensa la rotazione del capo e riceve segnali prevalentemente dai canali semicircolari.
2. Il *riflesso vestibolo-oculare di traslazione*, che compensa i movimenti lineari del capo.

 ISBN 88-408-1256-3

3. La *risposta oculare controrotatoria*, che compensa l'inclinazione del capo rispetto al piano verticale.

Il secondo ed il terzo di questi riflessi sono mediati prevalentemente da segnali provenienti dagli organi otolitici e quindi vengono denominati *riflessi otolitici*. Sebbene la maggior parte dei movimenti del capo siano costituiti da complesse combinazioni di movimenti di rotazione e di movimenti di traslazione, i riflessi hanno proprietà tali che consentono loro di analizzare in modo indipendente le singole componenti dei movimenti.

Il nistagmo vestibolare riposiziona gli occhi durante rotazioni prolungate del capo

Dei tre riflessi vestibolo-oculari quello di rotazione è il più semplice. Quando i canali semicircolari rilevano la rotazione del capo in una direzione, gli occhi ruotano lentamente in direzione opposta. Di conseguenza, gli occhi rimangono stabili e la visione resta nitida. Si potrebbe pensare che a seguito di una rotazione prolungata in una data direzione gli occhi ruotino fino a raggiungere l'estremità dell'orbita e poi rimangano fissi in questa posizione. Ciò non avviene perché gli occhi compiono un movimento rapido di riposizionamento che li riporta indietro verso il centro dello sguardo (Figura 40.8). Per effetto della successione temporale di fasi lente e rapide si ha un movimento ripetitivo degli occhi, che è stato denominato nistagmo (dal greco, "cenno di assenso") dal movimento che fa il capo nell'assentire, che è caratterizzato da una fase lenta diretta verso il basso e da una fase rapida, di ritorno, verso l'alto. La fase lenta del nistagmo è prodotta dal segnale vestibolare, mentre la fase rapida è generata da circuiti del tronco dell'encefalo.

I riflessi otolitici compensano il movimento lineare e le deviazioni del capo rispetto alla direzione della gravità

I canali semicircolari segnalano solo la rotazione del capo, mentre sono silenti durante i movimenti lineari di inclinazione laterale, che sono segnalati dagli organi otolitici. Il movimento lineare richiede al sistema vestibolare di risolvere un problema geometrico più complesso di quello posto dal movimento rotatorio. Quando il capo ruota, le immagini si muovono sulla retina alla stessa velocità del capo. Tuttavia, quando il capo si muove di lato, l'immagine degli oggetti vicini si muove sulla retina più rapidamente dell'immagine degli oggetti più lontani. Questo fenomeno si può capire facilmente se si prende in considerazione ciò che accade quando si guarda fuori dal finestrino laterale di una macchina in movimento: gli oggetti che si trovano sul ciglio della strada scompaiono dalla vista quasi alla stessa velocità con cui si muove la macchina, mentre gli oggetti più lontani si muovono più lentamente.

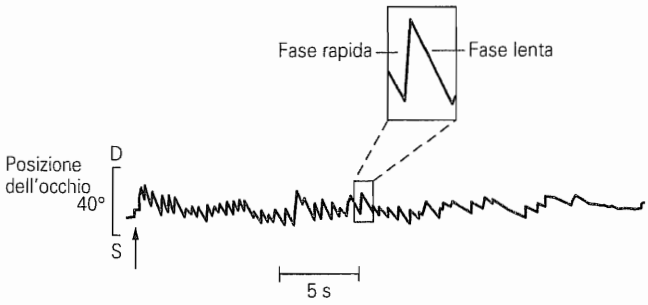


Figura 40.8 Nistagmo vestibolare. Il tracciato riporta la posizione dell'occhio di un soggetto seduto su una sedia che viene fatta ruotare in senso antiorario a velocità costante al buio. Inizialmente l'occhio si muove lentamente alla stessa velocità della sedia (fase lenta) ed esegue occasionalmente rapidi movimenti di riposizionamento (fase rapida). La velocità della fase lenta diminuisce gradualmente finché l'occhio non si muove più regolarmente. (Da Leigh e Zee, 1991.)

Per compensare il movimento lineare del capo il riflesso vestibolo-oculare di traslazione deve tener conto della distanza degli oggetti dall'osservatore. Maggiore è la distanza da un oggetto e minore dev'essere il movimento degli occhi. Questa modificazione graduale non è necessaria nel caso del riflesso vestibolo-oculare di rotazione, perché in questo caso la risposta è indipendente dalla distanza dell'osservatore dall'oggetto.

Poiché la gravità esercita costantemente un'accelerazione lineare sul capo, gli organi otolitici rilevano anche l'orientamento del capo rispetto alla gravità. Quando il capo viene inclinato rispetto alla sua posizione verticale intorno ad un asse che va dall'occipite al naso, gli organi otolitici rilevano la deviazione dalla posizione verticale e producono una risposta di rotazione in senso opposto degli occhi per compensare questa deviazione.

Il sistema optocinetico completa ed integra i riflessi vestibolo-oculari

L'apparato vestibolare non è un trasduttore perfetto del movimento del capo. Infatti, presenta due inconvenienti. Innanzitutto si abitua. Al buio il nistagmo non persiste per tutto il tempo durante il quale il capo è in movimento, ma rallenta gradualmente e alla fine cessa del tutto (Figura 40.8). Il nistagmo scompare perché i canali si abituano in modo esponenziale con una costante di tempo di 5 s (cioè, dopo 5 s il segnale decade a un valore corrispondente a $1/e$ di quello originario). I circuiti del tronco dell'encefalo portano la costante di tempo del nistagmo vestibolare a 15 s, ma nel corso di movimenti di rotazione che si protraggono nel tempo il segnale vestibolare finisce con lo scomparire e gli occhi cominciano a muoversi nello spazio. In secondo luogo, i canali semicircolari non rispondono bene ai movimenti molto lenti del capo. Per compensare queste carenze dell'apparato vestibolare il *sistema optocinetico* fornisce ai centri nervosi del sistema vestibolare informazioni visive che vengono utilizzate per stabilizzare gli occhi.

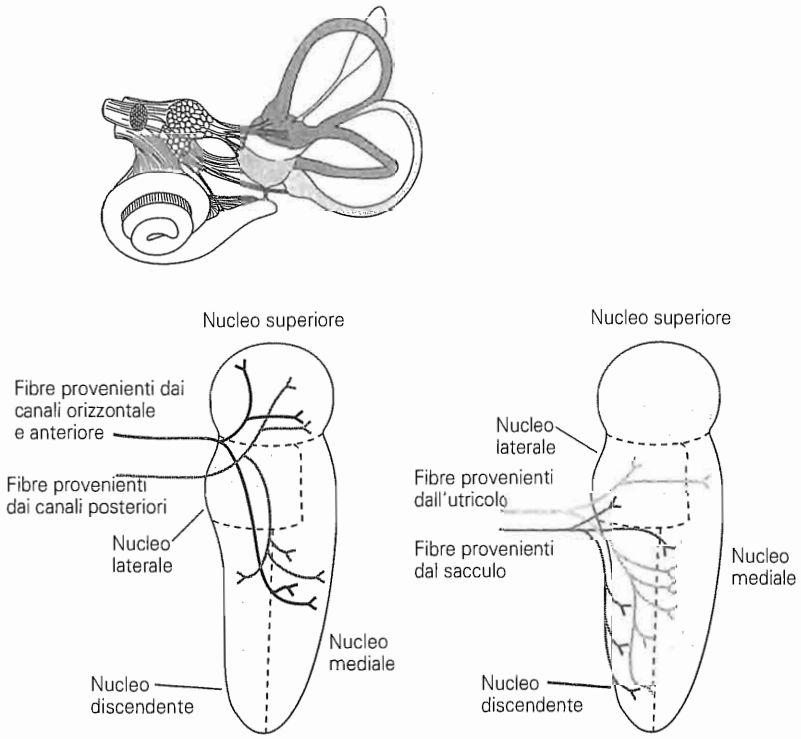


Figura 40.9 Afferenze ai nuclei vestibolari. I nuclei superiore e mediale ricevono afferenze principalmente dai canali semicircolari, ma anche dagli organi otolitici, ed inviano fibre efferenti al fascicolo longitudinale mediale. Il nucleo laterale (nucleo di Deiters) riceve afferenze dai canali semicircolari e dagli organi otolitici e proietta principalmente al tratto vestibolospinale laterale. Questo nucleo è implicato in misura prevalente nei riflessi posturali. Il nucleo discendente riceve afferenze prevalentemente dagli organi otolitici e proietta al cervelletto e alla formazione reticolare, nonché ai nuclei vestibolari contralaterali e al midollo spinale. (Modificata, da Gacek e Lyon, 1974.)

Quando gli occhi si muovono nello spazio, gli oggetti presenti nell'ambiente circostante che non sono in movimento, per esempio gli alberi e gli edifici, sembrano muoversi in direzione opposta a quella del capo. Il sistema optocinetico fa muovere gli occhi nella direzione del movimento dell'immagine con un movimento oculare che, se fosse perfetto, dovrebbe stabilizzare le immagini sulla retina.

Il riflesso optocinetico possiede proprietà complementari con quelle del riflesso vestibolo-oculare: risponde a movimenti molto lenti delle immagini visive, si sviluppa lentamente e quindi fornisce un segnale di movimento che subentra al segnale vestibolare quando questo diminuisce di intensità. Quest'associazione dei riflessi vestibolare e optocinetico fa sì che in un ambiente illuminato il nistagmo rotatorio possa continuare ad operare finché il capo si muove.

I riflessi vestibolospinali sono importanti per il mantenimento della postura eretta

Come si capisce che si sta per cadere? Un mezzo è fornito dalla vista: si vede muoversi il mondo intorno a noi. Lo si può capire anche perché il capo si muove e quindi genera sia un'accelerazione angolare che una deviazione del suo assetto normale rispetto alla forza di gravità. Poiché il sistema vestibolare risponde molto più velocemente del sistema visivo e fornisce i primi segnali di allarme sulle alterazioni della postura, i segnali diretti dai nuclei vestibolari al midollo spinale costituiscono il principale meccanismo per il mantenimento della postura stessa. Il controllo vestibolare della postura verrà analizzato nel Capitolo 41.

Le formazioni del sistema nervoso centrale con le quali è connesso l'apparato vestibolare integrano segnali vestibolari, visivi e motori

Il nervo vestibolare fornisce ai nuclei vestibolari informazioni sulla velocità del capo

Come abbiamo visto precedentemente, i neuroni vestibolari scaricano tonicamente in condizioni stazionarie e fasicamente in risposta al movimento del capo. Alcuni neuroni che innervano gli otoliti rispondono tonicamente all'accelerazione gravitazionale. Questi neuroni segnalano il grado di inclinazione del capo. La risposta fasica dei neuroni che innervano i canali semicircolari e gli organi otolitici è correlata con la velocità del movimento del capo. Il movimento del capo in direzione contralaterale aumenta l'attività di questi neuroni, mentre il movimento del capo in direzione ipsilaterale provoca una diminuzione della loro attività.

Il nervo vestibolare nasce dal ganglio vestibolare (Figura 40.1) e proietta al complesso vestibolare ipsilaterale, formato da quattro importanti nuclei situati a livello della parte dorsale del ponte e del bulbo, in corrispondenza del pavimento del quarto ventricolo (Figura 40.9). I nuclei vestibolari integrano i segnali provenienti dagli organi vestibolari con altri segnali provenienti dal midollo spinale, dal cervelletto e dal sistema visivo e proiettano a parecchi nuclei del sistema nervoso centrale: i nuclei oculomotori, i centri della formazione reticolare e del midollo spinale implicati nel controllo dei movimenti dell'apparato scheletrico, le regioni vestibolari del cervelletto (flocculo, nodulo, paraflocculo ventrale e parte ventrale dell'uvula) e il talamo. Inoltre, ogni nucleo vestibolare proietta ad altri nuclei vestibolari ipsilaterali e contralaterali.

 ISBN 88-408-1256-3

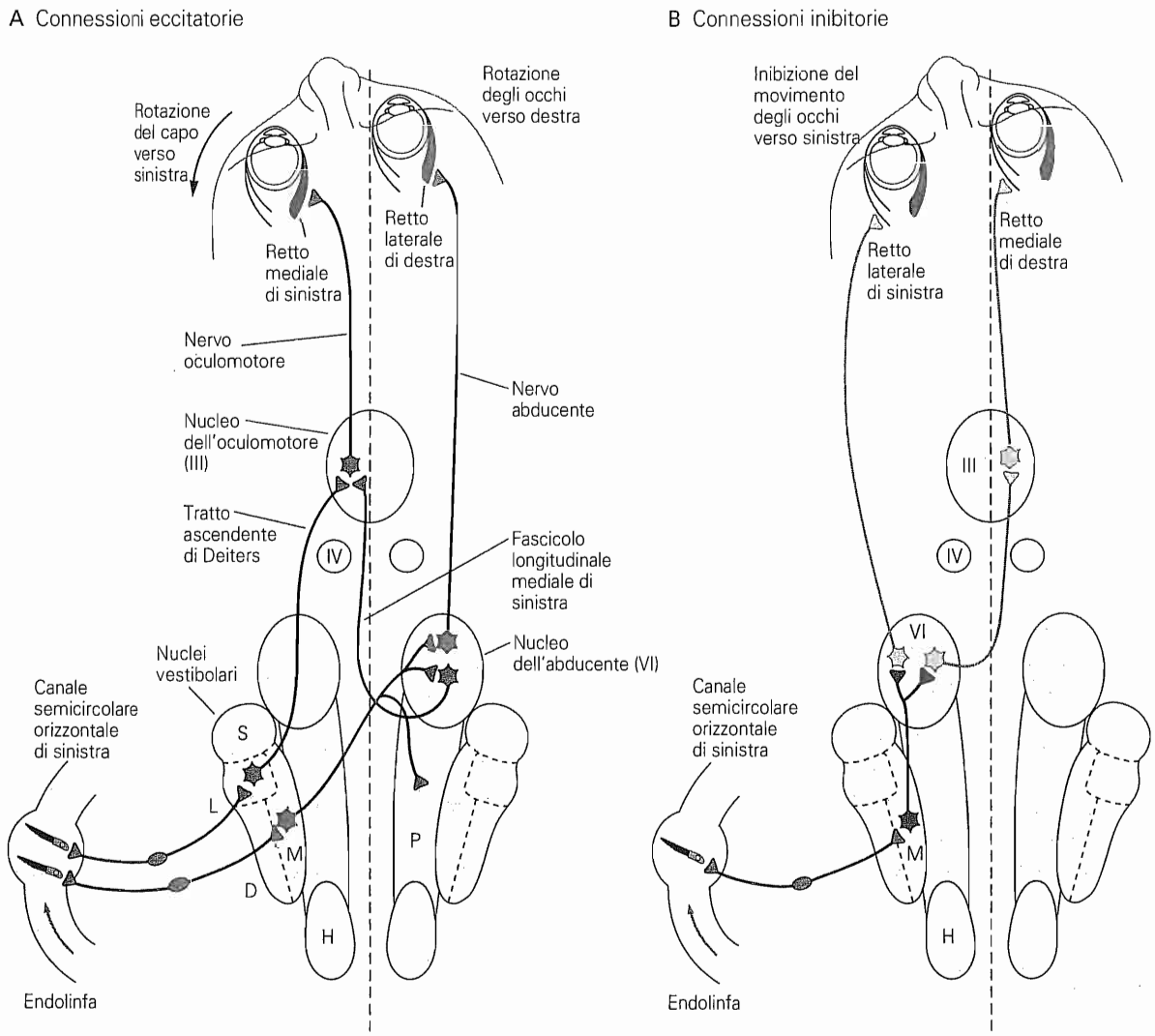


Figura 40.10 Riflesso vestibolo-oculare orizzontale.
A. La rotazione del capo in senso antiorario eccita il canale semicircolare orizzontale di sinistra, che, a sua volta, eccita i neuroni che fanno muovere gli occhi verso destra. Una parte dei neuroni di primo ordine termina nel nucleo vestibolare mediale (M). Gli assoni dei neuroni di questo nucleo attraversano la linea mediana ed eccitano i neuroni del nucleo dell'abducente (VI) di destra ed il nucleo preposito dell'ipoglosso (P). La parte restante dei neuroni di primo ordine termina nel nucleo vestibolare laterale (L). Gli assoni dei neuroni di questo nucleo salgono ipsilateralmente nel tratto ascendente di Deiters ed eccitano i neuroni del nucleo dell'oculomotore (III) di sinistra, che attraverso il nervo oculomotore va ad innervare il muscolo retto mediale di sinistra. Nel nucleo dell'abducente (VI) di destra si distinguono due popolazioni di neuroni: i motoneuroni, che proiettano al nervo abducente ed eccitano il retto mediale di destra, e gli interneuroni, i cui assoni attraversano la linea mediana ed ascendono nel fascicolo longitudinale mediale di sinistra, raggiungendo il nucleo dell'oculomotore, a livello del quale eccitano i neuroni che proiettano al muscolo retto mediale di sinistra. Queste connessioni facilitano il movimento orizzontale degli occhi verso destra, che compensa il movimento del capo in senso antiorario. Nella figura sono stati riportati anche i nuclei vestibolari superiore (S) e discendente (D), il nucleo del nervo trocleare (IV) ed il nucleo preposito dell'ipoglosso (H).
B. Durante il movimento del capo in senso antiorario la rotazione degli occhi verso sinistra viene inibita da fibre sensitive provenienti dal canale orizzontale di sinistra. Queste fibre afferenti eccitano i neuroni del nucleo vestibolare mediale che inibiscono i motoneuroni e gli interneuroni del nucleo dell'abducente di sinistra. Attraverso queste connessioni viene operata la riduzione dell'eccitamento dei motoneuroni dei muscoli retto laterale di sinistra e retto mediale di destra. Il medesimo movimento del capo provoca la riduzione del segnale proveniente dal canale semicircolare orizzontale di destra (non riprodotto in figura), che ha connessioni simili a quelle del canale dell'altro lato. Ciò provoca una riduzione dell'inibizione dei muscoli retto laterale di destra e retto mediale di sinistra ed una diminuzione dell'eccitamento dei muscoli retto laterale di sinistra e retto mediale di destra.

I nuclei vestibolari, e cioè i nuclei mediale, laterale, superiore e discendente, furono distinti inizialmente in base a criteri citoarchitettonici. Le loro differenze anatomiche corrispondono approssimativamente a quelle relative alle diverse funzioni svolte. I nuclei superiore e mediale ricevono fibre afferenti soprattutto dai canali semicircolari ed inviano proiezioni, attraverso il fascicolo longitudinale mediale, in direzione rostrale ai centri oculomotori ed in direzione caudale al midollo spinale. I neuroni del nucleo mediale sono prevalentemente eccitatori, mentre quelli del nucleo superiore sono soprattutto inibitori. Questi nuclei sono implicati principalmente in riflessi che controllano lo sguardo.

Il nucleo laterale (nucleo di Deiters) riceve fibre afferenti provenienti dai canali semicircolari e dagli organi otolitici e proietta principalmente al tratto vestibolospi-

nale laterale: È implicato principalmente in riflessi posturali. Il nucleo discendente riceve prevalentemente afferenze dagli organi otolitici e proietta al cervelletto e alla formazione reticolare, oltre che ai nuclei vestibolari contralaterali e al midollo spinale. Probabilmente questo nucleo è implicato principalmente nel processo di integrazione dei segnali vestibolari con segnali motori provenienti da altri centri del sistema nervoso. Le proiezioni vestibolari ai sistemi spinali verranno prese in esame nel prossimo capitolo, che ha per oggetto la postura.

Come abbiamo visto in precedenza, le tre coppie di canali semicircolari sono organizzati in piani che sono approssimativamente perpendicolari fra di loro (Figura 40.6). Ciascuno di questi piani è disposto all'incirca nella direzione in cui agiscono due coppie complementari di muscoli estrinseci dell'occhio: i canali orizzontali, nel piano in cui agiscono i retti mediali e laterali; il canale anteriore sinistro ed il canale posteriore destro in un piano molto prossimo a quello in cui agiscono i muscoli retti superiore ed inferiore di sinistra e gli obliqui superiore ed inferiore di destra; ed il canale anteriore di destra e quello posteriore di sinistra in un piano vicino a quello su cui agiscono i retti verticali di destra e gli obliqui di sinistra. (v. Figura 39.5 per i rapporti anatomici dei muscoli oculari estrinseci).

Le connessioni anatomiche dei nervi vestibolari sono speculari rispetto alla disposizione geometrica dei canali semicircolari. I segnali provenienti da ciascun canale si distribuiscono ai nuclei motori in modo tale che ciascun canale ecciti la coppia di muscoli che agiscono in direzione opposta alla direzione della rotazione del capo che stimola quel canale ed inibisca la coppia di muscoli che agiscono nella stessa direzione della rotazione del capo.

Questa reciprocità può essere documentata agevolmente analizzando il riflesso vestibolo-oculare orizzontale. Per esempio, la rotazione del capo verso sinistra eccita il canale orizzontale di sinistra e perciò provoca un aumento del livello di scarica del nervo vestibolare sinistro ed una diminuzione del livello di scarica del nervo vestibolare destro in misura proporzionale alla velocità del capo. Queste variazioni dei segnali afferenti provocano l'eccitamento dei muscoli retto laterale di destra e retto mediale di sinistra e l'inibizione del retto laterale di sinistra e del retto mediale di destra. Le variazioni dell'attività di questi muscoli sono proporzionali alla velocità del capo.

I segnali motori per il riflesso vestibolo-oculare orizzontale vengono distribuiti ai muscoli attraverso una rete di interneuroni (Figura 40.10). Al pari di quanto accade nel sistema del movimento saccadico (Capitolo 39), i motoneuroni del retto laterale, che si trovano nel ponte, vengono attivati direttamente dai nuclei vestibolari. I motoneuroni del retto mediale, che si trovano nel mesencefalo, vengono attivati da interneuroni del nucleo dell'abducente, oltre che direttamente dai nuclei vestibolari. Gli interneuroni del nucleo dell'abducente ricevono lo stesso segnale dei motoneuroni, ma proiettano al mesencefalo attraverso il fascicolo longitudinale mediale contralaterale e non direttamente al muscolo. Questa via è di fondamentale importanza per la coordinazione dei retti mediale e laterale nello sguardo diretto lateralmente.

Non bisogna dimenticare che il segnale oculomotore ha due componenti: una relativa alla velocità e l'altra relativa alla posizione (v. Figura 39.9B). Se il segnale proveniente dai nuclei vestibolari fosse l'unico segnale che raggiunge i muscoli oculari estrinseci quando viene eseguito un movimento del capo, gli occhi, quando cessa il movimento del capo, dovrebbero ritornare alla loro posizione di partenza perché non verrebbe generato alcun segnale relativo alla loro nuova posizione. Come accade nel sistema saccadico, il sistema vestibolo-oculare si procura le informazioni relative alla posizione degli occhi dal segnale relativo alla velocità che proviene dal nervo vestibolare attraverso un processo nervoso equivalente ad una integrazione matematica (v. Capitolo 39). Per quanto attiene al riflesso vestibolo-oculare orizzontale, questo processo viene operato dai neuroni del nucleo preposito dell'ipoglosso e del nucleo vestibolare mediale.

Come abbiamo visto in precedenza, l'occhio rimane immobile finché anche il capo è immobile perché le scariche toniche che da tutti i canali semicircolari raggiungono i motoneuroni dei muscoli oculari estrinseci si bilanciano fra di loro. Un processo patologico che interessi un canale semicircolare provoca generalmente una diminuzione del segnale tonico emesso dal canale stesso. La conseguente perdita del bilanciamento dei segnali vestibolari provoca l'insorgenza di un nistagmo patologico: entrambi gli occhi deviano in una particolare direzione ed il meccanismo responsabile della fase rapida li riporta indietro. Il nistagmo che compare quando il capo è immobile è simile al nistagmo normale che si verifica a seguito della rotazione del capo e rappresenta un segno caratteristico della presenza di processi patologici che interessano il labirinto vestibolare e le sue connessioni centrali.

Formazioni sottocorticali e corticali forniscono un contributo al riflesso optocinetico

Il movimento delle immagini sulla retina o il movimento del capo possono indurre nistagmo e sensazioni soggettive di movimento. Queste sensazioni insorgono perché i nuclei vestibolari ricevono proiezioni da neuroni implicati nel processo di elaborazione delle informazioni visive. Una parte dei neuroni retinici proietta al nucleo del tratto ottico del pretetto, che, a sua volta, proietta al nucleo vestibolare mediale, che riceve segnali da fibre vestibolari afferenti. I neuroni di questo nucleo che ricevono entrambe queste proiezioni non sono in grado di distinguere i segnali visivi da quelli vestibolari (Figura 40.11). Pertanto questi neuroni rispondono allo stesso modo al movimento del capo e al movimento di un'immagine sulla retina e questa è presumibilmente la ragione per la quale a volte non siamo in grado di distinguere un tipo di movimento dall'altro.

 ISBN 88-408-1256-3

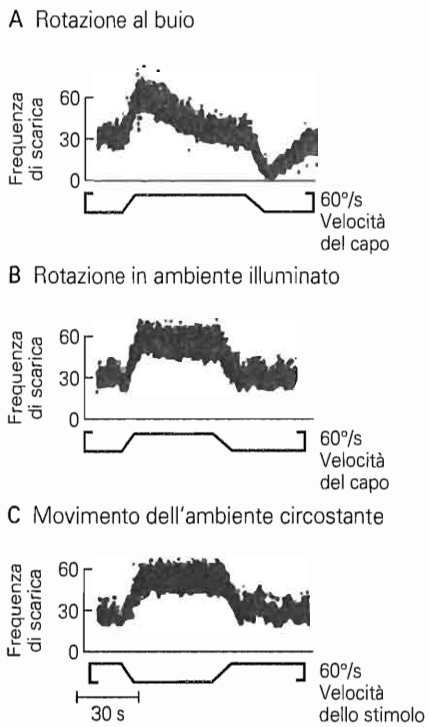


Figura 40.11 Convergenza di segnali visivi e vestibolari su un neurone del nucleo vestibolare mediale. In ciascun grafico è stata riportata la frequenza di scarica del neurone in funzione del tempo.
A. Rotazione dell'animale al buio. Nel tracciato inferiore è stata riportata la velocità angolare del tavolo girevole utilizzato per far ruotare l'animale. L'attività del neurone diventa inferiore di quella di base anche quando l'animale sta ancora ruotando.
B. Rotazione dell'animale in un ambiente illuminato. La scarica persiste per tutta la durata della rotazione.
C. L'animale è immobile, mentre l'ambiente circostante gli ruota attorno. Quando viene raggiunta una velocità di rotazione costante, il neurone risponde come se fosse l'animale a ruotare in un ambiente illuminato, anche se impiega alquanto più tempo per raggiungere un livello di scarica stabile. La somiglianza delle risposte che si registrano quando il corpo ruota in un ambiente illuminato e quando invece è l'ambiente circostante che ruota può fornire una spiegazione del fatto che a volte si ha la sensazione che ci si stia muovendo, quando invece è l'ambiente circostante che si muove. Per esempio, spesso si ha la sensazione di muoversi all'indietro quando si è fermi davanti ad un semaforo rosso e la macchina vicina si muove in avanti. (Modificata, da Waespe e Henn, 1977.)

I neuroni del nucleo del tratto ottico rispondono in modo preferenziale a stimoli che si muovono in direzione temporo-nasale e a stimoli che si muovono a bassa velocità. Nel Coniglio questo nucleo è la fonte principale delle afferenze visive al sistema vestibolare e per tale ragione in questa specie animale il riflesso optocinetico viene evocato più agevolmente da stimoli che si muovono lentamente in direzione temporo-nasale.

Nei primati il riflesso optocinetico è potenziato da un sistema corticale che risponde a stimoli che si muovono a velocità più elevate o in direzione naso-temporale. Questo sistema corticale comprende la via preposta all'analisi degli stimoli visivi in movimento: gli strati magnocellulari del corpo genicolato laterale, la corteccia striata, l'area temporale media e l'area temporomediale superiore (Capitolo 28).

I pazienti portatori di lesioni di questa via presentano deficit nel riflesso optocinetico evocato da stimoli che si muovono verso il lato della lesione. I pazienti che mancano della visione dei colori per un deficit ereditario (*acromatopsia*) possiedono un riflesso optocinetico simile a quello del Coniglio, sensibile elettivamente a stimoli visivi che si muovono lentamente in direzione temporo-nasale.

Le proiezioni vestibolari alla corteccia cerebrale permettono la percezione della rotazione e dell'orientamento verticale del corpo

Tutti i nuclei vestibolari proiettano ai nuclei ventrale posteriore e ventrale laterale del talamo, che, a loro volta proiettano alle aree corticali, 2V e 3a, che fanno parte della corteccia somatosensitiva primaria. Vernon Mountcastle ha dimostrato per primo che nel Gatto la stimolazione elettrica del nervo vestibolare attiva la corteccia somatosensitiva primaria e la corteccia parietale associativa. Otto-Joachim Grüsser ha isolato, a livello delle aree 2V e 3a della Scimmia, neuroni che rispondono alla rotazione del capo. Nella Scimmia la stimolazione vestibolare attiva anche la corteccia insulare parieto-vestibolare, che è disposta in vicinanza dell'area somatosensitiva secondaria (S-II), e l'area 7, che è un'area parietale associativa.

Benché l'apparato vestibolare codifichi l'accelerazione e l'inclinazione del capo, la corteccia cerebrale utilizza queste informazioni per generare sensazioni soggettive dei movimenti del corpo e del mondo esterno. I pazienti con lesioni di quest'area percepiscono gli oggetti verticali come se fossero inclinati verso il lato della lesione.

Una visione d'insieme

Quando il capo si muove, il sistema oculomotore riceve informazioni che gli consentono di muovere gli occhi in modo tale da compensare il movimento del capo e di mantenere quindi una visione nitida. È possibile risalire alla velocità del movimento del capo utilizzando informazioni visive perché, quando il capo si muove, anche l'immagine del mondo esterno si muove sulla retina. È perfino possibile risalire alla velocità del movimento del capo utilizzando le informazioni che provengono dal contatto dell'aria che si muove sulla faccia. Se il movimento del capo è accompagnato dal movimento del collo o del corpo, allora la velocità del movimento del capo può essere valutata anche utilizzando le informazioni provenienti dai sistemi propriocettivi del collo e del corpo. Tuttavia, questi meccanismi sono lenti e macchinosi. Al contrario, le cellule ciliate del sistema vestibolare rilevano direttamente l'accelerazione del capo e le informazioni che queste cellule trasmettono permettono di operare in modo efficiente e rapido anche ai riflessi che richiedono informazioni sul movimento del capo.

Le proiezioni dei nuclei vestibolari al sistema oculomotore permettono ai muscoli oculari estrinseci di compensare il movimento del capo facendo muovere gli occhi in modo tale che l'immagine del mondo esterno rimanga ferma sulla retina. I riflessi vestibolo-oculari di rotazione compensano il movimento angolare e dipendono dai canali semicircolari. I riflessi vestibolo-oculari di traslazione compensano il movimento lineare e dipendono dagli organi otolitici.

La rotazione protratta nel tempo provoca un particolare movimento degli occhi, detto nistagmo, caratterizzato da un'alternanza di movimenti oculari lenti e rapidi. Il movimento lento degli occhi è uguale a quello del capo, ma ha direzione opposta, mentre il movimento rapido è un movimento di riposizionamento in direzione opposta al movimento lento. Il nistagmo che compare quando il capo è fermo è un segno di alterazione patologica dell'apparato vestibolare o delle sue connessioni centrali. I segnali vestibolari si adattano durante la rotazione protratta nel tempo e diventano relativamente insensibili a movimenti molto lenti del capo.

Il movimento del capo induce il movimento dell'immagine visiva sulla retina al pari di quanto avviene quando gli occhi si muovono esplorando il mondo visivo. Questo segnale visivo viene utilizzato dal sistema nervoso centrale per integrare il segnale vestibolare e compensarne la tendenza ad adattarsi durante una rotazione prolungata. Il sistema optocinetico fornisce le informazioni visive ai nuclei del sistema vestibolare. Il movimento delle immagini sulla retina prodotto dal movimento del capo fornisce al sistema optocinetico le informazioni necessarie per indurre movimenti degli occhi e per evocare percezioni equivalenti a quelle indotte dai movimenti del capo.

Michael E. Goldberg
A. J. Hudspeth

LETTURE SCELTE

Baloh RW, Honrubia V. 1990. *Clinical Neurology of the Vestibular System*. Philadelphia: FA Davis.

Highstein SM, McCrea RA. 1988. The anatomy of the vestibular nuclei. Rev Oculomot Res 2:177–202.

Leigh RJ, Zee DS. 1991. *The Neurology of Eye Movements*, 2nd ed. Philadelphia: FA Davis.

BIBLIOGRAFIA

Benser ME, Issa NP, Hudspeth AJ. 1993. Hair bundle stiffness dominates the elastic reactance to otolithic-membrane shear. Hear Res 68:243–252.

Bergström B. 1973. Morphology of the vestibular nerve. II. The number of myelinated vestibular nerve fibers in man at various ages. Acta Otolaryngol (Stockh) 76:173–179.

Brandt T, Dieterich M. 1994. Vestibular syndromes in the roll plane: topographic diagnosis from brainstem to cortex. Ann Neurol 36:337–347.

Dieterich M, Brandt T. 1995. Vestibulo-ocular reflex. Curr Opin Neurol 8:83–88.

Fernandez C, Goldberg JM. 1976a. Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. I. Response to static tilts and to long-duration centrifugal force. J Neurophysiol 39:970–984.

Fernandez C, Goldberg JM. 1976b. Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. II. Directional selectivity and force-response relations. J Neurophysiol 39:985–995.

Fernandez C, Goldberg JM. 1971. Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. II. Response to sinusoidal stimulation and dynamics of peripheral vestibular system. J Neurophysiol 34:661–675.

Fernandez C, Goldberg JM, Abend WK. 1972. Response to static tilts of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. J Neurophysiol 35:978–997.

Flock Å. 1965. Transducing mechanisms in the lateral line canal organ receptors. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 30:133-145.

Fukushima K. 1997. Corticovestibular interactions: anatomy, electrophysiology, and functional considerations. Exp Brain Res 117:1–16.

Gacek RR, Lyon M. 1974. The localization of vestibular efferent neurons in the kitten with horseradish peroxidase. Acta Otolaryngol (Stockh) 77:92–101.

Goldberg JM, Fernández C. 1971. Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. I. Resting discharge and response to constant angular accelerations. J Neurophysiol 34:635–660.

Grüsser OJ, Pause M, Schreiter U. 1990. Localization and responses of neurons in the parieto-insular vestibular cortex of awake monkeys (*Macaca fascicularis*). J Physiol (Lond) 430:537–557.

Hillman DE, McLaren JW. 1979. Displacement configuration of semicircular canal cupulae. Neuroscience 4:1989–2000.

Iurato S. 1967. Submicroscopic Structure of the Inner Ear. Oxford: Pergamon Press.

Mustari MJ, Fuchs AF. 1990. Discharge patterns of neurons in the pretectal nucleus of the optic tract (NOT) in the behaving primate. J Neurophysiol 64:77–90.

Mustari MJ, Fuchs AF, Kaneko CRS, Robinson F. 1994. Anatomical connections of the primate pretectal nucleus of the optic tract. J Comp Neurol 349:111–128.

Spoendlin H. 1966. Ultrastructure of the vestibular sense organ. In: RJ Wolfson (ed). *The Vestibular System and Its Diseases*, pp. 39–68. Philadelphia: University of Pennsylvania Press.

Waespe W, Henn V. 1977. Neuronal activity in the vestibular nuclei of the alert monkey during vestibular and optokinetic stimulation. Exp Brain Res 27:523–538.

Watanuki K, Schuknecht HF. 1976. A morphological study of human vestibular sensory epithelia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 102:583–588.

Yee RD, Baloh RW, Honrubia V. 1981. Eye movement abnormalities in rod monochromacy. Ophthalmology 88:1010–1018.

41 La postura

- **Postura ed equilibrio**
- **Postura e movimento**
  - I riaggiustamenti posturali debbono essere preceduti da movimenti che ne anticipano le conseguenze
  - Il controllo posturale si conforma alle esigenze richieste dai singoli atti comportamentali
  - L'adattamento del controllo posturale richiede l'integrità del cervelletto
  - L'adattamento del controllo posturale alla locomozione viene appreso con l'esperienza
- **Contributi vestibolari e cervicali**
  - I riflessi vestibolari e cervicali sono sottoposti a controllo volontario
  - I riflessi vestibolospinali e cervicospinali cooperano nel mantenimento della stabilità della postura
- **Apprendimento motorio e controllo del riflesso vestibolo-oculare**
  - Il cervelletto svolge un ruolo fondamentale nel processo di adattamento del riflesso vestibolo-oculare
  - La memorizzazione dell'apprendimento adattativo del riflesso vestibolo-oculare avviene probabilmente a livello del tronco dell'encefalo sotto il controllo del cervelletto
- **La visione**
- **Correlati percettivi**
- **Una visione d'insieme**

Quando ci muoviamo, non siamo generalmente consapevoli dei complessi processi neuromuscolari che controllano la nostra postura. L'importanza del controllo posturale diventa tuttavia lampante quando cadiamo accidentalmente per terra o quando un processo patologico interessa una o più componenti del sistema posturale. Il problema meccanico del mantenimento della postura diventa particolarmente complesso per quanto riguarda la postura eretta bipede. Anche nei quadrupedi, la cui postura è assai più stabile, un controllo posturale adeguato non è affatto un risultato da poco. Si immagini un predatore all'inseguimento di una preda che sta galoppando al massimo delle sue possibilità e che improvvisamente cambia direzione. Prima di fare altrettanto il predatore deve innanzitutto immettere il suo centro di gravità in una traiettoria di moto curvilinea, e valutare esattamente in anticipo quale sarà il nuovo vettore gravito-inerziale introdotto dalla forza centrifuga.

Anche l'Uomo compie aggiustamenti posturali di questo tipo e lo fa senza neanche pensarci. Infatti, il controllo conscio della postura avrebbe effetti disastrosi. Si potrebbe pensare che per fare una curva a destra con la bicicletta il ciclista debba semplicemente limitarsi a ruotare il manubrio a destra. Sbagliato! La rotazione verso destra sposterebbe il centro di gravità a sinistra ed il ciclista cadrebbe immediatamente a terra. Al contrario, senza neanche rendersi conto di quello che sta facendo, il ciclista dapprima ruota, per un breve istante, il manubrio a sinistra per generare una forza centrifuga che sposti il corpo verso destra, nella direzione verso la quale intende curvare. Solo dopo aver fatto questo fa curvare la bicicletta verso destra finché il vettore della nuova forza non si allinea correttamente con il punto di contatto delle ruote al suolo. I bambini debbono apprendere quest'aggiustamento posturale quando passano dal triciclo (con il quale il manubrio dev'essere ruotato sin dall'inizio nella direzione in cui vuole andare il ciclista) alla bicicletta.

Il sistema posturale deve affrontare perciò tre problemi. Deve mantenere una *posizione eretta stabile* (equilibrio) nonostante la forza di gravità, deve generare risposte che *anticipano* i movimenti volontari finalizzati e deve *adattarsi* alle condizioni ambientali.

Lo studio sistematico della postura è cominciato con esperimenti condotti nei quadrupedi, principalmente nel gatto decerebrato, che è un preparato in cui viene eliminato il controllo cerebrale sul tronco dell'encefalo mediante una sezione a livello mesencefalico (v. Scheda 37.1). Questo preparato fu ideato da Sherrington all'inizio del ventesimo secolo per studiare i riflessi spinali dopo aver

eliminato il controllo motorio dei centri superiori. In quegli anni, nel corso di una serie di esperimenti di grande rilievo condotti su gatti e cani decerebrati, Sherrington, Rudolph Magnus ed altri fisiologi scoprirono diversi riflessi da stiramento in quanto nel preparato decerebrato queste risposte riflesse diventano esagerate (Capitolo 36). Quando la sezione viene effettuata fra i collicoli superiori ed inferiori, il grado di contrazione dei muscoli estensori e degli altri muscoli antigravitari aumenta e si produce una condizione detta *rigidità da decerebrazione*. Questa rigidità può essere sufficientemente elevata da permettere all'animale di stare in posizione eretta senza alcun sostegno esterno. Quando in un animale decerebrato viene effettuata la sezione dei nervi sensitivi provenienti dagli arti, l'ipertonia dei muscoli antigravitari scompare del tutto e ciò dimostra che i segnali afferenti dai muscoli sono di fondamentale importanza per il controllo motorio.

Sherrington arrivò ad ipotizzare che la rigidità dei muscoli estensori in risposta alla forza di gravità, anche se espressa in "forma grottesca", rappresenti il fondamento su cui si basa il controllo posturale, anche se egli era ben consapevole del fatto che il controllo posturale non può limitarsi a questo solo meccanismo. Quando Magnus e collaboratori sezionarono il cervello a livelli più rostrali, osservarono la comparsa di una serie di risposte automatiche ai disturbi della postura che non era possibile evocare nei preparati decerebrati. Tali risposte erano organizzate in modo gerarchico ed andavano dai riflessi del capo e del collo ai riflessi di raddrizzamento. Magnus arrivò alla conclusione che il controllo posturale potesse essere costituito dalla somma di tutti questi riflessi.

I riflessi posturali, tuttavia, non sono gli unici meccanismi preposti al controllo della postura che entrano in gioco durante l'esecuzione di movimenti fini diretti ad uno scopo. Per esempio, il semplice gesto di estendere il braccio per afferrare un oggetto può destabilizzare l'equilibrio a meno che non si associ ad un'azione compensatoria eseguita opportunamente prima dell'estensione del braccio. Occorre perciò che vi sia un sistema in grado di generare risposte anticipatorie. Inoltre, è necessario avere a disposizione una vasta gamma di risposte automatiche in grado di fronteggiare qualsiasi disturbo inatteso. Infine, poiché il controllo posturale dev'essere integrato con il movimento volontario, i sistemi preposti al controllo posturale debbono essere in grado di apprendere a dare risposte adattabili alle diverse condizioni ambientali in cui si svolge il comportamento motorio. Perciò, attualmente si ritiene che il controllo posturale comporti un'integrazione, coerente con il comportamento che viene messo in atto, di numerosi sistemi neuronali, compresi quelli associati all'acquisizione di nuove conoscenze.

Postura ed equilibrio

Come si può definire la postura? Quali sono i suoi obiettivi comportamentali? La postura è essenzialmente la posizione assunta dalle varie parti del corpo le une rispetto alle altre (*sistema di coordinate egocentriche*) e rispetto all'ambiente circostante (*sistema di coordinate exocentriche*). Un terzo sistema di riferimento è quello del campo gravitazionale (*sistema di coordinate geocentrico*). L'orientamento di una parte del corpo può essere descritto rispetto ad uno di questi sistemi di riferimento a seconda del particolare contesto comportamentale. Per esempio, la conoscenza della posizione del capo rispetto all'ambiente è importante per stabilizzare la visione, mentre la conoscenza della sua posizione rispetto alle altre parti del corpo è importante per il mantenimento della postura eretta. La regolazione della postura rispetto alla forza di gravità è naturalmente importante per il mantenimento dell'*equilibrio posturale*, che può essere definito come quella condizione in cui tutte le forze che agiscono sul corpo sono bilanciate e quindi il corpo rimane nella posizione che si intende assumere (*equilibrio statico*) o è in grado di eseguire il movimento che intende compiere senza perdere l'equilibrio (*equilibrio dinamico*).

Il controllo posturale può avere scopi diversi in circostanze diverse, quali l'allineamento longitudinale di tutto il corpo per il mantenimento di una postura eretta stabile; le variazioni della postura eretta in preparazione di un movimento volontario; la modificazione della configurazione del corpo quando si intende fare un'evoluzione, come nella danza; il mantenimento dell'equilibrio, come fa un ginnasta sulla trave; o la conservazione dell'energia nell'esecuzione di compiti energeticamente dispendiosi.

Animali diversi possono utilizzare strategie posturali molto diverse fra di loro per mantenere una posizione eretta stabile in opposizione alla forza di gravità. Di conseguenza, in base ad un meccanismo basato sulle dimensioni corporee (*allometria*) l'Elefante blocca meccanicamente le gambe in linea con il vettore gravità per ridurre al minimo le forze muscolari necessarie per sorreggere il peso del corpo. Al contrario, i piccoli quadrupedi tendono i muscoli, ad articolazioni degli arti flesse, in modo da poter mutare posizione rapidamente davanti ad un pericolo. (Tenere in tensione i muscoli ad articolazioni degli arti flesse aumenta la rigidezza dei muscoli e, poiché coppie di muscoli rigidi oppongono una resistenza meccanica praticamente istantanea alle variazioni di stato, si verifica una condizione ottimale per opporsi alle perturbazioni inattese.)

Postura e movimento

L'Uomo utilizza entrambe queste strategie. Anzitutto sta in piedi come fanno gli elefanti. Invece di flettere le ginocchia, come nell'atto di balzare in avanti, blocca le articolazioni delle ginocchia e quindi le gambe assumono una postura statica e rigida, privando così di carico i muscoli antigravitari finché non occorre utilizzarli per muoversi. D'altra parte, al pari degli animali più piccoli, flette gli arti che sostengono il peso corporeo nella fase prepa-

 ISBN 88-408-1256-3

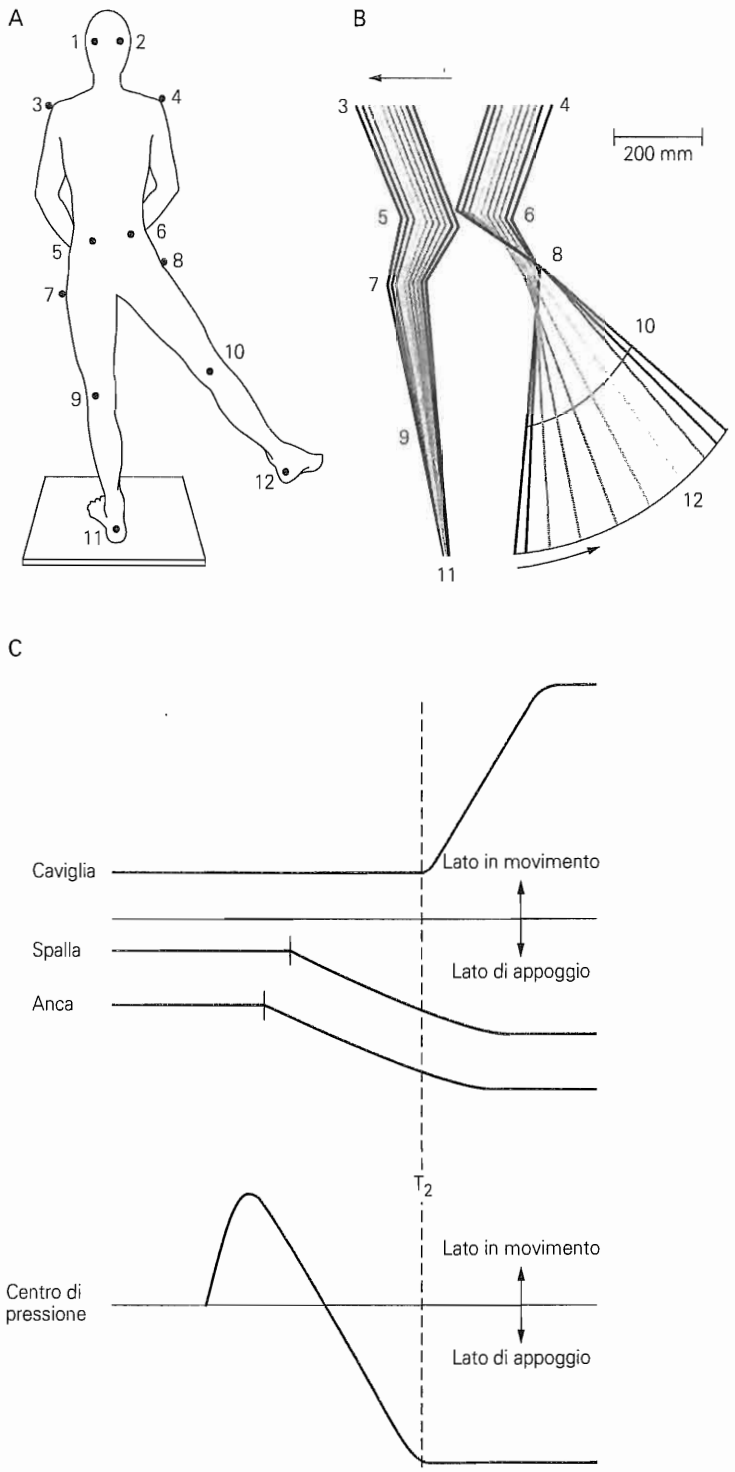


Figura 41.1 Gli aggiustamenti posturali richiedono movimenti anticipatori. (Modificata, da Lee e collaboratori, 1995.)
A. Veduta da tergo di un soggetto che sta su una piattaforma dotata di trasduttori di forza e solleva la gamba destra portandola verso destra. I **punti indicati dai numeri** identificano i punti del corpo dai quali è stata ricostruita l'immagine riportata in B.
B. Registrazione dei movimenti del tronco e delle gambe eseguiti durante la manovra di sollevamento della gamba. Le **linee nere** rappresentano il soggetto con entrambi i piedi poggiati simmetricamente per terra. Le **linee colorate** mostrano la successione degli eventi, campionati ad intervalli di 50 ms, che si susseguono nella direzione delle **frecce** e che caratterizzano l'aggiustamento posturale utilizzato per ristabilire, senza cadere, l'equilibrio sulla gamba sinistra.
C. Le registrazioni cinematiche documentano che le anche e le spalle cominciano a muoversi prima che la caviglia cominci a sollevarsi. Il centro di pressione, registrato dai trasduttori di cui è dotata la piattaforma, si muove dapprima verso l'esterno, in direzione della gamba che viene sollevata, per spostare il centro di gravità sulla gamba di sostegno. Successivamente, quando cominciano a muoversi le spalle e le anche, esso si muove in direzione opposta sotto la gamba di sostegno per poter mantenere la nuova postura.

ratoria dei movimenti volontari, come fanno gli atleti ai blocchi di partenza.

I riaggiustamenti posturali debbono essere preceduti da movimenti che ne anticipano le conseguenze

Prendiamo ora in esame ciò che succede quando una gamba viene attivamente sollevata lateralmente e l'equilibrio viene mantenuto con l'altra gamba. Poiché il centro del vettore della forza di gravità è inizialmente diretto verso un punto che si trova a metà strada fra i due piedi, il corpo cadrebbe dal lato della gamba che viene sollevata se non venisse eseguita alcuna azione *anticipatoria*. Ciò può essere agevolmente dimostrato quando si sta in piedi appoggiandosi lateralmente ad una parete rigida e si cerca di sollevare la gamba esterna. Si osserva subito che non si può fare questo movimento senza allontanarsi dalla parete!

Per mantenere l'equilibrio il movimento volontario dev'essere preceduto da un movimento di controbilanciamento che sposti il centro di gravità sulla gamba sulla quale intendiamo appoggiarci per mantenere la stazione eretta. Tuttavia, questa procedura, apparentemente semplice, richiede una serie di complesse risposte interattive.

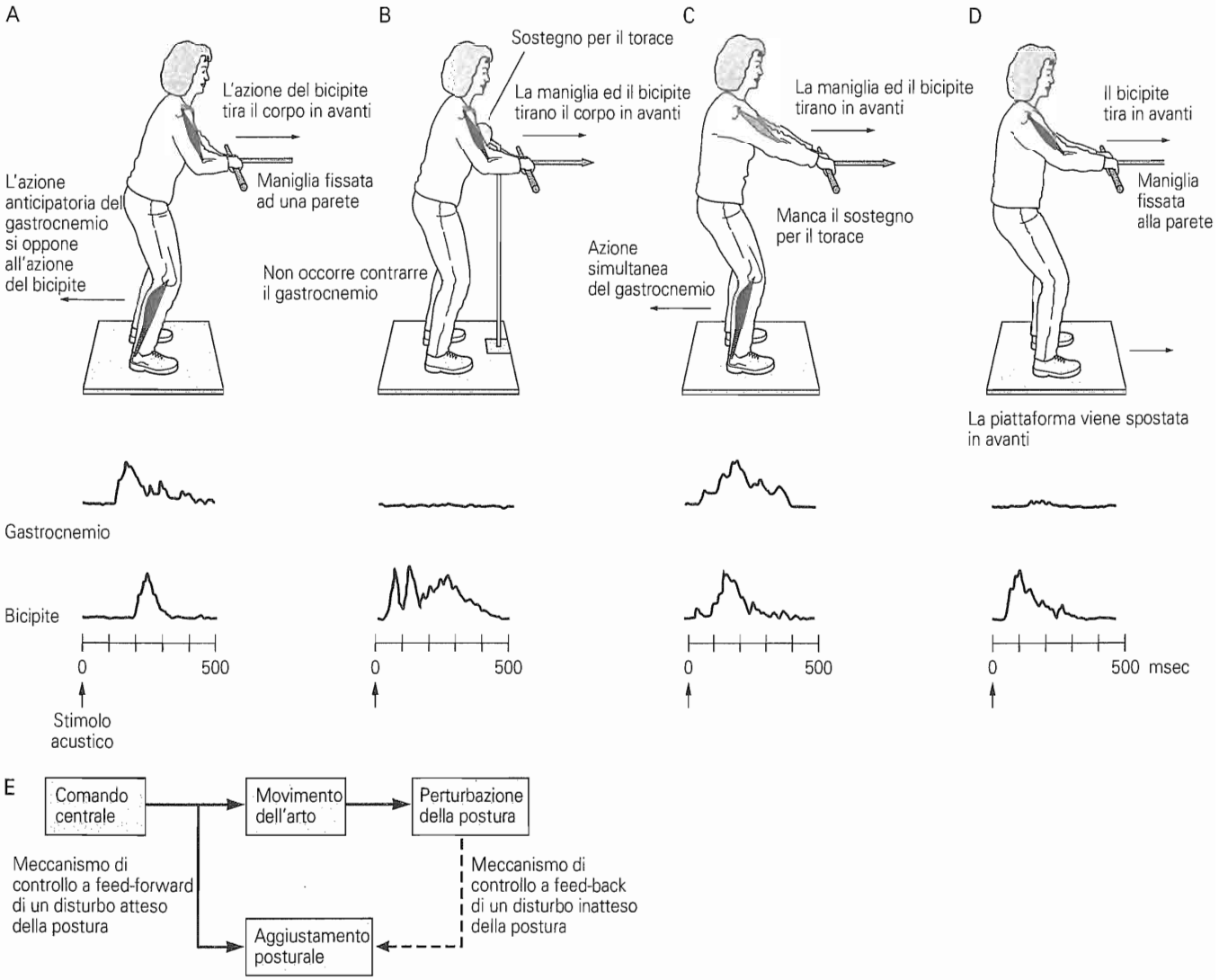


Figura 41.2 I movimenti anticipatori in risposta a perturbazioni della postura si adattano al contesto comportamentale. Le illustrazioni documentano l'attività posturale del gastrocnemio in quattro contesti comportamentali diversi. (Modificata, da Cordo e Nashner, 1982.)
A. Il soggetto sta in piedi su una piattaforma ancorata stabilmente al suolo e viene istruito a tirare, il più rapidamente possibile, una maniglia fissata a una parete, in seguito ad uno stimolo acustico. Per mantenere la postura il muscolo della gamba la cui contrazione provoca uno spostamento all'indietro (il gastrocnemio) comincia a contrarsi prima che il bicipite cominci a tirare la maniglia.
B. Quando il torace è appoggiato ad un supporto e all'improvviso la maniglia viene tirata in avanti, si osserva una risposta riflessa molto precoce a livello del bicipite, mentre il gastrocnemio rimane silente.
C. Se il soggetto non viene assicurato al supporto e la maniglia viene spostata bruscamente in avanti, la risposta riflessa precoce del bicipite viene soppressa e i muscoli del braccio e della gamba che si oppongono allo spostamento in avanti della maniglia si contraggono simultaneamente.
D. Quando la piattaforma di supporto viene spostata in avanti, determinando uno spostamento all'indietro del soggetto, il gastrocnemio non viene più attivato (altrimenti la sua contrazione farebbe cadere all'indietro il soggetto) mentre compare una risposta precoce del bicipite.
E. Componenti a feed-forward e a feed-back del controllo posturale (Modificata, da Gahéry e Massion, 1981.)

Circa 600 ms prima che la caviglia che dev'essere sollevata cominci a muoversi, il centro di pressione (registrato su una piattaforma) si sposta per un breve intervallo di tempo verso la parte esterna del piede, in modo tale da fornire la forza necessaria per trasferire il centro della massa corporea sul lato interno del piede. Poiché il cambiamento del centro di pressione innesca movimenti delle spalle e delle anche, anche questi movimenti debbono iniziare prima che la caviglia cominci a muoversi. Quando le spalle e le anche cominciano a muoversi, il centro di pressione ritorna sulla gamba si sostegno (Figura 41.1).

Il controllo posturale si conforma alle esigenze richieste dai singoli atti comportamentali

Le azioni anticipatorie sono estremamente adattabili e variano a seconda delle esigenze comportamentali (Figura 41.2). È relativamente facile dimostrare la dipendenza del controllo posturale dal contesto comportamentale o *atteggiamento posturale*. Per esempio, mettiamo il braccio destro di fianco al tronco con l'avambraccio orizzontale in modo che l'articolazione del gomito sia ad angolo retto. Poi, mentre manteniamo attivamente questa postura ad occhi chiusi, cerchiamo di spingere l'avam-

 ISBN 88-408-1256-3

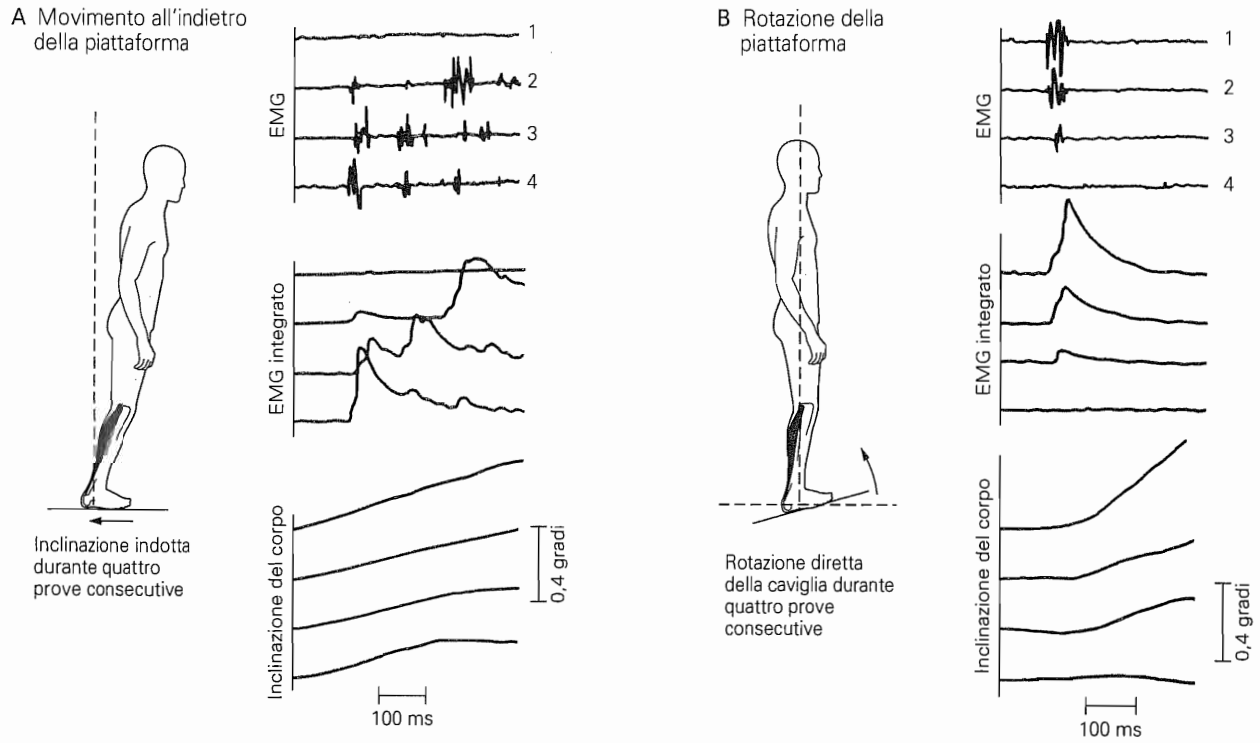


Figura 41.3 È possibile apprendere a dare risposte anticipatorie appropriate alle perturbazioni della postura. (Modificata da Nashner, 1976.)
A. Il movimento all'indietro della piattaforma fa inclinare il corpo in avanti e ciò fa sì che il gastrocnemio, che viene stirato da questa manovra, si contragga opponendosi all'inclinazione in avanti del corpo per poter mantenere la postura. Nelle repliche successive di questa manovra la risposta del muscolo tende a diventare via via più intensa e la sua latenza tende a diminuire.
B. Quando la piattaforma viene ruotata verso l'alto, l'azione del gastrocnemio tenderebbe ad accentuare l'inclinazione all'indietro del corpo. Di conseguenza, nelle repliche successive di questa manovra la risposta del muscolo diminuisce e ciò riduce la tendenza del corpo ad inclinarsi all'indietro.

braccio verso il basso con la mano sinistra. Se improvvisamente togliamo la pressione esercitata dalla mano sinistra verso il basso, l'avambraccio destro fa un modesto movimento o non si muove per nulla. La soppressione anticipatoria dell'attività dei flessori dell'avambraccio destro è sincronizzata con la cessazione prevista della pressione esercitata dalla mano sinistra. Quindi, sempre ad occhi chiusi, chiediamo a un collega di applicare una pressione verso il basso sul nostro braccio destro e poi di toglierla senza preavviso. In questo caso l'avambraccio destro si sposta verso l'alto.

Le risposte anticipatorie dipendono da un controllo a feed-forward. Il comando centrale relativo ad un movimento volontario è associato con un simultaneo comando a feed-forward che anticipa una perturbazione posturale attesa. Invece, gli aggiustamenti posturali a disturbi inattesi dipendono da meccanismi a feed-back. Questi aggiustamenti possono essere relativamente semplici e rapidi, come avviene nel caso del riflesso da stiramento del bicipite (Figura 41.2B), ma in genere sono il risultato di complesse reazioni motorie che vengono apprese ed eseguite come un'unica risposta (Figura 41.2C). Le interazioni fra controllo a feed-forward e controllo a feed-back sono descritte nella Figura 41.2E.

Gli elementi di base del controllo posturale sono innati, anche se possono essere modificati in misura considerevole mediante l'apprendimento. La postura eretta rigida dei quadrupedi sottoposti a decerebrazione è innata, al pari della loro risposta stereotipata quando viene meno il sostegno posturale di una o più gambe. Se il sostegno di due gambe disposte diagonalmente viene improvvisamente meno, l'animale decerebrato reagisce appoggiandosi attivamente sulle altre due. Il vantaggio di questa strategia è che non occorre spostare il centro di gravità, anche se si crea qualche problema di stabilità. Se un animale intatto viene addestrato ad attendersi che verrà meno il sostegno di una gamba, esso tende ad adottare una strategia del tutto diversa: quando uno dei sostegni viene meno il centro di gravità viene attivamente spostato sulle altre tre gambe. Quest'azione fornisce all'animale il sostegno necessario ed assicura il mantenimento dell'equilibrio.

All'inizio del ventesimo secolo un gruppo di ricercatori russi, utilizzando tecniche di condizionamento classico pavloviano dimostrò che gli animali sono in grado di apprendere risposte anticipatorie a feed-forward. Questi ricercatori addestravano animali con gli arti deafferentati a togliere il sostegno di un arto sollevando attivamente una zampa in risposta ad un segnale acustico. La registrazione dell'attività dei muscoli coinvolti nel mantenimento della postura documentò che gli animali condizionati attivavano sempre in modo appropriato i muscoli antigravitari delle altre tre gambe *prima* di sollevare la zampa.

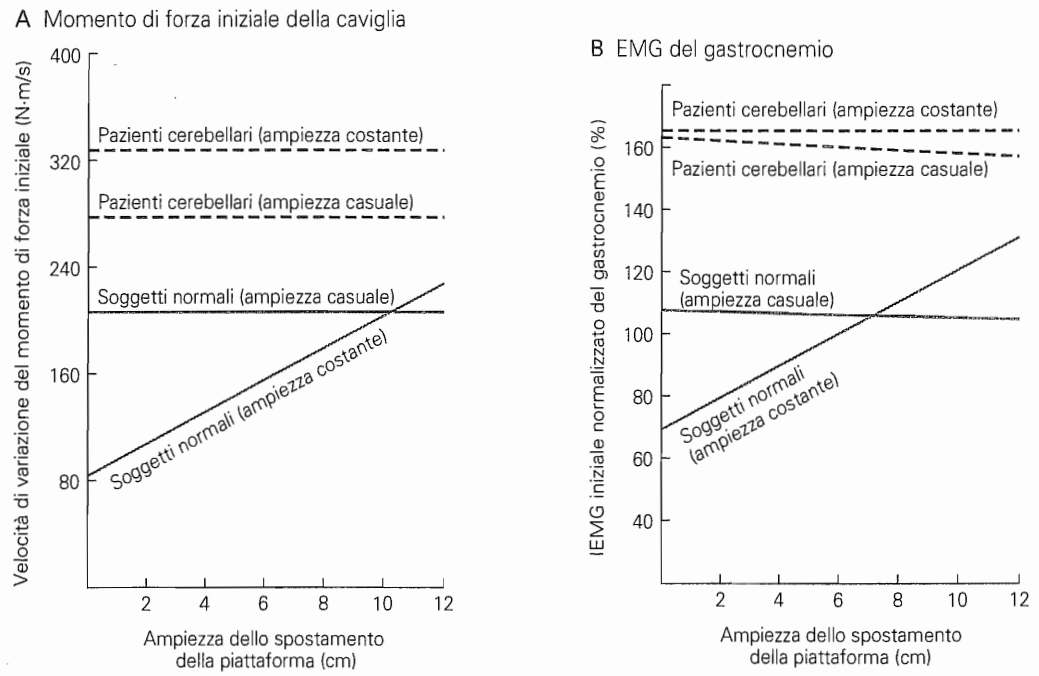


Figura 41.4 I pazienti di atrofia del lobo anteriore del cervelletto non sono in grado di graduare in modo appropriato le loro risposte posturali anticipatorie. I soggetti stavano in piedi su una piattaforma che, all'improvviso e in modo inatteso, veniva spostata all'indietro in misura diversa. Nei due grafici sono state tracciate le rette di regressione medie del momento di forza iniziale della caviglia (A) e dell'elettromiogramma del gastrocnemio (B) per una serie di spostamenti di ampiezza diversa in due gruppi di prove. I dati sono stati ottenuti da 10 pazienti portatori di lesioni del lobo anteriore del cervelletto e da 10 soggetti normali. Ogni soggetto veniva sottoposto a due serie di 10 prove ciascuna. Nella prima serie la piattaforma veniva spostata in misura diversa seguendo una sequenza casuale ed imprevedibile. Nella seconda serie l'ampiezza dello spostamento della piattaforma era sempre la stessa in tutte le prove. I soggetti normali imparavano a graduare le loro risposte agli spostamenti prevedibili, mentre i pazienti con una lesione cerebellare non riuscivano a farlo. (Modificata, da Horak e Diener, 1994.)

Più recentemente Lew Nashner ideò un ingegnoso esperimento per dimostrare che anche l'Uomo è in grado di apprendere ad adattare il suo controllo posturale. I soggetti che eseguivano l'esperimento stavano in posizione eretta su una piattaforma, che poteva essere spostata all'indietro senza venire inclinata o poteva essere inclinata in modo che le dita fossero rivolte verso l'alto, senza venire spostata all'indietro. Entrambe queste manovre inducono lo stiramento del gastrocnemio. Tuttavia, mentre lo spostamento del corpo in avanti induceva la contrazione del muscolo, lo spostamento del corpo all'indietro provocava il suo rilasciamento. È evidente che i soggetti erano in grado di imparare a dare la risposta appropriata ad entrambe le condizioni (Figura 41.3).

L'adattamento del controllo posturale richiede l'integrità del cervelletto

Nashner osservò anche che i pazienti portatori di lesioni cerebellari non sono affatto in grado di adattare il controllo della postura alle variazioni delle condizioni ambientali. Questa osservazione suggerisce che il cervelletto svolga un importante ruolo funzionale in questo tipo di apprendimento motorio. Fay Horak e Hans Diener hanno studiato l'adattamento del controllo posturale in pazienti con lesioni del lobo anteriore del cervelletto. Come negli esperimenti di Nashner, i soggetti stavano in posizione eretta su una piattaforma che all'improvviso veniva spostata all'indietro. Lo spostamento della piattaforma poteva essere effettuato in due condizioni diverse. In una serie di prove essa veniva spostata in misura diversa secondo un ordine casuale. In un'altra serie veniva spostata nella stessa misura in tutte le prove.

In questi esperimenti si procedeva a registrare il momento di forza della caviglia e l'attività elettromiografica integrata nei 75 ms immediatamente successivi all'applicazione dello stimolo, prima cioè che entrasse in gioco il meccanismo sensitivo-motorio a feed-back innescato dallo stimolo. Né i pazienti né i soggetti di controllo riuscivano a graduare la loro risposta nelle prove in cui lo spostamento della piattaforma veniva modificato in modo casuale. Al contrario, quando la piattaforma veniva spostata nella stessa misura in tutte le prove, i soggetti normali apprendevano a graduare in modo appropriato la loro risposta, mentre i pazienti con lesione cerebellare non erano in grado di farlo (Figura 41.4).

L'adattamento del controllo posturale alla locomozione viene appreso con l'esperienza

Le persone normali sono in grado di camminare molto bene dritto in avanti anche quando sono bendati. Per ese-

 ISBN 88-408-1256-3

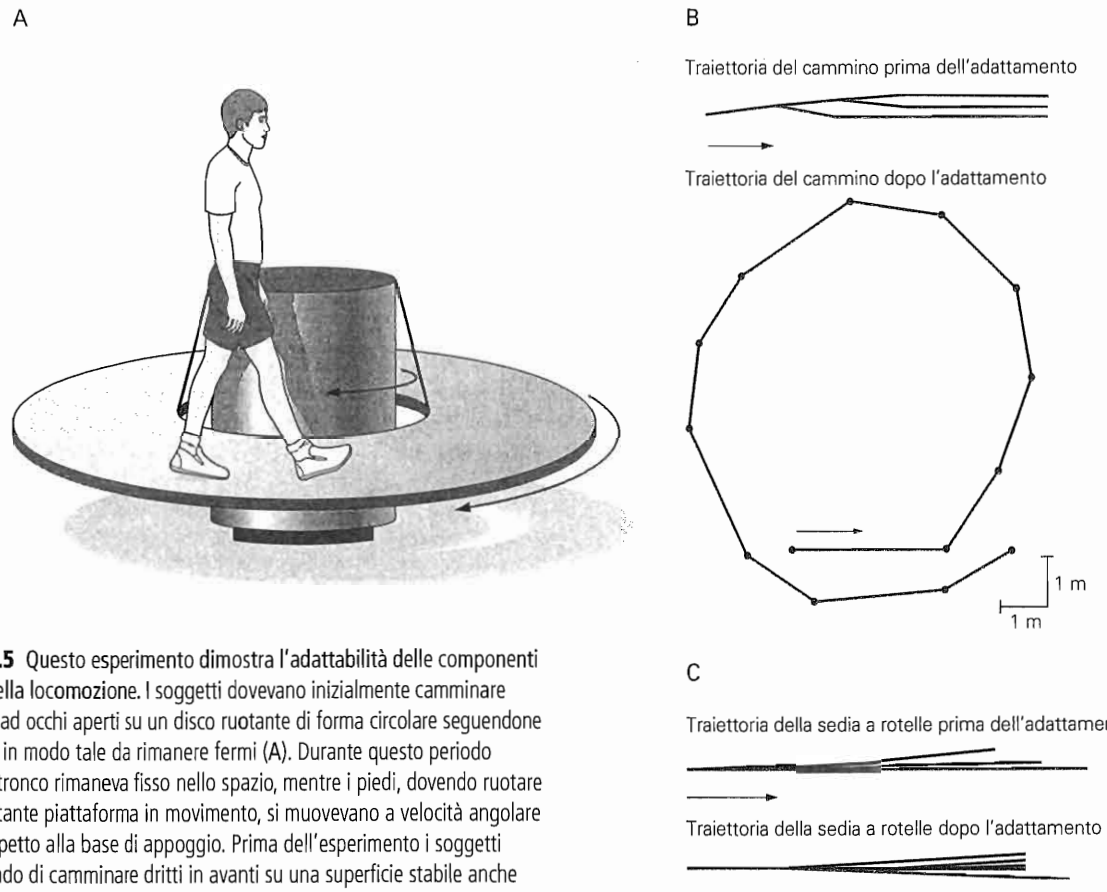


Figura 41.5 Questo esperimento dimostra l'adattabilità delle componenti posturali della locomozione. I soggetti dovevano inizialmente camminare per 1-2 ore ad occhi aperti su un disco ruotante di forma circolare seguendone il perimetro in modo tale da rimanere fermi (A). Durante questo periodo di tempo il tronco rimaneva fisso nello spazio, mentre i piedi, dovendo ruotare sulla sottostante piattaforma in movimento, si muovevano a velocità angolare costante rispetto alla base di appoggio. Prima dell'esperimento i soggetti erano in grado di camminare dritti in avanti su una superficie stabile anche quando venivano bendati. Dopo essersi adattati a camminare sulla piattaforma rotante, quando venivano bendati, essi non erano più in grado di camminare in avanti seguendo una traiettoria rettilinea ma seguivano invece, *inconsapevolmente*, una traiettoria curva ruotando stabilmente il tronco rispetto al piede di appoggio (B) anche quando la velocità angolare del corpo era ben al di sopra della soglia vestibolare necessaria per risvegliare la sensazione di rotazione. Al contrario, dopo l'adattamento, i soggetti, anche se bendati, erano in grado di muoversi su una sedia a rotelle guidata manualmente seguendo una traiettoria rettilinea (C). Queste osservazioni dimostrano che l'apprendimento motorio avviene a livello del sistema podocinetico devoluto al controllo sensitivo-motorio della rotazione del tronco rispetto al piede di appoggio.

guire correttamente questo compito occorre un accurato controllo neuromuscolare della rotazione del tronco sul piano orizzontale rispetto ai piedi che poggiano al suolo in modo tale da evitare che la traiettoria della locomozione diventi curva. Questo tipo di controllo neuromuscolare dev'essere appreso con la pratica.

In una recente serie di esperimenti è stato chiesto ad un gruppo di volontari di camminare su un disco ruotante seguendone il perimetro ma senza spostarsi nello spazio, in modo analogo a quanto avviene quando si cammina su una piattaforma mobile. Dopo aver camminato in questa condizione inusuale per almeno un'ora, i soggetti, quando venivano bendati, non erano più in grado di camminare dritto in avanti su una superficie stabile. Al contrario, questi soggetti, senza accorgersene, camminavano seguendo una traiettoria curva, anche quando la velocità di rotazione del disco era nettamente superiore alla soglia di percezione degli stimoli vestibolari. Questi stessi soggetti erano invece in grado di muoversi seguendo una traiettoria rettilinea, seduti su una sedia a rotelle pilotata manualmente. Quest'ultima osservazione dimostra che l'apprendimento interessava esclusivamente le componenti posturali esposte allo stimolo al quale i soggetti si erano adattati in precedenza, cioè quelle relative al sistema locomotorio degli arti inferiori (Figura 41.5). Di conseguenza, la capacità di adattamento alle condizioni ambientali avviene seguendo un flusso di informazioni posturali diretto "dal basso verso l'alto". Al contrario, il controllo delle relazioni spaziali fra il capo ed il tronco operato dal sistema vestibolo-cervicale avviene seguendo un flusso di informazioni "dall'alto verso il basso".

Contributi vestibolari e cervicali

Quando una persona viene fatta ruotare in una direzione per circa un minuto e poi cerca di stare in piedi piegando di colpo il capo rispetto al tronco, cade a terra perché vengono evocati vivaci ma inconsulti riflessi posturali vestibolospinali (non provate a farlo senza un punto d'appoggio perché vi potreste fare male). Perché questi riflessi hanno effetti così deleteri in circostanze come queste? Ciò avviene perché l'erronea risposta vestibolospinale che viene evocata dopo una rotazione prolungata viene incongruantemente accoppiata alla contestuale ma normale stimolazione delle afferenze cervicali, indotta dall'inclinazione del capo.

In circostanze normali è possibile ruotare bruscamente il capo rispetto al tronco senza che compaia alcun disturbo dell'equilibrio, ma questo avviene solo perché i riflessi vestibolospinali sono perfettamente controbilanciati dai segnali afferenti che provengono dal collo. Quando il tronco è fermo, normalmente queste due distinte e potenti influenze si cancellano reciprocamente del tutto, per cui la loro presenza non viene rilevata dal sistema nervoso centrale. Invece, quando il tronco si muove rispetto allo spazio circostante, diventa evidente il ruolo diverso di queste due vie che proiettano al midollo spinale.

I riflessi vestibolari e cervicali sono sottoposti a controllo volontario

Molte ricerche comportamentali condotte nella prima metà del secolo ventesimo e divenute ormai classiche hanno condotto alla scoperta di una serie di riflessi innati vestibolocervicali, vestibolospinali, cervico-cervicali e cervicospinali.

Poiché i segnali afferenti che provengono dall'apparato vestibolare ritrasmettono informazioni sul movimento inerziale del capo nello spazio (Capitolo 40), è naturale che il riflesso vestibolocervicale svolga un ruolo funzionale importante nella stabilizzazione del capo nello spazio. Tuttavia, è significativo il fatto che il riflesso vestibolocervicale agisca in modo del tutto diverso dai più familiari riflessi vestibolo-oculari che stabilizzano gli occhi (Capitolo 39). Quando il riflesso vestibolocervicale agisce sui muscoli del collo per stabilizzare il capo nello spazio, la risposta motoria, poiché si oppone alla perturbazione indotta dal movimento del capo, tende necessariamente ad annullare il segnale vestibolare alla fonte. In altre parole, questo riflesso opera come un sistema a feed-back negativo attivato da un segnale d'errore.

Al contrario, il riflesso cervico-cervicale risponde allo stiramento dei muscoli del collo ed ai recettori articolari e quindi stabilizza il capo rispetto al tronco (piuttosto che rispetto allo spazio esterno). Di conseguenza, quando il tronco è fermo, i riflessi vestibolocervicale e cervico-cervicale collaborano fra di loro per stabilizzare il capo. Tuttavia, quando il tronco ruota rispetto al capo, come avviene quando si guarda un oggetto immobile mentre si gira l'angolo della strada, il riflesso cervico-cervicale dev'essere soppresso in modo tale che sia solo il riflesso vestibolocervicale a stabilizzare il capo. Perciò, anche se sono innati, questi riflessi debbono essere sotto un controllo superiore perché possano adeguarsi al particolare tipo di movimento volontario che si intende eseguire.

I riflessi vestibolospinali e cervicospinali cooperano nel mantenimento della stabilità della postura

I riflessi innati vestibolospinale e cervicospinale assicurano il mantenimento automatico della stabilità posturale.

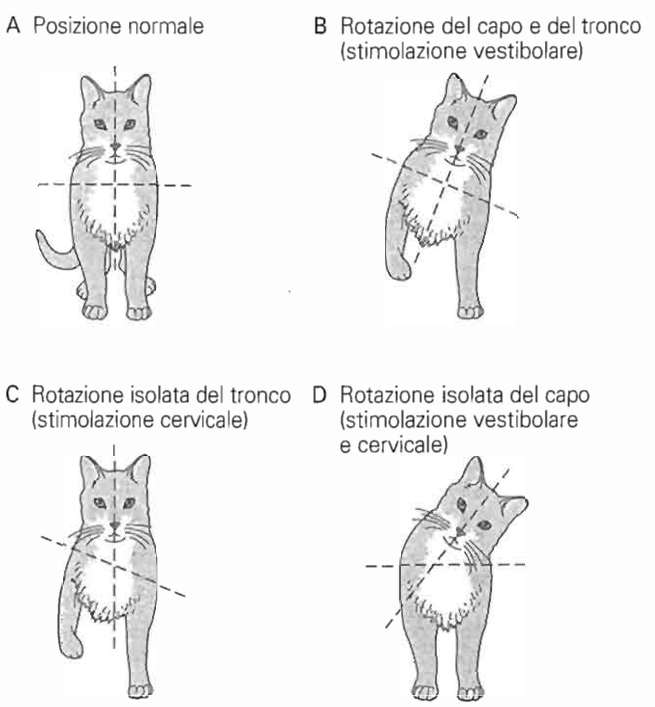


Figura 41.6 I riflessi vestibolospinale e cervicospinale agiscono in modo sinergico nel mantenimento della postura del corpo, indipendentemente dal fatto che il capo e il tronco si muovano insieme o in modo indipendente.
A. Il capo ed il tronco sono in posizione eretta normale e gli arti anteriori sono entrambi estesi.
B. La rotazione passiva verso sinistra sia del capo che del collo provoca l'estensione della gamba sinistra e la flessione di quella destra. Questo tipo di risposta riflessa è di origine esclusivamente vestibolare perché non vi è alcun movimento indipendente del capo e del tronco.
C. L'inclinazione del tronco verso sinistra mentre il capo viene tenuto fisso nello spazio produce la stessa risposta comportamentale osservata in B. Tuttavia, in questo caso la risposta riflessa è generata esclusivamente dal riflesso cervicospinale.
D. Quando il capo viene ruotato sia rispetto alla direzione della forza di gravità che rispetto al tronco, le risposte dei due riflessi sono opposte fra di loro e gli arti rimangono estesi, assicurando il mantenimento dell'equilibrio, e permettendo in tal modo perciò al capo di ruotare rispetto al tronco senza indurre alcuna perturbazione della postura.

Per esempio, se il capo ed il tronco di un quadrupede vengono entrambi inclinati passivamente verso sinistra, il riflesso vestibolospinale provoca l'estensione delle gambe di sinistra e la flessione delle gambe di destra per opporsi alla perturbazione. Se invece viene inclinato passivamente verso sinistra solo il tronco ed il capo rimane fisso, il riflesso cervicospinale si oppone all'inclinazione del tronco. Tuttavia, se il capo viene ruotato mentre il tronco rimane stazionario, la risposta di ciascuno di questi riflessi si oppone a quella dell'altro e quindi la postura eretta dell'animale non viene modificata (Figura 41.6). Ancora una volta, anche se questi riflessi sono innati, le loro risposte possono essere modificate o sostituite da risposte diverse ad opera dei centri cerebrali superiori in modo da renderle congruenti al contesto comportamentale.

Un'altra risposta vestibolospinale innata compare a seguito di una caduta improvvisa. In una persona che cade inaspettatamente si osserva una risposta estensoria

 ISBN 88-408-1256-3

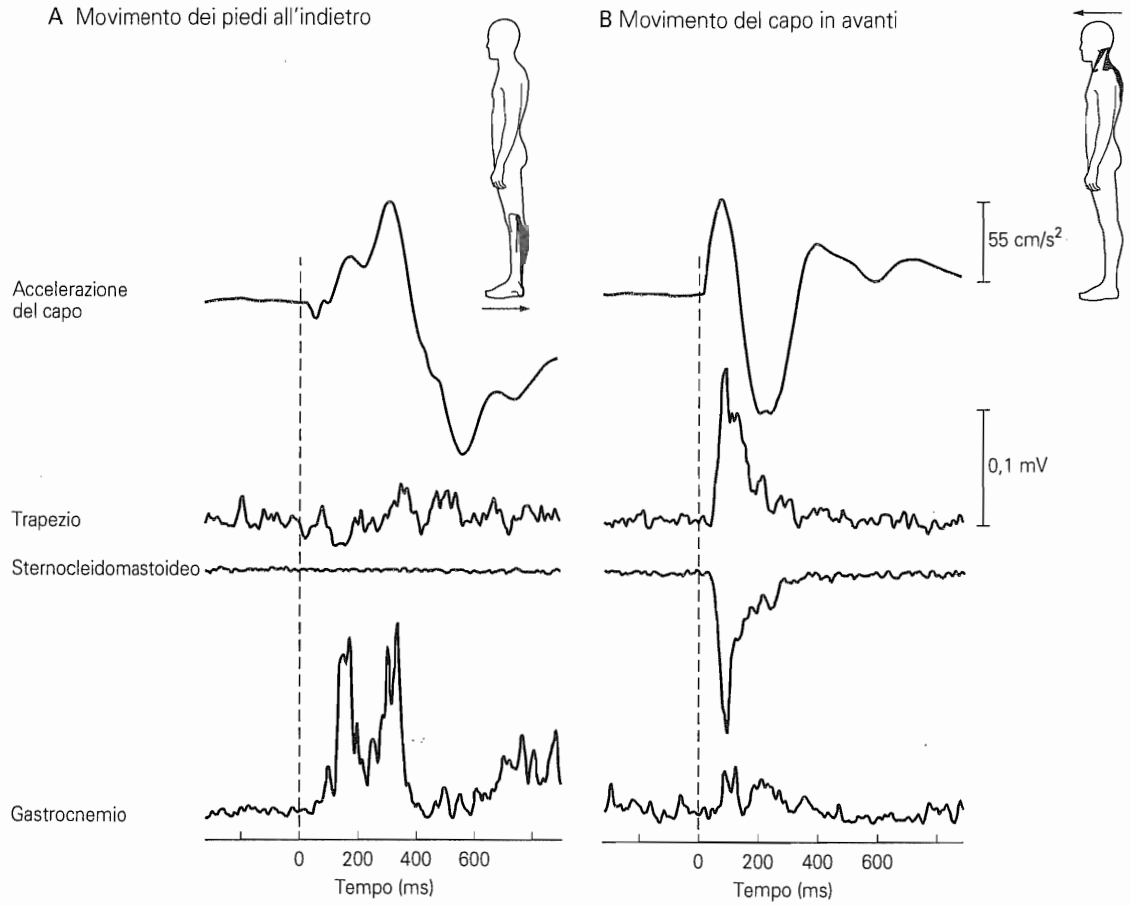


Figura 41.7 Il contributo dell'apparato vestibolare agli aggiustamenti posturali è diverso a seconda che la perturbazione primaria agisca sui piedi o sul capo. (Modificata, da Horak e collaboratori, 1994.)
A. Un movimento improvviso dei piedi all'indietro determina la comparsa di una risposta precoce del gastrocnemio, ma non provoca alcuna risposta di rilievo nei muscoli del collo trapezio e sternocleidomastoideo. Anche se il capo si muove quando i piedi si spostano, l'attivazione dei recettori vestibolari che ne consegue non può essere responsabile della risposta del gastrocnemio perché la sua latenza è troppo breve. Questa latenza è infatti quella del riflesso da stiramento.
B. Al contrario, un'accelerazione improvvisa del capo ha effetti opposti: un'intensa risposta a breve latenza dei muscoli del collo e nessuna risposta o una risposta di piccola ampiezza nel gastrocnemio.

stereotipata dei muscoli antigravitari delle gambe, che contribuisce ad attutire l'impatto della caduta. La latenza di questo tipo di risposta si aggira sui 100 ms e quindi essa può risultare utile solo nel caso di cadute da altezze abbastanza grandi da permettere la comparsa della risposta stessa. Anche in questo caso occorre che questa risposta riflessa innata sia flessibile e venga integrata con un controllo volontario basato sulla valutazione della distanza dal suolo.

Quando un gatto con una visione distinta viene lasciato cadere all'improvviso, la risposta vestibolospinale di breve latenza si sovrappone all'attività contesto-dipendente dei muscoli, che compare uno o due millisecondi prima dell'istante in cui si prevede che avvenga l'impatto col suolo. I riflessi spinali da stiramento non sono in grado da soli di opporsi all'impatto con il suolo qualunque sia l'altezza dalla quale avviene la caduta, in quanto la loro latenza, che comprende anche il tempo necessario per il processo di accoppiamento elettro-meccanico, è troppo lunga per poter decelerare lo stiramento dei muscoli, anche se si tratta di riflessi da stiramento monosinaptici. Questa latenza relativamente lunga è fonte di un'ulteriore complicazione quando, per esempio, si scende un gradino di cui non si conosce in anticipo l'altezza. Se il tempo di caduta è inferiore alla latenza della risposta del riflesso vestibolospinale, la decelerazione dei muscoli non può aver luogo e si verifica un pericoloso impatto delle strutture ossee con il suolo.

Il contributo vestibolare al controllo posturale dipende dal tipo di perturbazione che viene applicata. Per esempio, se la piattaforma sulla quale sta un paziente con deficit del labirinto vestibolare viene spostata all'indietro di colpo e senza alcun preavviso, i muscoli posturali del paziente rispondono normalmente contrastando la sua tendenza a cadere in avanti. Se invece viene perturbata la posizione del capo piuttosto che quella dei piedi, il paziente non è in grado di rispondere con reazioni correttive normali di breve latenza (Figura 41.7).

Una funzione primaria delle risposte vestibolari è quella di stabilizzare il capo nello spazio. Quando una persona normale sta in equilibrio su una piccola superficie di supporto, entra in gioco la cosiddetta strategia

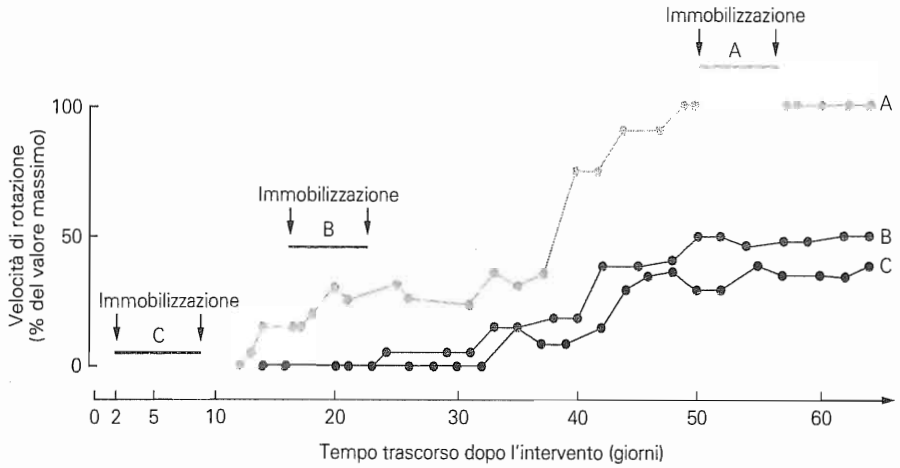


Figura 41.8 Nei gatti sottoposti ad asportazione unilaterale del labirinto vestibolare il grado di recupero definitivo della capacità di mantenere l'equilibrio dinamico dipende in misura considerevole dal trattamento postoperatorio. Curve di recupero della capacità di camminare su un asse che viene fatto ruotare a velocità diverse. (Le curve si riferiscono al recupero che si osserva a partire da 12 giorni dopo l'intervento chirurgico in quanto prima di questo intervallo temporale i gatti non sono in grado di camminare sull'asse neanche se questo viene mantenuto fermo.) Gli animali liberi di muoversi recuperano completamente dopo circa 6 settimane di esercizio. Un periodo di una settimana di immobilizzazione dopo il ricupero completo non ha alcun effetto (A). Immobilizzando gli animali a metà del periodo di recupero, il grado di quest'ultimo si riduce in misura considerevole (B). Una settimana di immobilizzazione effettuata subito dopo l'intervento riduce il grado *definitivo* di recupero a circa il 40% del suo livello potenziale (C). (Modificata, da Xerri e Lacour, 1980.)

equilibrante dell'anca. Il capo rimane fermo e l'equilibrio viene mantenuto spostando continuamente in avanti e all'indietro il cingolo pelvico. In condizioni come queste, nelle quali i soggetti normali non hanno difficoltà a mantenere l'equilibrio, i pazienti con deficit labirintici lo perdono rapidamente perché mancano delle componenti vestibolari che contribuiscono alla stabilizzazione del capo. Anche i gatti appena sottoposti a labirintectomia perdono immediatamente l'equilibrio e cadono quando ruotano il capo sia rispetto al tronco che rispetto all'ambiente esterno, perché i riflessi cervicospinali non vengono più controbilanciati dalle risposte mediate dai segnali vestibolari.

Probabilmente si può ipotizzare l'esistenza di un meccanismo simile per spiegare perché, mentre i gatti normali apprendono rapidamente a camminare su un tappeto mobile senza cadere, i gatti sottoposti a labirintectomia bilaterale non recuperano mai la capacità di eseguire correttamente questo compito. Al contrario, gli animali con lesione unilaterale del labirinto possono riapprendere ad eseguire questo complesso compito motorio mediante meccanismi di adattamento del tipo di quelli che verranno presi in esame successivamente. È importante rilevare che il grado di recupero a lungo termine dipende, in misura considerevole, dal trattamento cui vengono sottoposti gli animali nel periodo postoperatorio. Di norma, gli animali recuperano completamente in circa 6 settimane. Ma se nei primi 10 giorni dopo l'intervento di lesione vengono immobilizzati artificialmente per una settimana, il grado di recupero *definitivo* è notevolmente ridotto e non va mai oltre il 40% del recupero normale. L'immobilizzazione effettuata a metà del periodo di recupero pregiudica in misura cospicua le potenzialità del recupero stesso, mentre quando la si applica dopo che si è avuto il completo recupero essa non ha alcun effetto perché l'apprendimento è stato completato (Figura 41.8).

Apprendimento motorio e controllo del riflesso vestibolo-oculare

L'apprendimento ad adattare il comportamento motorio è stato ampiamente studiato nel sistema vestibolo-oculare. In questa sede, ci limiteremo a riassumere le concezioni attuali sui meccanismi centrali che ne stanno alla base.

Quando si guarda attraverso occhiali dotati di lenti d'ingrandimento, le immagini retiniche del mondo esterno risultano ingrandite e la loro velocità di movimento diventa superiore a quella del capo. In condizioni normali il riflesso vestibolo-oculare fa ruotare gli occhi nello spazio in una direzione che consente di compensare gli effetti del movimento del capo ed alla stessa velocità, cioè con un guadagno unitario. Quando si portano occhiali dotati di lenti d'ingrandimento, all'inizio questa risposta non è appropriata. Tuttavia, se si continua ad inforcare questi stessi occhiali senza soluzione di continuità per circa una settimana, il riflesso vestibolo-oculare diventa di nuovo in grado di stabilizzare le immagini retiniche perché il suo guadagno è aumentato in misura adeguata. Questa variazione del guadagno del riflesso è dovuta ad un aggiustamento che adatta l'efficacia sinaptica (*guadagno nervoso*) del circuito riflesso alle condizioni in cui avviene la visione del mondo esterno e consente di adeguare la risposta riflessa senza che siano necessari ulteriori segnali a feed-back. Nella Figura 41.9 è riportato il decorso temporale dell'aumento (o della diminuzione)

 ISBN 88-408-1256-3

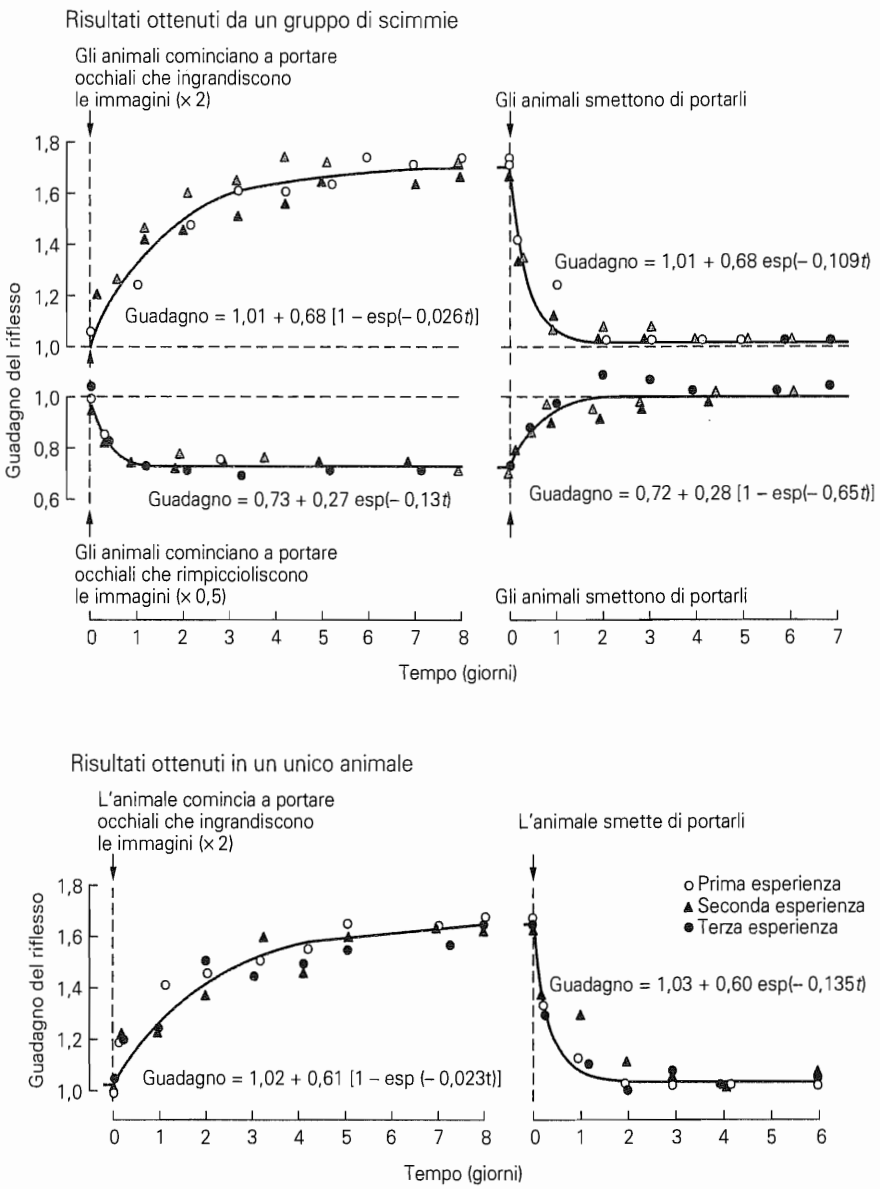


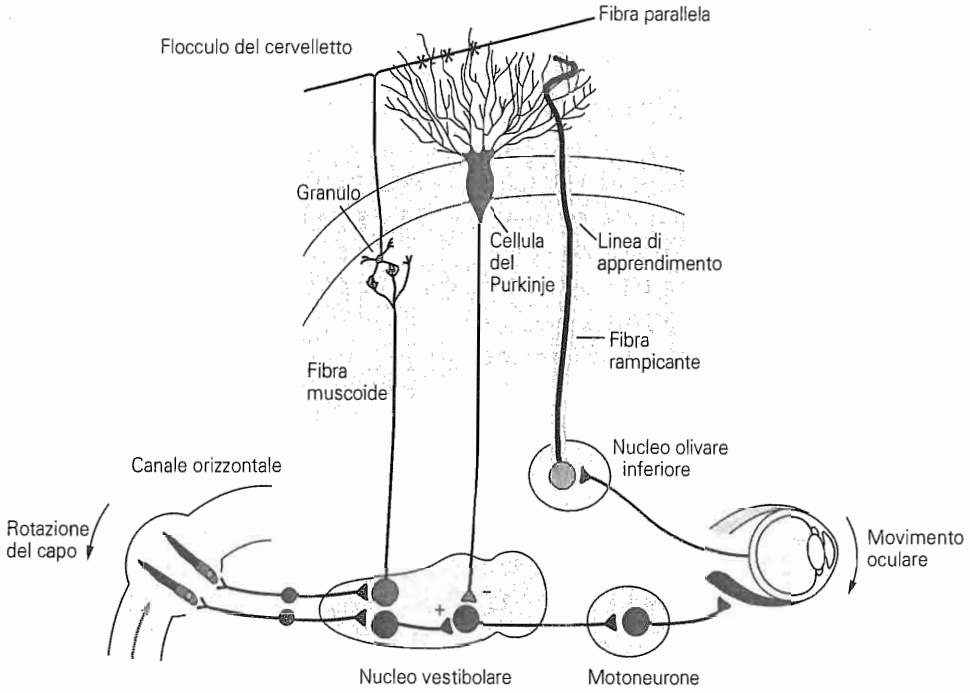
Figura 41.9 Il guadagno del riflesso vestibolo-oculare di scimmie alle quali vengono fatte portare lenti che ingrandiscono (× 2) o rimpiccioliscono (× 0,5) le immagini aumenta o diminuisce gradualmente. (Modificata, da Miles e Eighmy, 1980.)
A. I risultati ottenuti, analizzando i dati rilevati in *diversi* animali, indicano che il fenomeno è sempre presente.
B. I risultati che si ottengono in condizioni diverse nello *stesso* animale indicano che l'adattamento non dipende dalle precedenti esperienze di adattamento. Nelle equazioni delle curve di regressione il tempo (*t*) è espresso in ore. Dall'analisi dei grafici risulta evidente che gli effetti di un ciclo di apprendimento non si ripercuotono su quello successivo.

del guadagno del riflesso vestibolo-oculare di un gruppo di scimmie alle quali venivano fatti portare occhiali dotati di lenti d'ingrandimento (o lenti che rimpiccioliscono le immagini).

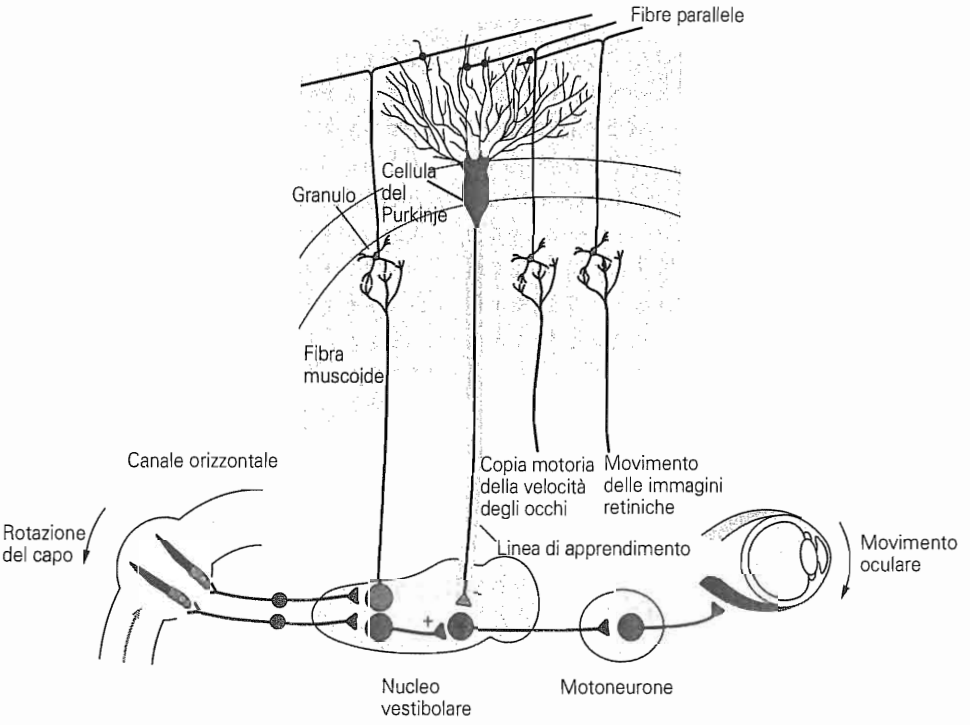
In questo caso si può parlare di *adattamento* del riflesso in quanto la risposta tende ad adeguarsi all'esigenza di stabilizzare automaticamente le immagini retiniche durante il movimento del capo, esigenza scaturita dalla nuova situazione comportamentale dovuta al tipo di lenti. Questo riflesso è *plastico* in quanto si conserva anche se l'animale viene posto al buio o tenuto in un ambiente illuminato con il capo immobilizzato; il guadagno mantiene infatti il valore raggiunto durante il processo di adattamento perché entrambe le condizioni non creano al riflesso vestibolo-oculare nessuna situazione di conflitto. Perciò, una volta che si sia verificata una variazione del guadagno, è possibile ritornare alla condizione normale solo attraverso un nuovo processo di adattamento attivo. Quando a seguito di una prescrizione medica vengono portati occhiali che ingrandiscono o rimpiccioliscono le immagini retiniche, occorre un po' di tempo prima che si verifichi un adattamento del guadagno del riflesso vestibolo-oculare tale da assicurare la stabilizzazione automatica delle immagini retiniche. Durante il periodo di adeguamento del guadagno si possono avere disturbi del controllo posturale e quando si muove il capo le immagini retiniche diventano sfuocate.

Figura 41.10 (Pagina accanto) Per spiegare l'adattamento del riflesso vestibolo-oculare sono state avanzate due ipotesi.
A. Secondo la prima ipotesi, avanzata da Ito, la "linea di istruzione" è costituita dalla via formata dalle fibre rampicanti, che dal nucleo olivare inferiore si porta alle cellule del Purkinje della corteccia cerebellare, mentre l'"apprendimento" dell'adattamento avviene nella corteccia cerebellare, a livello delle sinapsi che le fibre parallele attivate da segnali di origine vestibolare stabiliscono con le cellule del Purkinje. (Modificata, da Ito, 1984.)
B. Secondo l'ipotesi di Miles-Lisberger, la "linea di istruzione" è costituita dalle *proiezioni* delle cellule del Purkinje, mentre la sede dove avviene l'"apprendimento" è costituita dai neuroni dei nuclei vestibolari del tronco dell'encefalo che ricevono le proiezioni delle cellule del Purkinje. Se durante la rotazione del capo la direzione dello sguardo viene pienamente stabilizzata dal riflesso vestibolo-oculare, il segnale vestibolare relativo alla rotazione del capo nello spazio e quello relativo alla copia dei movimenti oculari rispetto

A Ipotesi di Ito



B Ipotesi di Miles-Lisberger



al capo (ritrasmesso dalle proiezioni delle fibre muscoidi alla corteccia cerebellare) dovrebbero essere uguali ed opposti. In altri termini, durante i movimenti normali del capo i due segnali si cancellano reciprocamente perché si sommano a livello delle cellule del Purkinje. Perciò, non dovrebbe essere presente alcun segnale di "istruzione" ritrasmesso dalle proiezioni delle cellule del Purkinje della corteccia cerebellare.

Tuttavia, se l'uscita del riflesso vestibolo-oculare è troppo lenta per stabilizzare le immagini sulla retina (come avviene quando si inforcano per la prima volta lenti che ingrandiscono le immagini o nelle prime fasi dei processi patologici che causano paresi dei muscoli oculomotori), la velocità dei movimenti oculari tenderà ad aumentare e perciò aumenterà anche il segnale relativo alla copia del movimento che viene ritrasmesso alla corteccia cerebellare, rispetto al segnale vestibolare di segno opposto. Di conseguenza, le cellule del Purkinje ritrasmetteranno un segnale uguale alla differenza dei due segnali che ricevono in ingresso e che rappresenta il grado di inadeguatezza della risposta del riflesso vestibolo-oculare. Questo segnale di errore "insegna" alle cellule dei nuclei vestibolari ad aumentare i segnali che inviano ai nuclei oculomotori in modo tale da riottenere la stabilizzazione automatica delle immagini visive durante la rotazione del capo.

Si noti che, in generale, è la somma del movimento oculare rispetto al capo e del movimento delle immagini sulla retina che rappresenta correttamente la stima del sistema visivo relativa al movimento del capo rispetto allo spazio. È per tale ragione che sono state riportate nella figura due vie distinte disposte in parallelo, una relativa alla "velocità degli occhi" e l'altra relativa al "movimento delle immagini retiniche" (a destra), nelle proiezioni delle fibre muscoidi alla corteccia cerebellare. In entrambi gli schemi le stelle indicano la sede a livello della quale avverrebbe, secondo le due ipotesi, l'apprendimento sinaptico. (Modificata, da Lisberger, 1988.)

 ISBN 88-408-1256-3

Il cervelletto svolge un ruolo fondamentale nel processo di adattamento del riflesso vestibolo-oculare

Come abbiamo già visto, perché abbia luogo l'adattamento del controllo posturale è necessario che il cervelletto sia integro. Il cervelletto è necessario anche per l'adattamento del riflesso vestibolo-oculare, anche se non c'è ancora unanimità di vedute sul ruolo che esso svolge in questo processo. Masao Ito ha proposto un'ipotesi plausibile basandosi su ricerche condotte nel Coniglio. I neuroni sensitivi del labirinto vestibolare, oltre a fornire un'afferenza eccitatoria diretta ai nuclei vestibolari del tronco dell'encefalo, proiettano anche alle cellule del Purkinje del lobo flocculo-nodulare del cervelletto attraverso una via che comprende fibre muscoidi e fibre parallele. A loro volta, le cellule del Purkinje esercitano un'influenza *inibitoria* sui nuclei vestibolari (Figura 41.10A). Ito ha avanzato l'ipotesi che l'adattamento del riflesso vestibolo-oculare avvenga attraverso la modulazione dell'efficacia relativa delle vie eccitatoria diretta e di quella inibitoria indiretta.

Rimane tuttavia il problema relativo al meccanismo attraverso il quale viene resa adeguata tale modulazione. Precedentemente David Marr aveva ipotizzato che l'efficacia sinaptica delle afferenze delle fibre parallele alle singole cellule del Purkinje potrebbe essere modificata dal concomitante intervento di segnali afferenti ritrasmessi dalle fibre rampicanti. Di conseguenza, Ito avanzò l'ipotesi che l'influenza modulatrice poteva essere costituita dal segnale relativo al movimento delle immagini visive (il segnale di "errore") ritrasmesso dalle fibre rampicanti. In linea con questa ipotesi, Ito e collaboratori dimostrarono che questo segnale viene ritrasmesso, attraverso la via ottica accessoria, dalla retina al nucleo olivare inferiore e, poi, da questo nucleo alle fibre rampicanti che proiettano al vestibolo-cervelletto.

Quest'ultima via potrebbe rappresentare una sorta di "linea di istruzione" che determina i parametri dell'adattamento delle sinapsi che le fibre parallele stabiliscono con le cellule del Purkinje (Figura 41.10A). In accordo con quest'ipotesi sta l'osservazione che le lesioni del cervelletto rendono impossibile l'apprendimento. Inoltre, è stato osservato che la stimolazione elettrica simultanea delle fibre muscoidi e rampicanti produce variazioni di lunga durata dell'efficacia delle sinapsi fra le fibre parallele e le cellule del Purkinje attraverso il meccanismo della depressione a lungo termine.

Successivi esperimenti condotti da Frederick Miles e Stephen Lisberger hanno messo in dubbio questa interpretazione. In questi esperimenti è stato osservato che i segnali di uscita delle cellule del Purkinje vengono modulati solo *durante* il processo di apprendimento dell'adattamento mentre i segnali afferenti alla corteccia cerebellare ritornano al loro livello originario dopo che il processo di adattamento è stato completato e quindi nella corteccia cerebellare non rimane alcuna "traccia mnemonica" relativa all'apprendimento. Queste ricerche suggeriscono che la "linea di istruzione" non sia costituita dalle afferenze rampicanti, ma piuttosto dalle proiezioni delle cellule del Purkinje. In linea con questa interpretazione, Miles e Lisberger hanno concluso che l'apprendimento dell'adattamento ha luogo a livello dei neuroni del tronco dell'encefalo che ricevono le proiezioni delle cellule del Purkinje, mentre il cervelletto fornisce i segnali che specificano i parametri necessari perché abbia luogo l'adattamento (Figura 41.10B).

La memorizzazione dell'apprendimento adattativo del riflesso vestibolo-oculare avviene probabilmente a livello del tronco dell'encefalo sotto il controllo del cervelletto

Anne Luebke e David Robinson hanno messo a punto un metodo per inattivare reversibilmente la corteccia del flocculo del cervelletto di gatti svegli applicando stimoli elettrici di elevata intensità alle fibre rampicanti. Mediante questo metodo i due studiosi sono riusciti a rispondere a due fondamentali domande. Anzitutto, nei gatti svegli l'inattivazione della corteccia cerebellare è in grado di impedire che si stabilisca l'apprendimento dell'adattamento alle nuove condizioni comportamentali? Com'era logico attendersi sulla base degli studi precedenti basati su esperimenti di lesione, la risposta è stata affermativa. In secondo luogo, e questa è una domanda ancora più importante, la memorizzazione delle modificazioni di guadagno del riflesso vestibolo-oculare indotte dall'adattamento scompare durante il periodo di inattivazione (come predetto dal modello di Ito, Figura 41.10A) o rimane inalterata (come predetto dal modello di Miles e Lisberger, Figura 41.10B)? La risposta è che essa rimane inalterata e perciò si può concludere che la corteccia cerebellare non è la sede primaria a livello della quale ha luogo la variazione dell'adattamento del riflesso, anche se essa deve svolgere un ruolo indispensabile perché l'adattamento si verifichi.

La visione

La stabilizzazione dell'occhio rispetto allo spazio operata dal sistema vestibolare permette di determinare senza alcun equivoco quali oggetti presenti nella scena visiva sono immobili e quali invece sono in movimento. Il contributo del sistema visivo all'orientamento spaziale può essere fuorviante quando è tutta la scena visiva che si muove coerentemente rispetto all'osservatore che invece è immobile, come accade quando il treno accanto al nostro comincia a muoversi in avanti per uscire dalla stazione e noi abbiamo l'impressione di muoverci all'indietro. Questo tipo di stimolazione *optocinetica* può esercitare un considerevole effetto destabilizzante sulla postura dei bambini che cominciano a camminare o sugli adulti che stanno muovendosi in precarie condizioni di equilibrio.

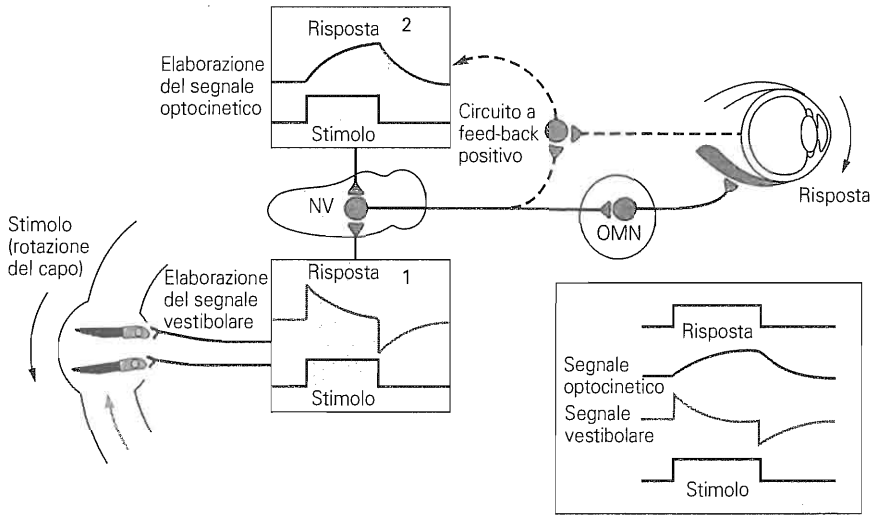


Figura 41.11 Integrazione di segnali vestibolari ed optocinetici a livello dei nuclei vestibolari del tronco dell'encefalo. Il segnale vestibolare viene modificato dalla sua funzione di trasferimento passa-alto intrinseca (*anticipo di fase di primo ordine*) (1). Il segnale optocinetico ritorna attraverso un circuito a feed-back che opera come una funzione di trasferimento passa-basso (*ritardo di fase di primo ordine*), come somma del segnale relativo al movimento dell'occhio rispetto al capo e di quello relativo al movimento delle immagini sulla retina. Tale somma rappresenta la "stima" visiva del movimento del capo rispetto allo spazio circostante (2) e contribuisce a completare un circuito a feed-back positivo che termina a livello dei nuclei vestibolari (NV). In condizioni ideali i segnali vestibolare ed optocinetico annullano reciprocamente i loro singoli "errori" in modo tale da ricostruire una rappresentazione centrale veritiera della rotazione, che è indipendente dalla durata dello stimolo e completamente diversa da ciascuno dei due segnali d'ingresso originari, come è riportato nell'inserto in basso a destra della figura. (Modificata, da Wilson e Melvill Jones, 1979.)

Esiste una particolare forma di illusione visiva, molto studiata dal punto di vista sperimentale, che può essere evocata facendo sedere un soggetto al centro di un cilindro "optocinetico" concentrico, illuminato al suo interno, che viene fatto ruotare a velocità costante attorno al soggetto stesso che deve invece rimanere immobile. Inizialmente, il soggetto percepisce correttamente che è il cilindro a ruotare attorno a se stesso. Tuttavia, con il passare del tempo al soggetto comincia a sembrare che sia egli stesso a ruotare in direzione opposta mentre il cilindro ruota sempre più lentamente. Dopo circa 30 s il soggetto ha l'impressione di ruotare a velocità costante rispetto al cilindro che invece viene percepito come immobile. Questa particolare illusione, denominata *sensazione illusoria di rotazione* (*circular vection*), è ineludibile e viene avvertita come una normale sensazione di rotazione reale del corpo rispetto allo spazio circostante di origine vestibolare.

Per cercare di capire i meccanismi che stanno alla base di questa sensazione illusoria di rotazione sono stati eseguiti esperimenti di registrazione dai nuclei vestibolari del tronco dell'encefalo in scimmie sveglie tenute con il capo immobilizzato durante stimolazioni optocinetiche pure. Questo tipo di stimolazione genera una risposta a livello dei nuclei vestibolari anche se non viene applicata alcuna stimolazione vestibolare. Tale esperimento fornisce una spiegazione della genesi della sensazione illusoria di rotazione descritta precedentemente. Esperimenti condotti successivamente suggeriscono che i segnali afferenti di origine optocinetica e vestibolare convergono a livello dei nuclei vestibolari, come succede nel corso della rotazione *naturale* di tutto il corpo rispetto ad una scena visiva *stazionaria*.

David Robinson è stato il primo a richiamare l'attenzione su un altro importante vantaggio della convergenza di segnali di origine optocinetica e vestibolare durante i movimenti naturali di rotazione. Se all'improvviso un soggetto vien fatto ruotare a velocità costante rispetto allo spazio esterno e la sua visione iniziale della scena visiva circostante è chiara, i nuclei vestibolari ricevono dapprima un segnale vestibolare periferico ben preciso, ma con il prosieguo della rotazione questo segnale decade con un andamento esponenziale fino a diventare nullo, come se il segnale vestibolare venisse sottoposto ad un filtraggio passa-alto (Figura 41.11). A sua volta, la via che ritrasmette le informazioni optocinetiche invia simultaneamente ai nuclei vestibolari un segnale che *aumenta* in modo esponenziale con una costante di tempo simile, e quindi su questo segnale viene operato un filtraggio passa-basso (Figura 41.11). In condizioni *normali*, dalla somma di queste due diverse risposte al medesimo stimolo rotatorio deriva un unico segnale nervoso costante, che è il risultato di un'azione di filtraggio a larga banda (v. inserto in basso a destra della Figura 41.11), che segnala la rotazione effettiva a velocità costante del soggetto rispetto allo spazio esterno. Nella condizione *anormale* di stimolazione optocinetica pura, il soggetto avverte una sensazione erronea di rotazione di se stesso a velocità crescente, simile a quella che si avverte a seguito di stimolazioni vestibolari.

La sensazione illusoria di rotazione può anche avere un potente effetto destabilizzante rispetto ad un sistema di riferimento geocentrico. Se si sta in piedi davanti ad un disco circolare di grande diametro che ruota in un piano frontale attorno ad un asse orizzontale orientato in senso antero-posteriore, questo movimento circolare fa

 ISBN 88-408-1256-3

nascere gradualmente una sensazione di rotazione del corpo (inclinazione) in direzione opposta a quella in cui ruota il disco. Con il passare del tempo, la correzione posturale di questa illusione determina un'inclinazione di tutto il corpo nella stessa direzione in cui ruota il disco, finché non si finisce con il perdere l'equilibrio e con il cadere in quella direzione stessa.

Correlati percettivi

I notevoli effetti indotti dalle illusioni di movimento del proprio corpo indicano che la percezione svolge un importante ruolo nel controllo posturale. Per studiare questo aspetto del controllo posturale Thomas Mergner e collaboratori hanno messo a punto un dispositivo che consente di ruotare il capo, il tronco ed i piedi di un soggetto in modo indipendente fra di loro e rispetto allo spazio esterno. Questi ricercatori procedevano a rilevare quantitativamente le percezioni che il soggetto aveva del movimento relativo delle diverse parti del corpo e della loro posizione nello spazio mentre procedevano a far ruotare al buio dapprima tutto il corpo nello spazio, poi il tronco rispetto al capo mantenuto fermo e, infine, i piedi rispetto al tronco mantenuto fermo anch'esso.

Com'era logico attendersi, la rotazione di tutto il corpo nello spazio generava la normale risposta di filtraggio passa-alto tipica del sistema vestibolare, con una soglia percettiva di 2°/s e una costante di tempo di "diminuzione" della sensazione di 10-15 s. La percezione del movimento relativo del capo, del tronco e dei piedi, invece, dipendeva dalla parte del corpo che veniva mossa e dalle caratteristiche percettive del compito imposto. Per esempio, quando il tronco veniva fatto ruotare a frequenze sinusoidali diverse rispetto al capo mantenuto fermo, la stima del soggetto della rotazione del tronco rispetto allo *spazio esterno* era correlata con la dinamica passa-alto della sensazione vestibolare, anche se in questa condizione sperimentale non c'era alcuna stimolazione rotatoria da parte dell'apparato vestibolare. Al contrario, la stima del soggetto della rotazione del capo rispetto al tronco non presentava alcuna dinamica di tipo vestibolare e la soglia percettiva si riduceva di un ordine di grandezza fino a raggiungere valori intorno a 0,2°/s. Analogamente, quando i piedi ed il tronco venivano fatti ruotare gli uni rispetto all'altro, la percezione della rotazione dei piedi rispetto al tronco presentava una dinamica passa-alto simile a quella di origine vestibolare, mentre quella del tronco rispetto ai piedi presentava caratteristiche di filtro passa-basso e di bassa soglia analoghe a quelle che si osservavano nel caso delle sensazioni di movimento del capo rispetto al tronco.

Da quanto descritto, risulta chiaro che vi sono due modi distinti con cui vengono percepite queste relazioni posturali. Nel primo di questi modi, cui contribuisce il sistema vestibolare, il capo viene considerato come sistema di riferimento e le informazioni vengono organizzate seguendo un gradiente "dall'alto verso il basso", cioè dal capo al tronco e, poi, ai piedi. Nel secondo modo il suolo viene preso come sistema di riferimento stabile e le informazioni vengono organizzate seguendo un gradiente "dal basso verso l'alto", cioè dai piedi al tronco e, poi, al capo. La via che ritrasmette le informazioni seguendo la modalità dall'alto verso il basso ritrasmette i segnali relativi alle componenti ad alta frequenza del movimento, come quelle che si generano quando si corre e per le quali risultano particolarmente idonee le proprietà di filtro passa-basso del sistema vestibolare. La via che ritrasmette le informazioni seguendo la modalità dal basso verso l'alto svolge un ruolo complementare, in quanto ritrasmette i segnali relativi ai movimenti angolari di bassa frequenza e di piccola ampiezza, come quelli che vengono compiuti quando si cambia direzione camminando.

La consapevolezza delle modificazioni posturali determina conseguenze di ordine fisiologico. Ciò può essere dimostrato mediante un esperimento in cui tutto il corpo venga fatto ruotare passivamente mentre il soggetto, al buio, tenta di fissare con gli occhi un bersaglio immaginario che rimane immobile. Se la direzione dello sguardo si allontana dal bersaglio perché il riflesso vestibolo-oculare compensatorio genera una risposta insufficiente, lo scopo del compito viene conseguito lo stesso mediante movimenti saccadici correttivi *generati internamente* (detti *movimenti saccadici vestibolari in rapporto con informazioni memorizzate*). Questi movimenti saccadici correttivi vengono generati presumibilmente quando si instaura una differenza fra la stima percettiva vestibolare della rotazione rispetto al bersaglio ed una copia motoria calibrata dell'angolo compensatorio totale del movimento degli occhi rispetto al capo. Tuttavia, i movimenti saccadici compaiono solo se il soggetto cerca di mantenere coscientemente la fissazione del bersaglio. Come ha osservato il fisiologo russo Gurfinkel, "il sistema della rappresentazione interna (percettiva) svolge un ruolo dominate sul controllo posturale."

Una visione d'insieme

Il controllo posturale si prefigge lo scopo di orientare le diverse parti del corpo le une rispetto alle altre e rispetto al mondo esterno senza che venga perso l'equilibrio. La postura dev'essere controllata sia quando il corpo non si muove (equilibrio statico) che quando vengono eseguiti dei movimenti (equilibrio dinamico). Nelle fasi dinamiche del comportamento naturale il movimento volontario può perturbare l'equilibrio posturale, ma le informazioni relative a queste perturbazioni potenziali vengono inviate al programma motorio che le utilizza per prevenirne gli effetti sfavorevoli *prima* che si manifestino mediante azioni motorie anticipatorie (a feed-forward). Queste risposte anticipatorie tendono ad essere complesse, in quanto coinvolgono molti gruppi muscolari che debbono operare in modo sinergico. Le risposte anticipatorie debbono essere apprese con la pratica, ma dopo che sono state apprese

sono eseguite in modo automatico, in quanto vengono evocate dai particolari movimenti che si intende eseguire.

Il sistema posturale è in grado di generare anche risposte stereotipate che possono essere corrette da perturbazioni *inattese*. Alcune di queste risposte sono innate, mentre altre vengono acquisite con un processo di apprendimento motorio in cui è coinvolto il cervelletto. Queste risposte vengono evocate da informazioni a feedback a breve latenza, di natura visiva, vestibolare e somatosensitiva.

Nel passato, si pensava che la postura fosse il risultato di una serie di riflessi involontari promossi in parallelo sotto il controllo di meccanismi integrati a livelli relativamente bassi del sistema nervoso. Attualmente si ritiene invece che il controllo posturale utilizzi meccanismi complessi, che possono dipendere anche dal contesto comportamentale, e che questa complessità dipenda dal fatto che tutti i livelli del sistema nervoso vengono coinvolti.

Geoffrey Melvil Jones

LETTURE SCELTE

Berthoz A, Melvill Jones G. 1985. *Adaptive Mechanisms in Gaze Control*. Amsterdam: Elsevier.

du Lac S, Raymond JL, Sejnowski TJ, Lisberger SG. 1995. Learning and memory in the vestibulo-ocular reflex. Annu Rev Neurosci 18:409–441.

Gahéry Y, Massion J. 1981. Coordination between posture and movement. Trends Neurosci 4:199–202.

Horak FB, Macpherson JM. 1996. Postural orientation and equilibrium. In: LB Rowell, JT Shepherd (eds). *Handbook of Physiology*. Sect. 12, *Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems*, pp. 255–292. New York: Oxford Univ. Press.

Lisberger SG. 1988. The neural basis for motor learning in the vestibulo-ocular reflex in monkeys. Trends Neurosci 11:147–152.

Massion J. 1992. Movement, posture and equilibrium: interaction and coordination. Prog Neurobiol 38:35–56.

Mergner T, Huber W, Becker W. 1997. Vestibular-neck interaction and transformation of sensory coordinates. J Vestib Res 7:347–367.

Miles FA, Lisberger SG. 1981. Plasticity in the vestibulo-ocular reflex: a new hypothesis. Annu Rev Neurosci 4:273–299.

Roberts TDM. 1978. *Neurophysiology of Postural Mechanisms*, 2nd ed. London: Butterworths.

Thach WT, Goodkin HG, Keating JG. 1992. Cerebellum and the adaptive coordination of movement. Annu Rev Neurosci 15:403–442.

Wilson VJ, Melvill Jones G. 1979. *Mammalian Vestibular Physiology*. New York, London: Plenum.

BIBLIOGRAFIA

Allum JH, Honegger F. 1992. A postural model of balance-correcting movement strategies. J Vestib Res 2:323–347.

Berthoz A, Pozzo T. 1988. Intermittent head stabilization during postural and locomotory tasks in humans. In: B Amblard, A Berthoz, F Clarac (eds). *Posture and Gait: Development, Adaptation and Modulation*, pp. 189–198. Amsterdam: Elsevier.

Bloomberg J, Melvill Jones G, Segal B. 1991. Adaptive modification of vestibularly perceived self-rotation. Exp Brain Res 84:47–56.

Cordo PJ, Nashner LM. 1982. Properties of postural adjustments associated with rapid arm movements. J Neurophysiol 47:287–302.

Forget R, Lamarre Y. 1990. Anticipatory postural adjustments associated with rapid voluntary arm movements. I. Electromyographic data. J Neurol Neurosurg Psychiatry 47:611–622.

Glasauer S, Amorim M-A, Vitte E, Berthoz A. 1994. Goal-directed linear locomotion in normal and labyrinthine-defective subjects. Exp Brain Res 98:323–335.

Gordon CR, Fletcher WA, Melvill-Jones G, Block E. 1995. Adaptive plasticity in the control of locomotor trajectory. Exp Brain Res 102:539–545.

Greenwood R, Hopkins A. 1976. Muscle responses during sudden falls in man. J Physiol (Lond) 254:507–518.

Grillner S. 1975. Locomotion in vertebrates: central mechanisms and reflex interaction. Physiol Rev 55:247–304.

Gurfinkel VS. 1994. The mechanisms of postural regulation in man. In: T Turpaev (ed). *Physiology and General Biology Reviews*, Vol. 7, pp. 59–89. Yverdon, Switzerland: Harwood Academic. (Also obtainable from Box 786, Cooper Station, New York, NY 10276.)

Henn V, Young LR, Finley C. 1974. Vestibular nucleus units in alert monkeys are also influenced by moving visual fields. Brain Res 71:144–149.

Horak FB, Diener HC. 1994. Cerebellar control of postural scaling and central set in stance. J Neurophysiol 72:479–493.

Horak FB, Shupert CL, Dietz V, Horstmann G. 1994. Vestibular and somatosensory contributions to responses to head and body displacements in stance. Exp Brain Res 100:93–106.

Ito M. 1984. *The Cerebellum and Neural Control*. New York: Raven.

Lee RG, Tonolli E, Viallet F, Aurenty R, Massion J. 1995. Preparatory postural adjustments in Parkinsonian patients with postural instability. Can J Neurol Sci 22: 126–135.

Luebke AE, Robinson DA. 1994. Gain changes of the cat's vestibulo-ocular reflex after flocculus deactivation. Exp Brain Res 98:379–390.

Magnus R. 1926. Some results of studies in the physiology of posture. I. Lancet 221:531–536.

Marr D. 1969. A theory for cerebellar cortex. J Physiol (Lond) 202:437–470.

Martin TA, Keating JG, Goodkin HP, Bastian AJ, Thach WT. 1996. Throwing while looking through prisms. II. Specificity and storage of multiple gaze-throw calibrations. Brain 119:1183–1198.

Melvill Jones G. 1992. On the role of perception in oculomotor control. In: H Shimazu, Y Shinoda (eds). *Vestibular and Brainstem Control of Eye, Head and Body Movements*, pp. 365–378. Tokyo: Springer-Verlag.

Melvill Jones G, Watt DGD. 1971. Muscular control of landing from unexpected falls in man. J Physiol (Lond)

 ISBN 88-408-1256-3

219:729–737.
Mergner T, Hlavacka F, Schweigart G. 1993. Interaction of vestibular and proprioceptive inputs. J Vestib Res 3:41–57.
Miles F, Eighmy BB. 1980. Long-term adaptive changes in primate vestibuloocular reflex. I. Behavioral observations. J Neurophysiol 43:1406–1425.
Nashner LM. 1976. Adapting reflexes controlling the human posture. Exp Brain Res 26:49–72.
Robinson DA. 1977. Linear addition of optokinetic and vestibular signals in the vestibular nucleus. Exp Brain Res 30:447–450.
Schor RH, Kearney RE, Dieringer N. 1988. Reflex stabilization of the head. In: BW Peterson, FJ Richmond (eds). *Control of Head Movement*, pp. 141-166. New York: Oxford Univ. Press.
Sherrington C. 1961. *The Integrative Action of the Nervous System*, 2nd ed. New Haven, CT: Yale Univ. Press. (1st ed., 1906, London: Constable.)
Thach WT. 1996. On the specific role of the cerebellum in motor learning and cognition: clues from PET activation and lesion studies in humans. Behav Brain Sci 19:411–431.
von Holst F, Mittelstaedt H. 1950. Das Reafferenzprinzip. Wechselwirkung zwischen Zentralnervensystem und Peripherie. Naturwissenschaften 37:464–476.
Watt DGW. 1976. Responses of cats to sudden falls: an otolith-origin reflex assisting landing. J Neurophysiol 39:257–265.
Xerri C, Lacour M. 1980. Compensation des déficits posturaux et cinétiques après neurectomie vestibulaire unilatérale chez le chat. Rôle de l'activité sensori-motrice. Acta Otolaryngol (Stockh) 90:414–424.

42 Il cervelletto

- **Nel cervelletto si distinguono tre regioni funzionalmente diverse**
- **I circuiti cerebellari sono composti da un circuito principale eccitatorio e da un circuito collaterale inibitorio**
  - I neuroni della corteccia cerebellare sono organizzati in tre strati
  - Le cellule del Purkinje ricevono segnali eccitatori da due sistemi di fibre afferenti e vengono inibite da tre tipi di interneuroni locali
  - Le fibre muscoidi e rampicanti codificano in modo diverso le informazioni periferiche e discendenti
  - L'attività delle fibre rampicanti produce effetti di lunga durata sull'efficacia sinaptica delle fibre parallele
- **Il vestibolo-cerebello regola l'equilibrio ed i movimenti oculari**
- **Lo spino-cerebello regola i movimenti del corpo e degli arti**
  - Le informazioni somatosensitive raggiungono lo spino-cerebello direttamente ed indirettamente attraverso le fibre muscoidi
  - Lo spino-cerebello contiene mappe sensitive
  - Lo spino-cerebello modula i sistemi motori discendenti del tronco dell'encefalo e della corteccia cerebrale
  - Per regolare i movimenti lo spino-cerebello utilizza meccanismi a feed-forward
- **Il cerebro-cerebello è implicato nel piano di esecuzione dei movimenti e nella valutazione delle informazioni sensoriali utili per le attività motorie**
  - Il cerebro-cerebello fa parte di un circuito a feed-back interno di livello elevato preposto alla regolazione dei programmi motori corticali
  - Le lesioni del cerebro-cerebello alterano il piano di esecuzione dei movimenti ed aumentano i tempi di reazione
  - Il cerebro-cerebello ha anche funzioni puramente cognitive
- **Il cervelletto prende parte all'apprendimento motorio**
- **Le malattie cerebellari presentano sintomi e segni caratteristici**
- **Una visione d'insieme**

Il cervelletto, sebbene costituisca solo il 10% di tutto il volume del cervello, contiene più della metà dei neuroni cerebrali. Questi neuroni sono disposti in modo estremamente regolare per effetto della ripetizione del medesimo modulo di circuito elementare. Nonostante la sua regolarità strutturale il cervelletto viene suddiviso in varie regioni, ciascuna delle quali riceve proiezioni da parti diverse del cervello e del midollo spinale e proietta a sistemi motori diversi. Queste caratteristiche suggeriscono che tutte le regioni del cervelletto svolgano le stesse operazioni computazionali su segnali afferenti diversi.

Il cervelletto influenza i sistemi motori valutando le disparità esistenti fra l'intenzione che le azioni motorie si prefiggono e la loro esecuzione e regolando le operazioni dei centri motori della corteccia cerebrale e del tronco dell'encefalo nel corso dell'esecuzione dei movimenti e durante la loro replicazione. Alla base delle funzioni svolte del cervelletto stanno tre aspetti della sua organizzazione. Anzitutto, il cervelletto riceve informazioni precise sugli scopi delle azioni motorie, sui comandi motori e sui segnali a feed-back associati alla programmazione e all'esecuzione dei movimenti. L'importanza delle informazioni che il cervelletto riceve diventa evidente qualora si consideri che gli assoni che raggiungono il cervelletto sono 40 volte più numerosi di quelli che lo lasciano. In secondo luogo, le proiezioni efferenti del cervelletto sono dirette principalmente verso i sistemi premotori e motori della corteccia cerebrale e del tronco dell'encefalo, sistemi che controllano direttamente gli interneuroni ed i motoneuroni spinali. In terzo luogo, la trasmissione sinaptica a livello dei moduli dei circuiti elementari può essere modificata, e questa è una caratteristica di importanza cruciale per l'adattamento e l'apprendimento motorio.

L'ablazione del cervelletto non altera le soglie sensoriali o la forza delle contrazioni muscolari. Perciò il cervelletto non è indispensabile per l'elaborazione degli elementi di base delle percezioni e dei movimenti. Le lesioni cerebellari provocano invece alterazioni della precisione

 ISBN 88-408-1256-3

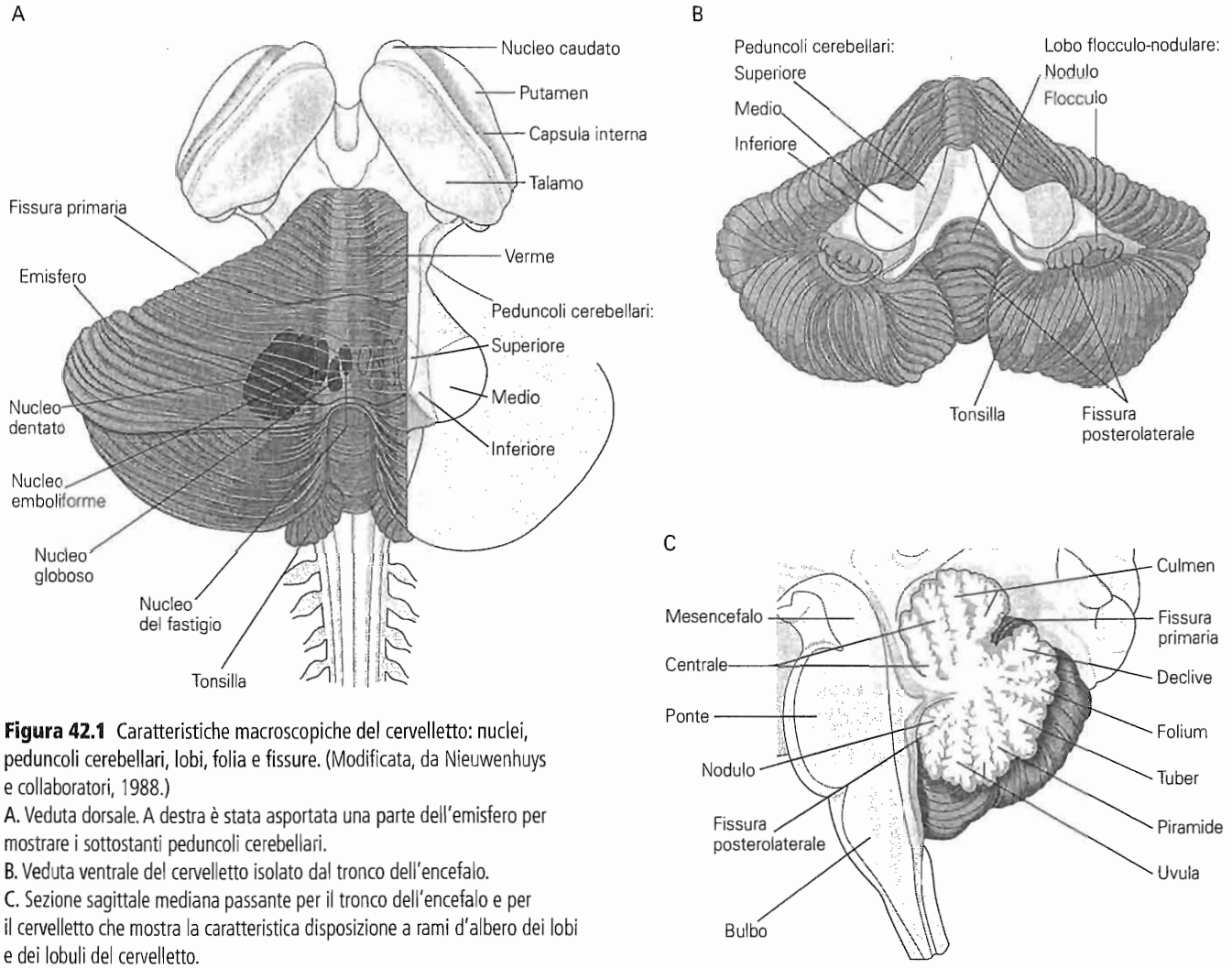


Figura 42.1 Caratteristiche macroscopiche del cervelletto: nuclei, peduncoli cerebellari, lobi, folia e fissure. (Modificata, da Nieuwenhuys e collaboratori, 1988.)
A. Veduta dorsale. A destra è stata asportata una parte dell'emisfero per mostrare i sottostanti peduncoli cerebellari.
B. Veduta ventrale del cervelletto isolato dal tronco dell'encefalo.
C. Sezione sagittale mediana passante per il tronco dell'encefalo e per il cervelletto che mostra la caratteristica disposizione a rami d'albero dei lobi e dei lobuli del cervelletto.

spaziale e della coordinazione temporale dei movimenti, deficit dell'equilibrio e riduzione del tono muscolare. Inoltre, queste lesioni producono gravi deficit dell'apprendimento motorio e di alcune funzioni cognitive.

In questo capitolo dapprima analizzeremo la suddivisione funzionale del cervelletto in regioni distinte che possiedono afferenze ed efferenze diverse. Successivamente, esamineremo le connessioni di queste regioni per capire in che modo il cervelletto elabori le informazioni. Infine, descriveremo dettagliatamente il contributo di ciascuna di queste regioni all'elaborazione sensitivo-motoria e i disturbi che compaiono a seguito delle loro lesioni.

Nel cervelletto si distinguono tre regioni funzionalmente diverse

Il cervelletto occupa la maggior parte della fossa cranica posteriore. È costituito da un mantello esterno di sostanza grigia (la *corteccia cerebellare*), da sostanza bianca, all'interno, e da tre paia di nuclei profondi: il *nucleo del fastigio*, il *nucleo interposito* (a sua volta composto da due nuclei, il *globoso* e l'*emboliforme*) ed il *nucleo dentato* (Figura 42.1). È in connessione con la superficie dorsale del tronco dell'encefalo mediante tre paia simmetrici di fasci di fibre nervose: il *peduncolo cerebellare inferiore* (o corpo restiforme), il *peduncolo cerebellare medio* (o brachium pontis) ed il *peduncolo cerebellare superiore* (o brachium conjunctivum). Il peduncolo cerebellare superiore contiene la maggior parte delle connessioni efferenti del cervelletto. Le efferenze cerebellari originano dai neuroni dei nuclei profondi. Fa eccezione una piccola porzione della corteccia cerebellare, il *lobo flocculo-nodulare*, i cui neuroni proiettano direttamente ai nuclei vestibolari laterale e mediale del tronco dell'encefalo.

Una singolare caratteristica della superficie cerebellare è costituita dalla presenza di numerose convoluzioni parallele fra di loro, dette *folia*, che decorrono da un lato all'altro del cervelletto (Figura 42.1). Due profonde fissure trasversali dividono il cervelletto in tre lobi. La fissura primaria, disposta in corrispondenza della sua superficie dorsale, separa il lobo anteriore da quello posteriore, che insieme compongono il corpo del cervelletto. La fissura posterolaterale, situata in corrispondenza della superficie ventrale del cervelletto, separa il corpo del cervelletto dal più piccolo lobo flocculo-nodulare (Figura 42.2). Facendo una sezione sagittale mediana si può osservare che altre

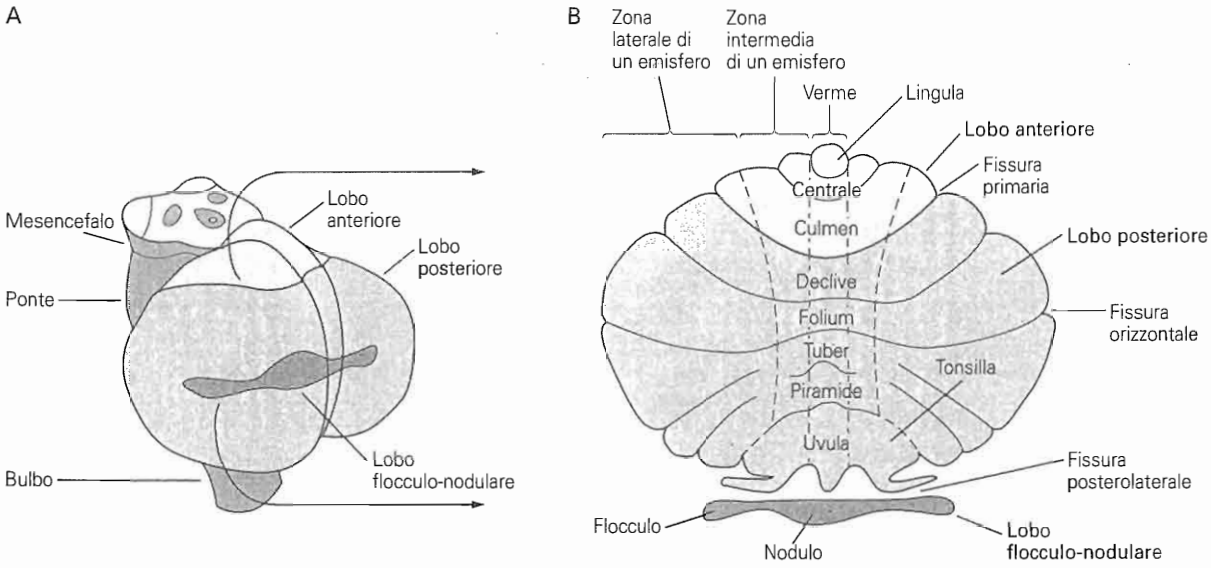


Figura 42.2 Suddivisione anatomica del cervelletto in lobi.
A. I solchi cerebellari sono stati spianati per mettere in evidenza i lobi che di norma non sono visibili dall'esterno.
B. Il cervelletto presenta tre suddivisioni funzionali: il verme, disposto al centro, e le zone intermedia e laterale degli emisferi. È suddiviso dalla fissura primaria in un lobo anteriore ed un lobo posteriore. La fissura posterolaterale separa il lobo flocculo-nodulare dai lobi anteriore e posteriore. Altre fissure meno profonde suddividono i lobi anteriore e posteriore in nove lobuli (gli anatomici considerano il lobo flocculo-nodulare come il decimo lobulo).

fissure meno profonde suddividono ulteriormente ciascun lobo in numerosi lobuli, che a loro volta sono composti da un numero variabile di folia.

Due solchi longitudinali, più marcati in corrispondenza della sua superficie ventrale, suddividono in senso medio-laterale il cervelletto in tre zone importanti dal punto di vista funzionale. I due solchi delimitano una regione mediana rilevata, detta *verme*, fiancheggiata dagli *emisferi cerebellari*, ciascuno dei quali viene suddiviso in una regione mediale ed una regione laterale (Figura 42.2). Le tre regioni del corpo del cervelletto (il verme e le regioni mediale e laterale degli emisferi cerebellari) ed il lobo flocculo-nodulare ricevono afferenze diverse e proiettano a parti diverse dei sistemi motori e costituiscono suddivisioni funzionalmente distinte.

Il lobo flocculo-nodulare è la parte filogeneticamente più antica del cervelletto ed è comparso per la prima volta nei pesci. La corteccia di questo lobo riceve proiezioni direttamente da fibre vestibolari primarie e proietta ai nuclei vestibolari laterali (Figura 42.3). Nei vertebrati superiori esso controlla esclusivamente l'equilibrio ed i movimenti oculari e per tali ragioni è stato denominato *vestibolo-cerebello*.

Il verme e gli emisferi cerebellari si sono sviluppati filogeneticamente più tardi. Il verme riceve afferenze visive, uditive e vestibolari, nonché afferenze somatosensitive dal capo e dalle regioni prossimali del corpo. Proietta, per il tramite del nucleo del fastigio, alle regioni della corteccia cerebrale e del tronco dell'encefalo dalle quali prendono origine i sistemi discendenti mediali, che controllano i muscoli prossimali del corpo e degli arti. Il verme regola la postura, la locomozione e la direzione dello sguardo. La regione intermedia degli emisferi, adiacente al verme, riceve afferenze somatosensitive dagli arti e proietta, per il tramite del nucleo interposito, ai sistemi corticospinale e rubrospinale e perciò controlla i muscoli distali degli arti e quelli delle dita. Poiché il verme e la regione intermedia degli emisferi cerebellari sono le uniche regioni che ricevono afferenze somatosensitive dal midollo spinale, essi vengono spesso denominati *spinocerebello*.

Le parti laterali degli emisferi, che sono filogeneticamente le più recenti, sono molto più sviluppate nell'Uomo e nelle scimmie antropomorfe che negli altri primati e nel Gatto. Ricevono afferenze esclusivamente dalla corteccia cerebrale e per tale ragione vengono dette *cerebro-cerebello*. Le loro proiezioni sono mediate dal nucleo dentato, che proietta alle cortecce motrice, premotoria e prefrontale. Recenti indagini di visualizzazione cerebrale hanno dimostrato che il cerebro-cerebello è implicato nella pianificazione delle azioni complesse e nella loro ripetizione mentale, oltre che nella valutazione conscia degli errori dei movimenti.

I circuiti cerebellari sono composti da un circuito principale eccitatorio e da un circuito collaterale inibitorio

La corteccia del cervelletto ha una struttura semplice ed uniforme, essendo costituita da tre strati contenenti solo cinque tipi di cellule: le cellule stellate, a canestro, del Purkinje e del Golgi, che sono inibitorie, ed i granuli, che sono neuroni eccitatori.

 ISBN 88-408-1256-3

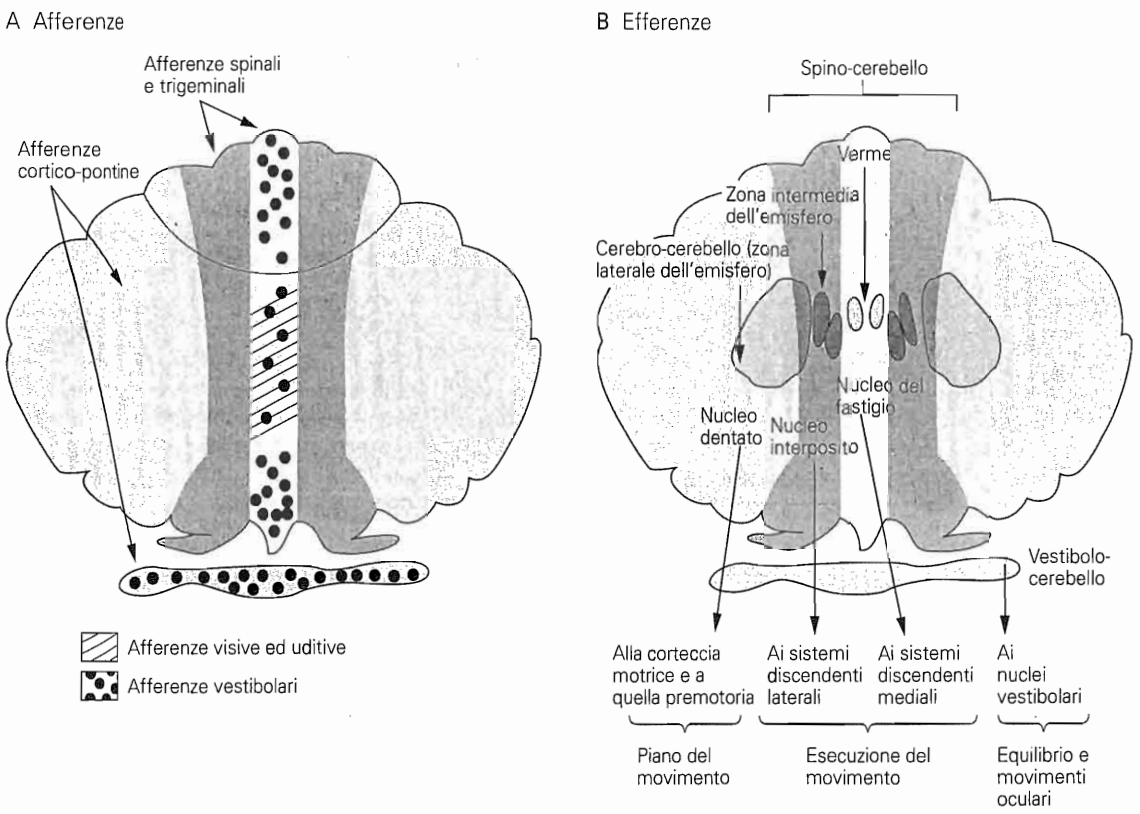


Figura 42.3 Le tre suddivisioni funzionali del cervelletto hanno afferenze ed efferenze diverse.

I neuroni della corteccia cerebellare sono organizzati in tre strati

Lo strato più esterno, o *strato molecolare* della corteccia cerebellare contiene i corpi cellulari di due tipi di interneuroni inibitori, le cellule stellate e le cellule a canestro, che sono situati fra gli assoni dei granuli, che sono neuroni eccitatori, ed i dendriti delle cellule del Purkinje, che sono invece neuroni inibitori, i cui corpi cellulari sono disposti negli strati più profondi (Figura 42.4). A livello di questo strato, gli assoni dei granuli decorrono parallelamente all'asse maggiore del folium e quindi vengono denominati *fibre parallele*. I dendriti dei neuroni del Purkinje sono orientati perpendicolarmente alle fibre parallele.

Al di sotto dello strato molecolare è disposto lo *strato delle cellule del Purkinje*, costituito dai corpi cellulari dei neuroni del Purkinje, che formano uno strato monocellulare. Questi neuroni hanno corpi cellulari di grandi dimensioni (50-80 μm) ed un albero dendritico disposto a ventaglio, che si distribuisce nello strato molecolare. I loro assoni proiettano alla sostanza bianca sottostante e raggiungono i nuclei cerebellari profondi o i nuclei vestibolari; essi costituiscono l'uscita della corteccia cerebellare. Tutti i neuroni del Purkinje sono inibitori ed utilizzano come neurotrasmettitore l'acido γ-aminobutirrico (GABA).

Lo strato più interno, o *strato dei granuli*, contiene un elevato numero (all'incirca 10^{11}) di granuli (che hanno ricevuto questo nome perché nei preparati istologici appaiono come semplici nuclei di piccole dimensioni, densamente stipati fra di loro) ed alcune cellule del Golgi, di maggiori dimensioni. Le fibre muscoidi, che costituiscono la principale afferenza del cervelletto (v. infra), terminano a livello di questo strato. Le terminazioni delle fibre muscoidi, che formano delle espansioni a forma di bulbo, stabiliscono contatti sinaptici con i granuli e le cellule del Golgi a livello di complessi sinaptici detti *glomeruli cerebellari* (Figura 42.4).

Le cellule del Purkinje ricevono segnali eccitatori da due sistemi di fibre afferenti e vengono inibite da tre tipi di interneuroni locali

Il cervelletto riceve due tipi principali di afferenze, le fibre muscoidi e le fibre rampicanti. Entrambi i tipi di fibre formano sinapsi eccitatorie con i neuroni cerebellari, ma terminano in strati diversi ed influenzano in modo diverso l'attività delle cellule del Purkinje.

Le *fibre muscoidi* prendono origine da nuclei del midollo spinale e del tronco dell'encefalo e ritrasmettono informazioni sensitive dalla periferia ed informazioni provenienti dalla corteccia cerebrale. Le loro terminazioni stabiliscono sinapsi eccitatorie con i dendriti dei granuli a livello dello strato granulare (Figura 42.4). Gli assoni delle cellule dei granuli (le fibre parallele) si estendono a grande distanza a livello dello strato molecolare (fino ad un terzo della larghezza degli emisferi cerebellari) lungo l'asse longitudinale dei folia cerebellari e perciò eccitano un elevato numero di cellule del Purkinje dispo-

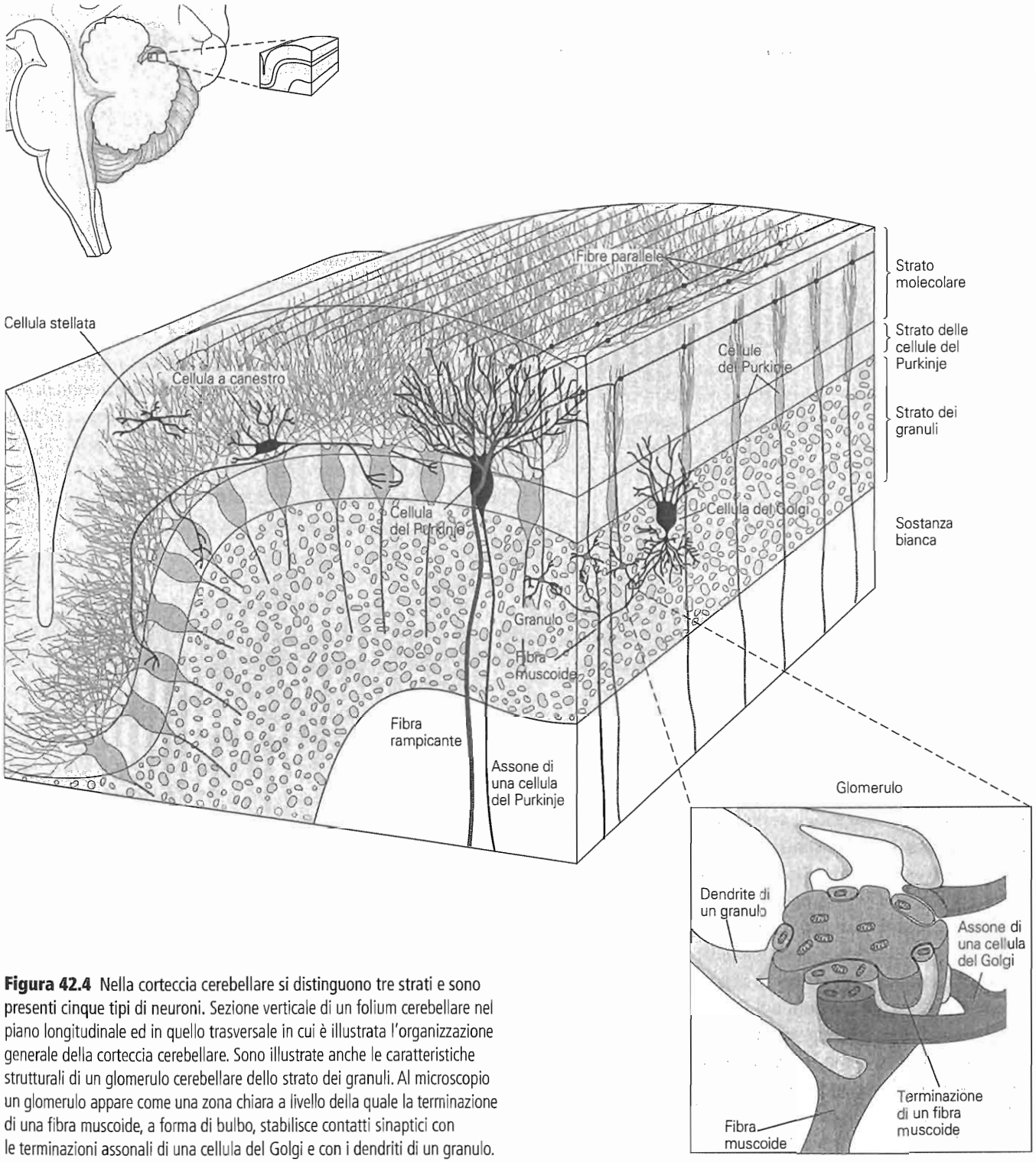


Figura 42.4 Nella corteccia cerebellare si distinguono tre strati e sono presenti cinque tipi di neuroni. Sezione verticale di un folium cerebellare nel piano longitudinale ed in quello trasversale in cui è illustrata l'organizzazione generale della corteccia cerebellare. Sono illustrate anche le caratteristiche strutturali di un glomerulo cerebellare dello strato dei granuli. Al microscopio un glomerulo appare come una zona chiara a livello della quale la terminazione di una fibra muscoide, a forma di bulbo, stabilisce contatti sinaptici con le terminazioni assonali di una cellula del Golgi e con i dendriti di un granulo.

ste nel medesimo piano trasversale (Figura 42.5). Nell'Uomo ogni cellula del Purkinje riceve afferenze perfino da un milione di granuli, ciascuno dei quali riceve afferenze da un gran numero di fibre muscoidi.

Le *fibre rampicanti* prendono origine dal nucleo olivare inferiore e ritrasmettono informazioni somatosensitive, visive oltreché informazioni provenienti dalla corteccia cerebrale. Queste fibre sono state denominate rampicanti perché si avvolgono attorno al soma e ai dendriti prossimali delle cellule del Purkinje come fanno le piante rampicanti sui rami degli alberi, stabilendo numerosi contatti sinaptici con ciascuno di questi neuroni. Ogni cellula del Purkinje riceve connessioni sinaptiche da una sola fibra rampicante, mentre ogni fibra rampicante contrae sinapsi con 1-10 neuroni del Purkinje. Le terminazioni delle fibre rampicanti a livello della corteccia cerebellare sono organizzate in modo topografico: gli assoni di gruppi di neuroni olivari terminano distribuendosi in sottili strisce parasagittali che si estendono per parecchi folia. A loro volta, i neuroni del Purkinje di ciascuna striscia proiettano a gruppi comuni di neuroni dei nuclei cerebellari. Queste modalità di connessione estremamente specifiche del sistema delle fibre rampicanti sono del tutto diverse da quelle delle fibre muscoidi e delle fibre pa-

 ISBN 88-408-1256-3

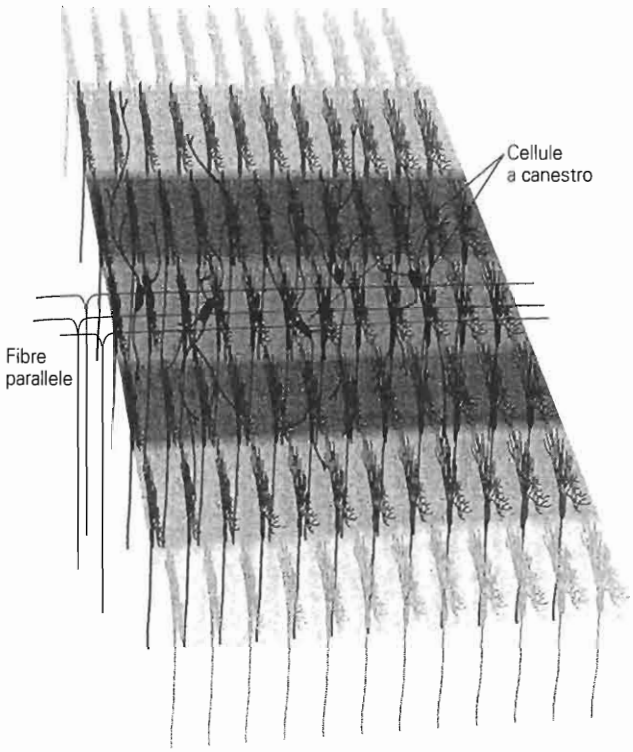


Figura 42.5 Le fibre parallele formano dei fasci di fibre che decorrono in senso trasversale ed eccitano i dendriti delle cellule del Purkinje e delle cellule a canestro. A loro volta, le cellule a canestro inibiscono le cellule del Purkinje disposte ai lati di ogni fascio di fibre parallele.

rallele, che invece presentano un elevato grado di convergenza e di divergenza.

Il circuito di base del cervelletto è illustrato nella Figura 42.6, nella quale sono state riportate le connessioni eccitatorie ed inibitorie fra i diversi tipi di neuroni. Nella Figura 42.7 è riportata la disposizione geometrica delle connessioni principali, cioè del sistema delle fibre muscoidi e parallele e del sistema delle fibre rampicanti.

Le fibre rampicanti esercitano una potente ed insolita azione sinaptica sui neuroni del Purkinje. Ogni potenziale d'azione di una fibra rampicante determina un prolungato aumento della conduttanza al calcio a livello di canali voltaggio-dipendenti del soma e dei dendriti delle cellule del Purkinje con cui stabiliscono sinapsi. Quest'aumento della conduttanza provoca una prolungata depolarizzazione denominata *spike complesso*: un potenziale d'azione (o *spike*) di grande ampiezza seguito da una scarica ad alta frequenza di potenziali d'azione di minore ampiezza. Al contrario, le fibre parallele determinano l'insorgenza di un potenziale postsinaptico eccitatorio di breve durata che genera un unico potenziale d'azione o *spike semplice* (Figura 42.8). Di conseguenza, è necessaria una sommazione spaziale e temporale delle afferenze sinaptiche di parecchie fibre parallele per poter attivare una cellula del Purkinje.

L'attività dei neuroni del Purkinje viene inibita dalle cellule stellate, a canestro e del Golgi. Le cellule stellate hanno assoni brevi che stabiliscono connessioni sinaptiche con i dendriti delle cellule del Purkinje vicine, mentre le cellule a canestro sono dotate di assoni di maggiore lunghezza che decorrono perpendicolarmente alle fibre parallele e stabiliscono sinapsi con i neuroni del Purkinje disposti anteriormente e posteriormente al fascio di fibre parallele che le attivano (Figura 42.4). Sia le cellule stellate che le cellule a canestro sono facilitate dalle fibre parallele. L'organizzazione delle connessioni sinaptiche stabilite da questi circuiti locali, che determina la facilitazione di un gruppo centrale di neuroni e l'inibizione di quelli circostanti, assomiglia all'antagonismo centro-periferia caratteristico dei sistemi visivo e somatosensitivo.

Le cellule del Golgi possiedono un complesso albero dendritico situato a livello dello strato molecolare sovrastante. Le terminazioni GABAergiche di questi neuroni stabiliscono sinapsi asso-dendritiche con i granuli a livello dei glomeruli (Figura 42.4). La scarica delle cellule del Golgi, che viene indotta dall'attività delle fibre parallele, inibisce l'eccitamento dei granuli ad opera delle fibre muscoidi e perciò tende a ridurre la durata dell'attività delle fibre parallele.

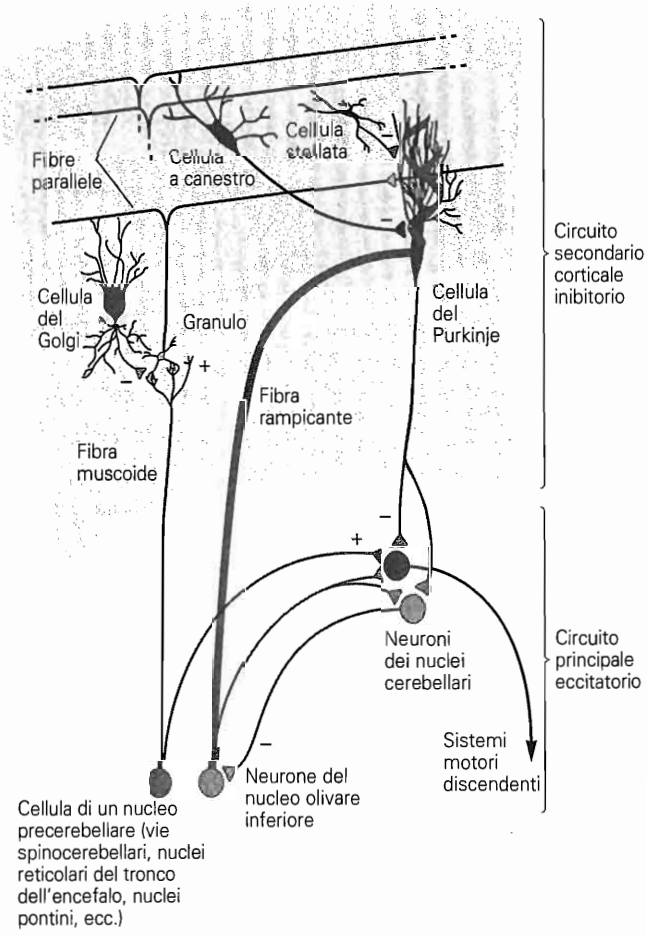


Figura 42.6 Organizzazione sinaptica del modulo che forma il circuito di base del cervelletto. Le fibre muscoidi e rampicanti agiscono sull'uscita cerebellare attraverso il circuito principale eccitatorio dei nuclei cerebellari. Questo circuito viene modulato da un circuito secondario inibitorio che passa per la corteccia cerebellare. Nella figura sono state riportate le connessioni eccitatorie (+) ed inibitorie (–) stabilite dai diversi tipi di cellule. Nelle Figure 42.4, 42.5 e 42.7 è riportata la disposizione geometrica delle principali connessioni, che sono sia divergenti che convergenti.

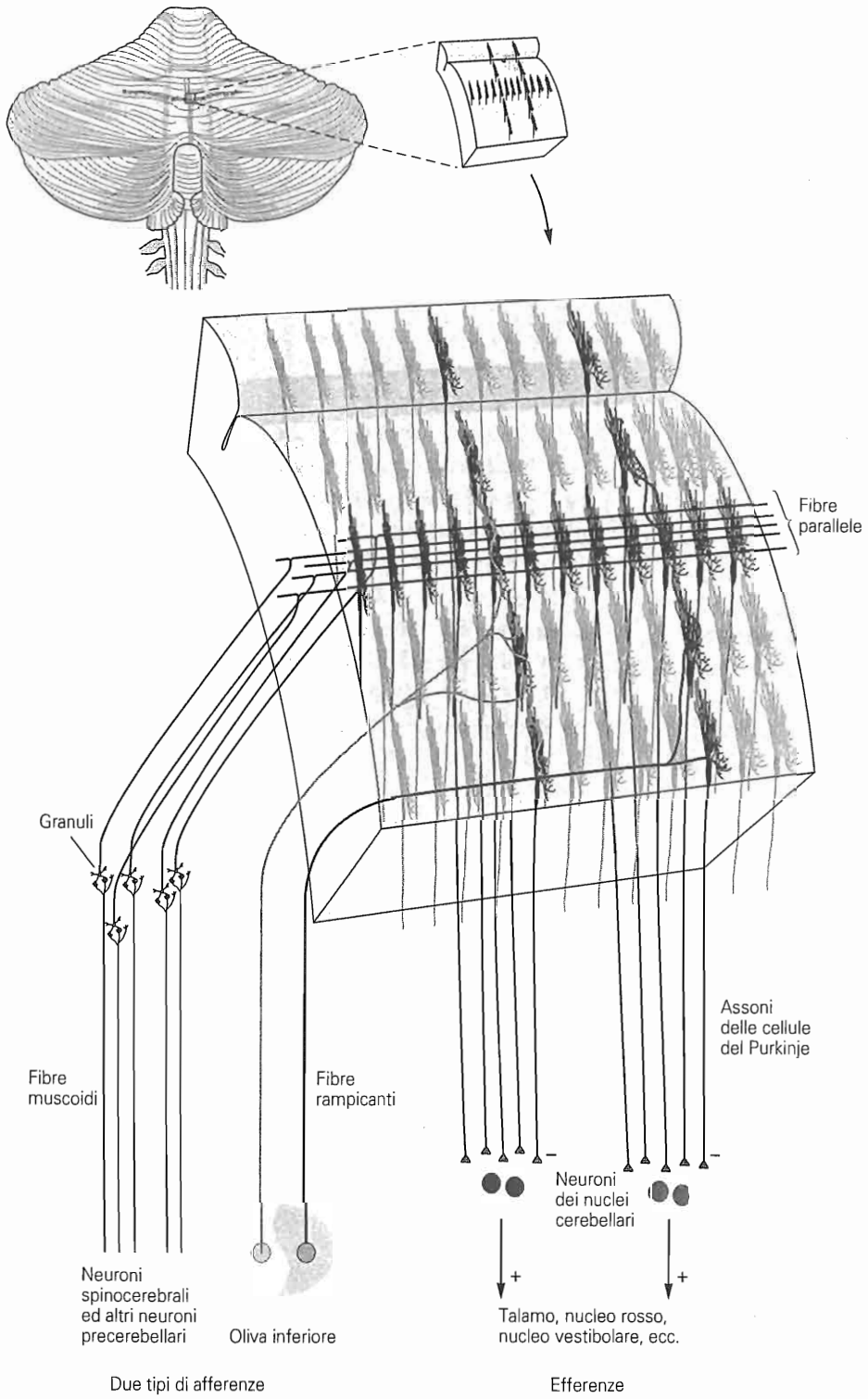


Figura 42.7 La disposizione geometrica del sistema formato dalle fibre muscoidi e dalle fibre parallele è diversa da quella del sistema delle fibre rampicanti. Le fibre muscoidi eccitano i granuli, i cui assoni formano le fibre parallele, che decorrono in direzione trasversale ed eccitano centinaia di cellule del Purkinje, che possono distare anche parecchi millimetri, sia medialmente che lateralmente, dal punto in cui gli assoni si biforcano. Al contrario, le fibre rampicanti si ramificano in direzione sagittale ed eccitano circa 10 cellule del Purkinje disposte anteriormente e posteriormente rispetto al punto di biforcazione dei loro assoni. Le connessioni trasversali delle fibre parallele e quelle sagittali delle fibre rampicanti compongono perciò una matrice ortogonale.

Le fibre muscoidi e rampicanti codificano in modo diverso le informazioni periferiche e discendenti

Le fibre muscoidi e quelle rampicanti rispondono in modo del tutto diverso agli stimoli sensoriali e durante l'attività motoria. L'attività spontanea delle fibre muscoidi genera nelle cellule del Purkinje una scarica costante di *spike* semplici. Gli stimoli somatosensitivi, vestibolari e di altre modalità modificano la frequenza degli *spike* semplici, che può arrivare fino ad alcune centinaia di *spike* al secondo. Anche i movimenti volontari degli occhi e degli arti sono associati a considerevoli variazioni della frequenza di scarica. Perciò, la frequenza degli *spike* semplici potrebbe agevolmente codificare l'intensità e la durata degli stimoli periferici o comportamenti generati dal sistema nervoso centrale.

Al contrario, le fibre rampicanti scaricano spontaneamente a frequenza molto bassa e quest'attività spontanea è modificata solo in misura modesta dagli stimoli sensoriali o durante il movimento attivo. La frequenza degli *spike* complessi solo raramente è maggiore di 1-3 *spike* al secondo. Questa attività a bassa frequenza non può di per sé trasmettere informazioni significative sugli stimoli o i comportamenti naturali.

 ISBN 88-408-1256-3

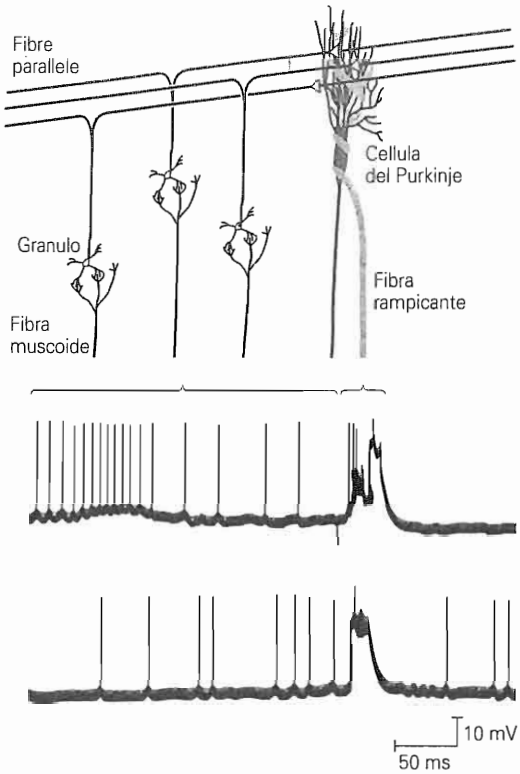


Figura 42.8 Potenziali d'azione o *spike* semplici e complessi registrati intracellularmente da neuroni del Purkinje del cervelletto. Gli *spike* complessi (a destra) sono generati dalle sinapsi stabilite dalle fibre rampicanti, mentre gli *spike* semplici (a sinistra) sono prodotti dai segnali afferenti ritrasmessi dalle fibre muscoidi. (Da Martinez e collaboratori, 1971.)

Cosa potrebbero codificare gli *spike* complessi? Una possibilità è che essi segnalino gli aspetti temporali degli eventi periferici o agiscano come segnali d'avvio degli atti comportamentali. Rodolfo Llinás ha ipotizzato che una modalità particolare per segnalare la successione temporale degli eventi potrebbe essere costituita dalla scarica sincrona di numerose cellule del Purkinje. I neuroni del complesso olivare inferiore sono spesso interconnessi elettrotonicamente fra di loro da sinapsi dendrodendritiche e quindi possono scaricare in modo sincrono. I segnali sincroni ritrasmessi dai neuroni dell'oliva inferiore attraverso le fibre rampicanti provocano quasi nello stesso istante la comparsa di *spike* complessi in numerose cellule del Purkinje.

In questo contesto è interessante rilevare che l'accoppiamento elettrotonico dei neuroni olivari è sotto il controllo di segnali efferenti ritrasmessi da fibre GABAergiche che dai nuclei cerebellari si portano all'oliva inferiore (Figura 42.6). Il sistema nervoso, disconnettendo funzionalmente alcuni neuroni olivari mediante la loro inibizione, potrebbe selezionare uno specifico gruppo di neuroni del Purkinje mediante la sua attivazione sincrona. Quest'ipotesi è suffragata da esperimenti di registrazione da singole cellule che hanno dimostrato che forme diverse di scariche sincrone di gruppi distinti di neuroni del Purkinje sono correlate con fasi diverse di comportamenti naturali (Figura 42.9). Perciò, anche se le fibre rampicanti presentano un grado modesto di divergenza, la sincronizzazione dei loro segnali afferenti può far sì che popolazioni di neuroni postsinaptici che ricevono afferenze diverse possano agire in modo cooperativo.

L'attività delle fibre rampicanti produce effetti di lunga durata sull'efficacia sinaptica delle fibre parallele

Nonostante la loro bassa frequenza di scarica, le fibre rampicanti modificano i segnali efferenti cerebellari modulando, mediante due meccanismi, l'efficacia sinaptica dei segnali che le fibre parallele ritrasmettono alle cellule del Purkinje. In primo luogo, i potenziali d'azione delle fibre rampicanti riducono moderatamente l'efficacia dei segnali ritrasmessi dalle fibre parallele alle cellule del Purkinje. Pertanto, sia le lesioni che il raffreddamento localizzato del nucleo olivare inferiore provocano un netto aumento della frequenza degli *spike* semplici generati nelle cellule del Purkinje dalle fibre parallele.

In secondo luogo, l'attività delle fibre rampicanti può determinare una *depressione a lungo termine* selettiva della

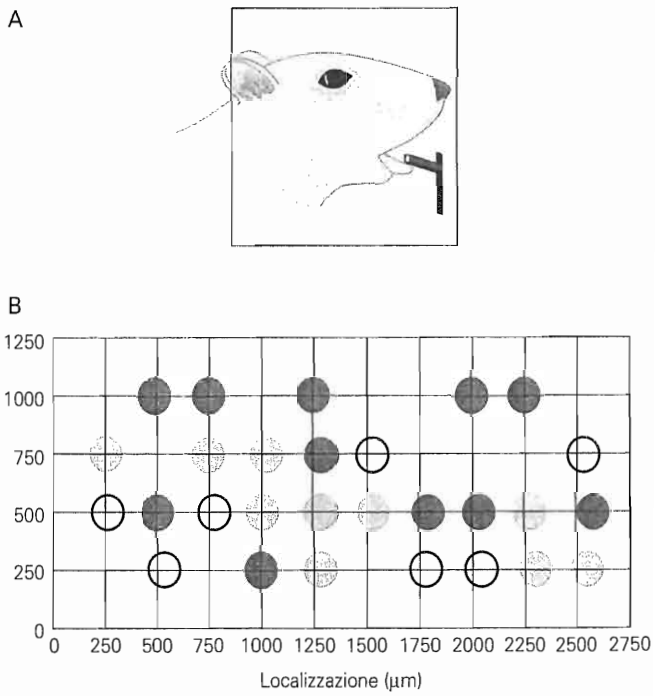


Figura 42.9 Sincronizzazione degli *spike* complessi dei neuroni del Purkinje. (Da Welsh e collaboratori, 1995. Nature 374: 453-457.)
A. Ratto che esegue un movimento di leccamento al quale era stato in precedenza addestrato.
B. Nella griglia è stata riportata la localizzazione spaziale di 28 cellule del Purkinje dalle quali erano stati registrati *spike* complessi mentre l'animale eseguiva i movimenti di leccamento. Le cellule in grigio scuro scaricavano in modo sincrono in un particolare istante, quelle in grigio chiaro scaricavano in modo sincrono in un altro istante mentre le cellule rappresentate da cerchi vuoti non scaricavano mai in modo sincronizzato. Cellule del Purkinje vicine fra di loro continuavano a generare, in modo sincrono, *spike* complessi anche dopo la sezione dei nervi periferici che innervano la faccia e questo fatto suggerisce che la sincronizzazione della loro attività sia di origine centrale.

efficacia sinaptica delle fibre parallele che si attivano in maniera sincrona. La depressione a lungo termine è stata studiata sulle fettine di cervelletto nelle quali è possibile registrare intracellularmente le risposte delle cellule del Purkinje alla stimolazione contemporanea delle fibre rampicanti e delle fibre parallele. Masao Ito e collaboratori hanno osservato che la stimolazione contemporanea delle fibre rampicanti e di un particolare gruppo di fibre parallele deprime gli effetti della successiva stimolazione di quel medesimo gruppo di fibre parallele, mentre non ha alcun effetto sulla stimolazione di altri gruppi di fibre parallele. Tuttavia, perché si verifichi questa depressione occorre che gli *spike* semplici prodotti dalle fibre parallele insorgano circa 100-200 ms dopo lo *spike* complesso prodotto dalle fibre rampicanti.

Questa depressione può avere una durata dell'ordine di minuti od ore e dipende particolarmente dalla durata della depolarizzazione e dall'entità dell'ingresso di calcio determinati dalle fibre rampicanti a livello dei dendriti delle cellule del Purkinje. Questi effetti di lunga durata delle fibre rampicanti sulla trasmissione dei segnali dalle fibre muscoidi ai granuli e da questi, attraverso le fibre parallele, alle cellule del Purkinje possono essere rilevanti ai fini del ruolo che il cervelletto svolge nell'apprendimento motorio.

Il vestibolo-cerebello regola l'equilibrio ed i movimenti oculari

Il vestibolo-cerebello (lobo flocculo-nodulare) riceve informazioni dai canali semicircolari e dagli organi otolitici, che rilevano il movimento del capo e la sua posizione rispetto alla gravità (Capitolo 40). Le fibre muscoidi che terminano a livello della corteccia vestibolo-cerebellare provengono dai nuclei vestibolari. La corteccia vestibolo-cerebellare riceve anche informazioni visive attraverso fibre muscoidi attivate da segnali provenienti dal collicolo superiore e dalla corteccia striata. La corteccia striata ritrasmette le sue informazioni per il tramite dei nuclei pontini.

I neuroni del Purkinje del vestibolo-cerebello inibiscono i neuroni dei nuclei vestibolari mediale e laterale. Attraverso il nucleo laterale questi neuroni modulano l'attività dei tratti vestibolospinali mediale e laterale, che controllano prevalentemente i muscoli assiali ed i muscoli estensori degli arti, e tramite loro assicurano il mantenimento dell'equilibrio nella stazione eretta e durante il cammino (Figura 42.10). Le proiezioni inibitorie al nucleo vestibolare mediale controllano i movimenti oculari e coordinano i movimenti del capo e degli occhi attraverso il fascicolo longitudinale mediale (Capitolo 41).

L'interruzione di queste proiezioni causata da lesioni o da processi patologici interferisce con la capacità di utilizzare le informazioni vestibolari per controllare i movimenti oculari durante la rotazione del capo ed i movimenti degli arti e del corpo nella stazione eretta e durante il cammino. Pazienti portatori di queste lesioni hanno difficoltà nel mantenimento dell'equilibrio e cercano di compensare questi deficit allargando esageratamente i piedi durante la stazione eretta ed il cammino, in modo tale da aumentare la base di appoggio. Essi muovono i piedi in modo irregolare e spesso finiscono con il cadere a terra, indipendentemente dal fatto che abbiano gli occhi aperti o chiusi. Al contrario, questi stessi pazienti non accusano alcun disturbo nella precisione dei movimenti delle braccia e delle gambe quando sono sdraiati o quando il capo ed il

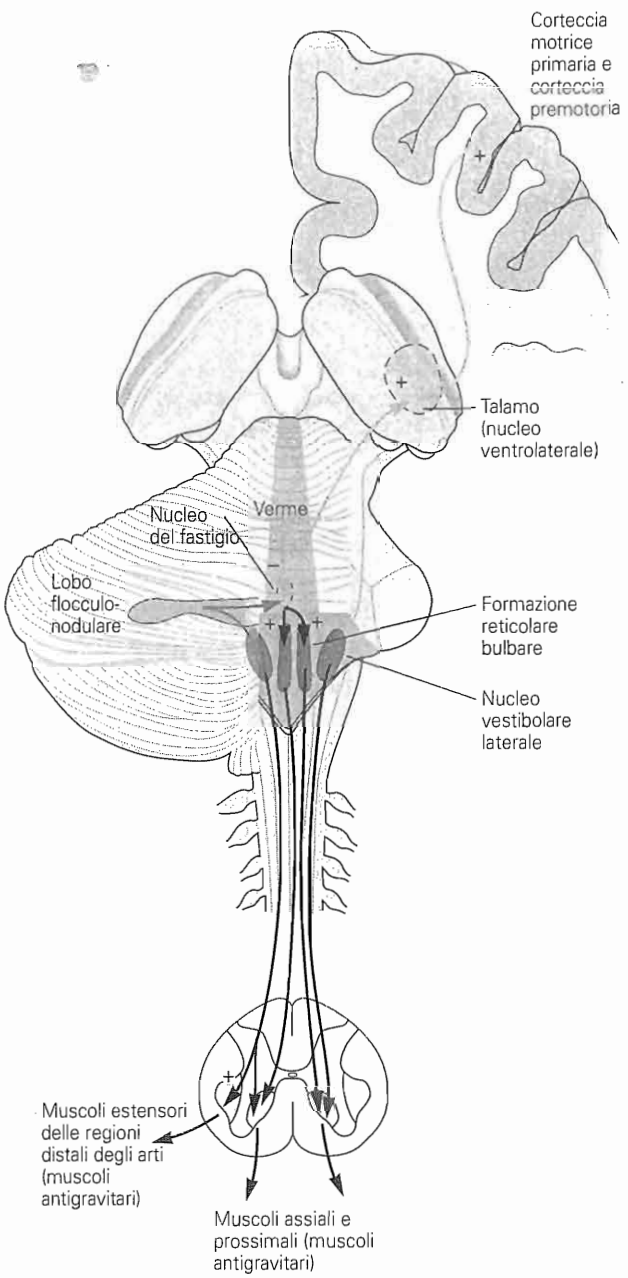


Figura 42.10 Il vestibolo-cerebello (lobo flocculo-nodulare) riceve afferenze dal labirinto e proietta direttamente ai nuclei vestibolari. (Le connessioni dei nuclei vestibolari con i nuclei oculomotori sono state omesse per semplicità.) Il verme riceve afferenze dal collo e dal tronco, dal labirinto vestibolare, dalla retina e dai muscoli oculari estrinseci. Le sue proiezioni raggiungono i sistemi discendenti ventromediali sia del tronco dell'encefalo (principalmente i tratti reticolospinali e vestibolospinali) che della corteccia (le fibre corticospinali che agiscono sui motoneuroni mediali).

 ISBN 88-408-1256-3

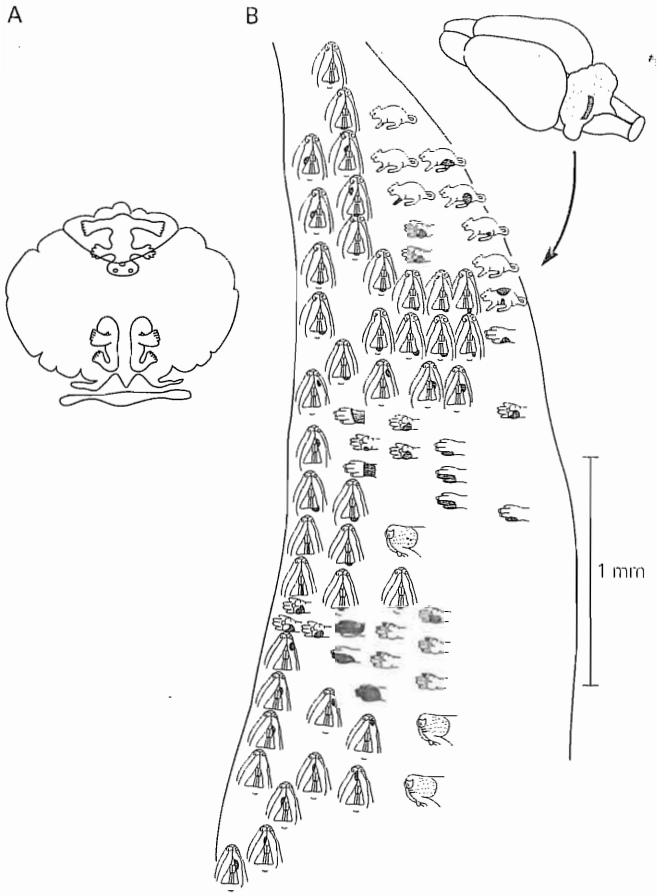


Figura 42.11 Lo spino-cerebello contiene due mappe del corpo organizzate somatotopicamente.
A. L'intero corpo è rappresentato in modo somatotopico in due regioni della superficie cerebellare. In entrambe le mappe le rappresentazioni del capo e del tronco sono disposte a livello del verme, che riceve anche afferenze provenienti da recettori vestibolari, visivi ed uditivi. Le rappresentazioni degli arti sono disposte ai lati della zona mediana, a livello della zona intermedia degli emisferi cerebellari.
B. L'analisi dei campi recettivi dei granuli del cervelletto di Ratto dimostra che esistono rappresentazioni multiple delle stesse regioni somatiche in zone diverse della corteccia cerebellare. A questo tipo di rappresentazione è stato dato il nome di *somatotopia frammentata*. I campi recettivi di singoli granuli sono stati indicati, sulle figurine delle diverse regioni somatiche, dalle aree in grigio. (Modificata, da Shambes e collaboratori, 1978.)

corpo sono sorretti. Queste osservazioni indicano che il deficit primario è costituito dall'incapacità di utilizzare le informazioni vestibolari per controllare la stazione eretta ed il cammino, e non da quella di controllare gli arti nel corso dell'esecuzione dei vari tipi di movimento.

Lo spino-cerebello regola i movimenti del corpo e degli arti

Le informazioni somatosensitive raggiungono lo spino-cerebello direttamente ed indirettamente attraverso le fibre muscoidi

Le afferenze cerebellari provenienti dal midollo spinale ritrasmettono principalmente informazioni dai recettori somatosensitivi e si distribuiscono esclusivamente allo spino-cerebello (v. Figura 42.3) attraverso numerose vie sia dirette che indirette.

Le vie dirette prendono origine da interneuroni della sostanza grigia del midollo spinale e terminano come fibre muscoidi a livello della corteccia del verme e della regione intermedia degli emisferi cerebellari. Due vie importanti sono i tratti spinocerebellari ventrale e dorsale. Queste vie prendono origine da interneuroni spinali ed inviano al cervelletto informazioni somatosensitive provenienti dalle gambe, soprattutto dai propriocettori muscolari ed articolari, ed informazioni circa i comandi discendenti che raggiungono quegli interneuroni stessi.

Registrazioni effettuate da neuroni dei tratti spinocerebellari dorsale e ventrale di gatti decerebrati mentre camminavano su una piattaforma mobile hanno dimostrato che entrambi i sistemi vengono modulati in modo ritmico ed in fase con il ciclo del passo. Tuttavia, quando venivano sezionate le radici dorsali, per evitare che i neuroni spinali ricevessero segnali eccitatori periferici correlati con il ciclo del passo, l'attività dei neuroni del tratto spinocerebellare dorsale cessava, mentre i neuroni del tratto spinocerebellare ventrale continuavano a scaricare, sempre in fase con il ciclo del passo. Queste osservazioni dimostrano che il tratto ventrale ritrasmette informazioni sul ritmo locomotorio generate internamente oltreché scariche ritmiche dei recettori somatosensitivi, mentre il tratto dorsale ritrasmette al cervelletto solo informazioni a feed-back relative all'evoluzione dei movimenti del cammino. Esistono altre vie dirette che forniscono informazioni della stessa natura provenienti dalle estremità superiori.

Le vie indirette che dal midollo spinale raggiungono il cervelletto dapprima stabiliscono sinapsi con neuroni di uno dei cosiddetti *nuclei precerebellari* della formazione reticolare del tronco dell'encefalo (nucleo reticolare laterale, nucleo reticolare del tegmento pontino e nucleo reticolare paramediano). Queste vie forniscono al cervelletto diverse versioni delle informazioni relative alle variazioni che hanno luogo nell'organismo e nell'ambiente esterno e permettono al cervelletto di operare un confronto fra queste informazioni. Questo monitoraggio dei comandi motori nel corso della loro emissione è di importanza cruciale sia per la percezione che per il movimento, perché è necessario distinguere i segnali interni in rapporto con l'esecuzione dei movimenti da quelli sensoriali esterni provenienti dall'ambiente circostante.

Lo spino-cerebello contiene mappe sensitive

Le prime ricerche sull'organizzazione somatotopica dello spino-cerebello sono state eseguite da Edgar Adrian e Ray Snider negli anni intorno al 1940 ed hanno condotto all'identificazione di due mappe somatotopiche invertite l'una rispetto all'altra. In entrambe le mappe il capo è rappresentato a livello del verme del lobo posteriore, mentre

le rappresentazioni del collo e del tronco sono situate a livello di entrambi i lati del verme sia nella sua parte dorsale che in quella ventrale. Le braccia e le gambe sono rappresentate nella parte intermedia della corteccia dei due emisferi cerebellari adiacenti al verme (Figura 42.11A). Le afferenze visive provenienti dal collicolo superiore e dalla corteccia visiva si distribuiscono sia alla parte vermale che a quella paravermale del lobo posteriore (Figura 42.3).

Queste prime mappe sono state determinate in base ad esperimenti di registrazione dei potenziali di superficie, che permettono di determinare quale sia l'afferenza predominante e di ricostruire soltanto una rappresentazione grossolana dell'organizzazione somatotopica. Studi più approfonditi dell'organizzazione somatotopica della corteccia cerebellare, condotti mediante registrazioni da singole cellule, hanno dimostrato che le afferenze provenienti da un dato sito periferico, come un'area circoscritta della cute, assumono una distribuzione divergente e terminano a livello di numerose zone in rapporto con aggregati circoscritti di granuli. Quest'organizzazione è stata denominata *somatotopia frammentata* (Figura 42.11B).

Recenti indagini anatomiche condotte sui primati hanno dimostrato che anche i nuclei cerebellari presentano un'organizzazione somatotopica. Essi ricevono proiezioni dalle due mappe disposte sulla superficie dorsale e ventrale delle zone intermedia e laterale della corteccia cerebellare e proiettano alla porzione magnocellulare del nucleo rosso e, attraverso il talamo, alla corteccia motrice primaria (Figura 42.12).

Lo spino-cerebello modula i sistemi motori discendenti del tronco dell'encefalo e della corteccia cerebrale

I neuroni del Purkinje dello spino-cerebello proiettano in maniera somatotopica a diversi nuclei cerebellari che controllano varie componenti delle vie motorie discendenti. I neuroni del verme sia del lobo anteriore che del lobo posteriore proiettano al nucleo del fastigio, che a sua volta è connesso bilateralmente con la formazione reticolare del tronco dell'encefalo ed i nuclei vestibolari laterali. Queste formazioni proiettano direttamente al midollo spinale (Figura 42.10). Un contingente di fibre dei neuroni del fastigio attraversa la linea mediana e proietta all'area della corteccia motrice primaria che controlla i muscoli prossimali dopo aver fatto sinapsi con neuroni del nucleo ventrolaterale del talamo (Figura 42.12). Perciò la regione mediale del cervelletto controlla principalmente le componenti corticale e troncoencefalica dei sistemi discendenti mediali. Questi sistemi esercitano il loro controllo principalmente sul capo e sul collo oltreché sulle parti prossimali degli arti piuttosto che sul polso e sulle dita. Sono perciò importanti per i movimenti della faccia, della bocca e del collo e per il mantenimento dell'equilibrio e del controllo posturale durante l'esecuzione di compiti motori volontari.

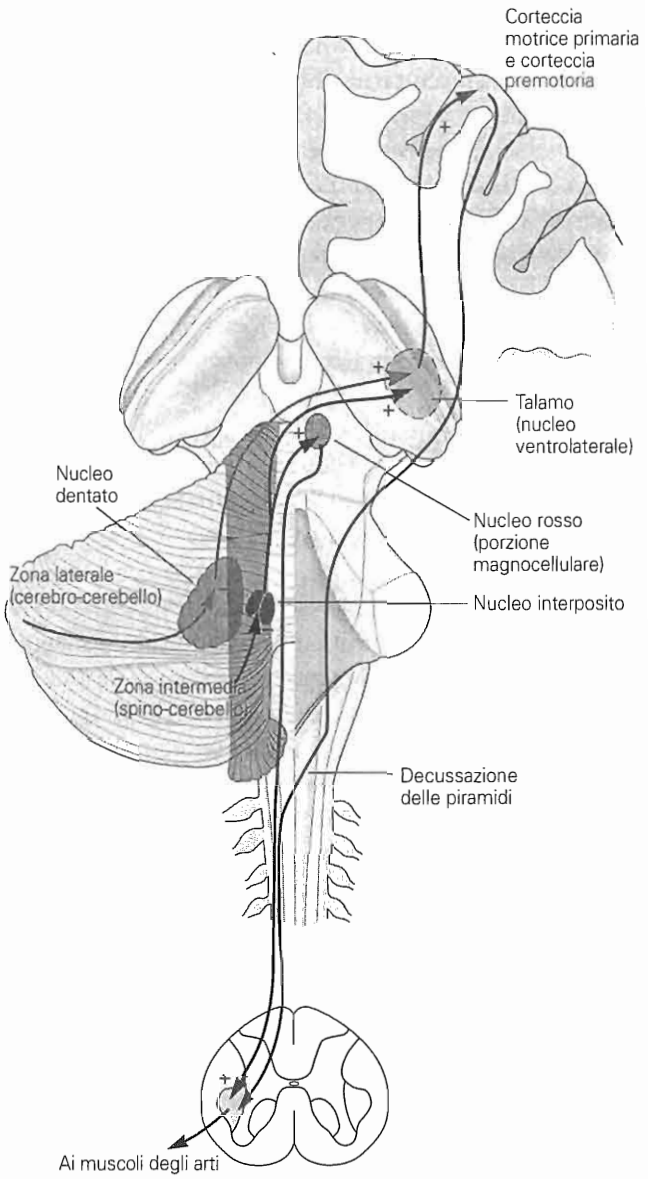


Figura 42.12 I neuroni della parte intermedia e di quella laterale degli emisferi cerebellari proiettano al nucleo rosso ed alla corteccia motrice contralaterali. La parte intermedia (spino-cerebello) riceve informazioni sensitive dagli arti e controlla i sistemi discendenti dorsolaterali (tratti rubrospinale e corticospinale) che agiscono sugli arti ipsilaterali. Esiste anche una modesta proiezione del nucleo del fastigio al nucleo ventrolaterale del talamo ed alla corteccia motrice primaria. La parte laterale (cerebro-cerebello) riceve afferenze dalla corteccia cerebrale per il tramite dei nuclei pontini ed influenza le cortecce motrice primaria e premotoria attraverso il nucleo ventrolaterale del talamo.

I neuroni del Purkinje della parte intermedia degli emisferi cerebellari proiettano al nucleo interposito (Figura 42.12). Alcuni assoni di questo nucleo si impegnano nel peduncolo cerebellare superiore, si portano dal lato contralaterale e terminano a livello della porzione magnocellulare del nucleo rosso, i cui assoni si decussano di nuovo e discendono nel midollo spinale. Altri assoni del nucleo interposito continuano il loro decorso in senso rostrale e terminano nel nucleo ventrolaterale del talamo. Questo nucleo è disposto posteriormente rispetto a quelli che ricevono afferenze dai nuclei della base (i nuclei ventrali anteriori) ed anteriormente all'area a livello

 ISBN 88-408-1256-3

della quale termina il sistema lemniscale (nucleo ventrale posterolaterale) (v. Figura 18.5).

Questi neuroni talamici proiettano alle aree della corteccia motrice primaria deputate al controllo degli arti. Attraverso le sue proiezioni ai neuroni da cui prendono origine i sistemi rubrospinale e corticospinale, la parte intermedia del cervelletto può agire sui muscoli degli arti e su quelli assiali. Poiché gli assoni del nucleo interposito si portano dal lato contralaterale ed i tratti rubrospinale e corticospinale si decussano anch'essi (Figura 42.12), le lesioni del cervelletto interferiscono con i movimenti degli arti ipsilaterali.

Per regolare i movimenti lo spino-cerebello utilizza meccanismi a feed-forward

Poiché i neuroni dei nuclei cerebellari profondi sono tonicamente attivi e generano ampi potenziali postsinaptici eccitatori a livello dei loro neuroni bersaglio, le lesioni del nucleo interposito provocano una riduzione dell'attività dei neuroni rubrospinali e corticospinali attraverso un meccanismo di disfacilitazione. Ciò, a sua volta, riduce l'eccitabilità dei motoneuroni, cui consegue una riduzione del tono muscolare (ipotonia cerebellare). Le lesioni del nucleo interposito interferiscono anche con l'accuratezza dei movimenti di raggiungimento a causa di un aumento degli errori nei tempi di attivazione delle diverse componenti del movimento e di errori sistematici nella direzione e nell'ampiezza dei movimenti, un segno clinico, quest'ultimo, denominato *dismetria* (dal greco, misura abnorme). I movimenti delle articolazioni sono scarsamente coordinati fra di loro o *atassici* (dal greco, non ordinati) per cui nei movimenti di raggiungimento la traiettoria della mano è curvilinea piuttosto che rettilinea. I tentativi dei pazienti per correggere i loro movimenti causano altri errori e la mano finisce con l'oscillare irregolarmente attorno al bersaglio, determinando il caratteristico *tremore terminale*. Anche i riflessi da stiramento sono alterati: i riflessi tendinei possono essere vivaci ma gli arti ritornando alla loro posizione iniziale tendono ad oscillare (*riflessi pendolari*).

Queste anomalie sono la conseguenza di un'incapacità a correggere gli errori dei movimenti o sono invece dovute ad alterazioni della programmazione del movimento? Questo problema è stato affrontato da Tutis Vilis e Jonathan Hore, che hanno addestrato delle scimmie a mantenere in una determinata posizione una maniglia azionata da un motore e ad opporsi alle perturbazioni applicate in modo imprevedibile alla maniglia stessa. Su animali così addestrati Vilis e Hore hanno studiato gli effetti dell'inattivazione reversibile dei nuclei dentato ed interposito mediante una sonda criogena impiantata a livello di questi nuclei.

Quando un animale normale tenta di mantenere fissa la posizione del braccio, l'applicazione transitoria di una forza che provoca l'estensione del gomito evoca nel bicipite un riflesso da stiramento di breve latenza e perciò il braccio ritorna rapidamente nella sua posizione originaria. Il grado di precisione del movimento di ritorno dipende dalla contrazione del tricipite, che è un muscolo estensore dell'articolazione del gomito, che impedisce al gomito di eseguire un movimento di maggiore ampiezza. L'attivazione del tricipite avviene subito dopo l'attivazione del bicipite (Figura 42.13A), quando il gomito è ancora esteso dalla perturbazione e quindi il tricipite ha ancora una lunghezza ridotta. Pertanto, la contrazione del muscolo estensore è una risposta anticipatoria o a *feed-forward* piuttosto che un riflesso da stiramento.

Quando i nuclei dentato ed interposito venivano inattivati mediante raffreddamento, l'applicazione della perturbazione provocava un'oscillazione del gomito piuttosto che il suo preciso ritorno nella posizione originaria. L'attivazione del tricipite non avveniva più durante la fase di accorciamento iniziale, ma solo dopo il suo stiramento che aveva luogo quando la pressione dovuta alla contrazione del bicipite era divenuta eccessiva (Figura 42.13A). Questa contrazione ritardata del tricipite è quindi una correzione a feed-back di una flessione eccessiva piuttosto che una risposta anticipatoria. Inoltre, in questa fase la forza generata attivamente dal tricipite si sovrappone al ritorno elastico del braccio e tende ad estenderlo oltre misura ed in questo modo evoca una nuova risposta flessoria del bicipite e quindi innesca un nuovo ciclo di flessione-estensione. Lo stesso meccanismo sta alla base delle oscillazioni nel riflesso pendolare rotuleo che si osservano nei pazienti affetti da malattie cerebellari.

Vilis e Hore hanno cercato di stabilire se lo stesso meccanismo potrebbe stare alla base del tremore terminale che compare alla fine del movimento. I movimenti monoarticolari rapidi vengono inizialmente accelerati dalla contrazione del muscolo agonista e poi decelerati dalla contrazione dell'antagonista secondo un'appropriata sequenza temporale (capitolo 33). Quando i nuclei dentato ed interposito venivano inattivati con il raffreddamento, la contrazione dell'antagonista veniva ritardata finché il braccio non aveva oltrepassato la posizione che doveva raggiungere (Figura 42.13B). Al posto della contrazione anticipatoria del tricipite si aveva ora una correzione a feed-back. Questa correzione era anch'essa dismetrica e provocava un altro errore, che doveva essere perciò corretto. Perciò sia la risposta oscillatoria ad una perturbazione esterna che il tremore terminale alla fine di un movimento volontario di raggiungimento sono la conseguenza di un deficit del controllo anticipatorio della motilità del braccio.

L'incapacità di decelerare il braccio nel momento opportuno è il risultato di un deficit della capacità di adattare i comandi motori allo scopo del movimento. In altri termini, la sequenza dei comandi motori non viene adeguata correttamente alle proprietà inerziali e viscoelastiche del braccio. Come abbiamo visto nel Capitolo 33, i movimenti che coinvolgono più articolazioni sono più complessi dei movimenti monoarticolari in quanto il movimento di più articolazioni genera interazioni fra i diversi momenti di forza che variano istante per istante a livello delle singole articolazioni. In condizioni normali noi impariamo ad an-

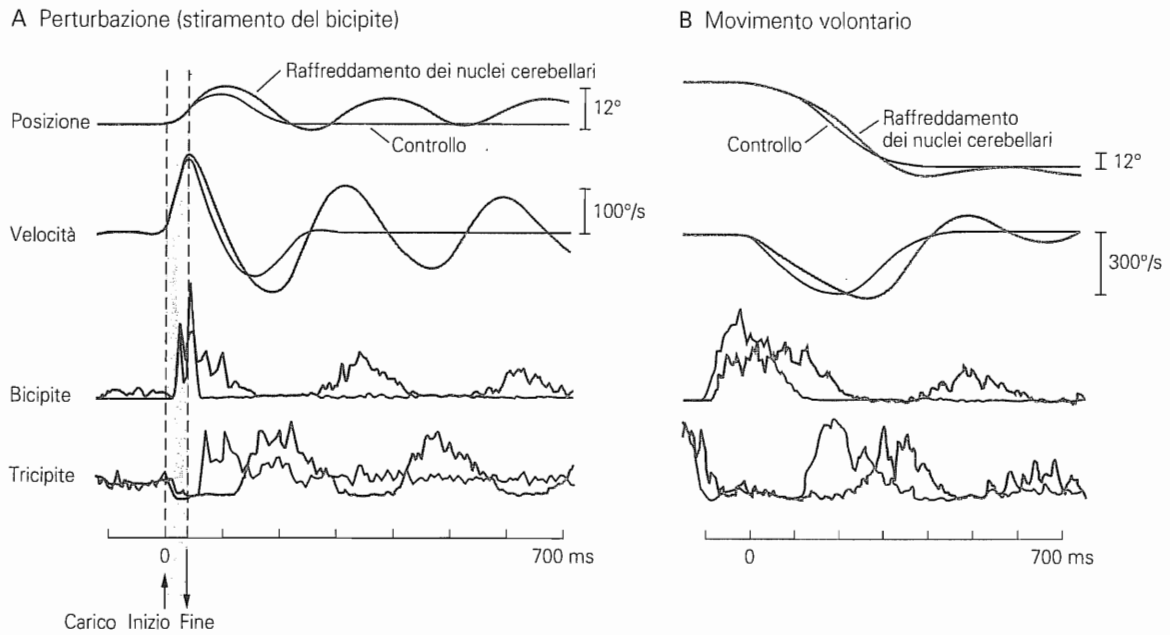


Figura 42.13 L'inattivazione dei nuclei interposito e dentato altera la sequenza temporale di attivazione dei muscoli agonisti ed antagonisti indotta da perturbazioni esterne durante l'esecuzione di movimenti rapidi del braccio. (Per concessione di Vilis e Hore, 1977.)
A. Registrazioni della posizione e della velocità del movimento del braccio e delle risposte elettromiografiche del bicipite e del tricipite di una scimmia addestrata a mantenere fissa la posizione dell'arto a seguito di un improvviso spostamento dell'avambraccio. Prima dell'inattivazione dei nuclei cerebellari mediante raffreddamento, il braccio alla fine della perturbazione esterna ritornava alla sua posizione originaria; si osserva solo una piccola deviazione nel tracciato della posizione del braccio. Durante il raffreddamento dei nuclei cerebellari l'arto, alla fine della perturbazione, va al di là della posizione originaria e, nel tentativo di correggere l'errore, prende ad oscillare. (Da Vilis e Hore, 1977.)
B. Durante l'inattivazione (raffreddamento) dei nuclei cerebellari l'attivazione dell'agonista (bicipite) avviene più lentamente ed è più prolungata, mentre l'attivazione dell'antagonista (tricipite), che si rende necessaria per fermare il movimento nel punto richiesto, interviene con ritardo e si protrae nel tempo, per cui il movimento iniziale va al di là della posizione desiderata. Ritardi analoghi nelle fasi successive del movimento producono oscillazioni simili al tremore terminale che si osserva nei pazienti con lesioni del cervelletto.

ticipare queste forze e a ricalibrare continuamente la rappresentazione interna delle nostre estremità. Questa facoltà dipende dall'elaborazione delle informazioni propriocettive provenienti dagli arti operata dal cervelletto. La difficoltà a controllare le interazioni fra le forze inerziali di più segmenti dell'arto spiega perché nell'atassia cerebellare si abbia una imprecisione maggiore nei movimenti che interessano più articolazioni.

Il cerebro-cerebello è implicato nel piano di esecuzione dei movimenti e nella valutazione delle informazioni sensoriali utili per le attività motorie

Le osservazioni cliniche fatte inizialmente dai neurologi e dai neurochirurghi avevano suggerito che gli emisferi cerebellari, al pari delle altre parti del cervelletto, fossero principalmente implicati in funzioni motorie. Tuttavia, recenti ricerche condotte su pazienti con lesioni degli emisferi cerebellari ed esperimenti di visualizzazione cerebrale indicano che gli emisferi cerebellari, o cerebro-cerebello, sono anche implicati in varie funzioni percettive e cognitive. Inoltre, nell'Uomo la regione laterale degli emisferi cerebellari è molto più estesa di quella della Scimmia, coerentemente con il ruolo che questa regione ha nelle funzioni cognitive superiori.

Il cerebro-cerebello fa parte di un circuito a feed-back interno di livello elevato preposto alla regolazione dei programmi motori corticali

A differenza di altre regioni del cervelletto, che ricevono informazioni sensoriali dirette, la regione laterale degli emisferi cerebellari riceve informazioni esclusivamente dalla corteccia cerebrale. Queste informazioni vengono ritrasmesse principalmente dai nuclei pontini e, attraverso il peduncolo cerebellare medio, vengono convogliate al nucleo dentato contralaterale e terminano quindi come fibre muscoidi a livello della corteccia della regione laterale del cervelletto.

I neuroni del Purkinje della corteccia della regione laterale del cervelletto proiettano al nucleo dentato. La maggior parte degli assoni dei neuroni del dentato fuoriesce dal cervelletto attraverso il peduncolo cerebellare superiore e va a terminare principalmente a livello di due formazioni. La prima di queste è il talamo ventrolaterale contralaterale, a livello del quale vanno a terminare anche le proiezioni del nucleo interposito. I neuroni di quest'area talamica proiettano all'area premotoria e all'area motrice primaria della corteccia cerebrale (Figura 42.12). La seconda formazione in cui terminano gli assoni dei neuroni del dentato è la porzione parvicellulare del nucleo rosso contralaterale, che è diversa dalla porzione dello stesso nucleo che riceve le proiezioni del nucleo in-

 ISBN 88-408-1256-3

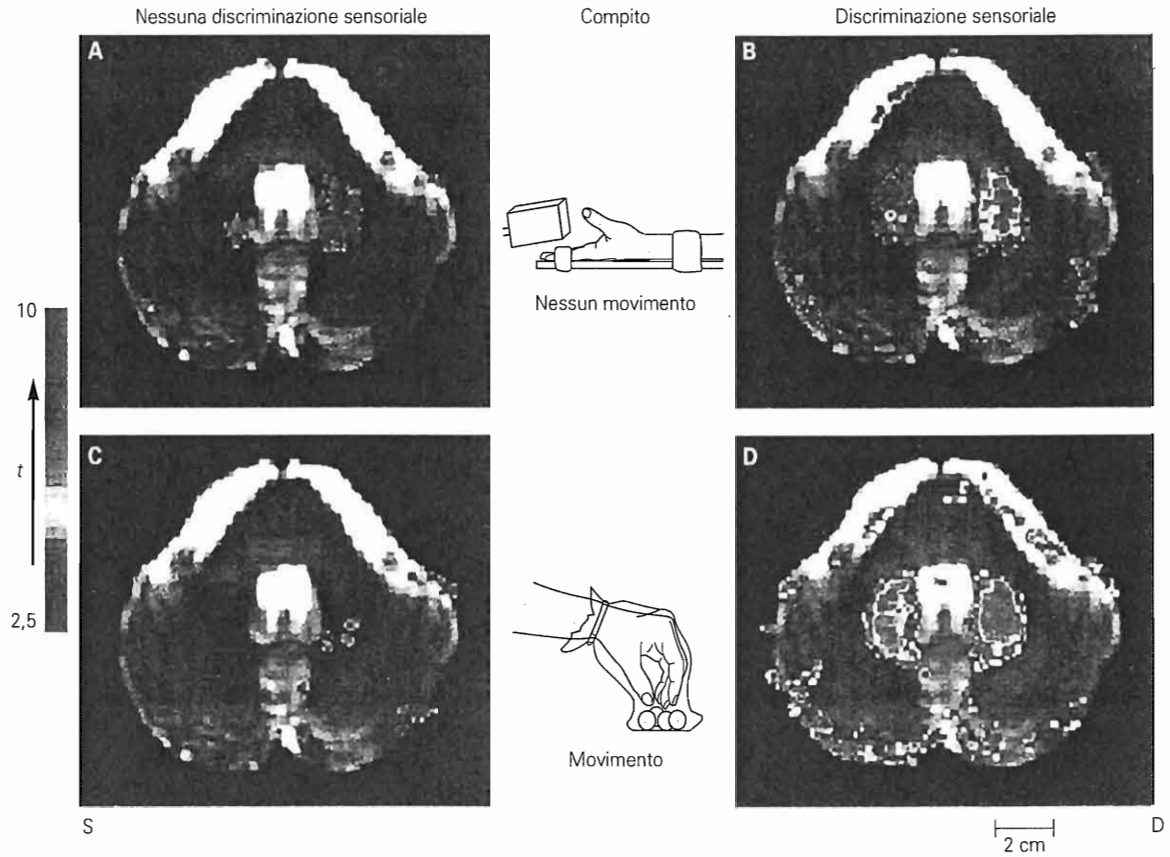


Figura 42.14 L'attività del nucleo dentato è significativamente più elevata quando il soggetto è mentalmente attivo durante l'esecuzione del movimento. Un'immagine ottenuta mediante risonanza magnetica funzionale (a colori) è stata sovrapposta ad un'immagine anatomica (in grigio) per dimostrare l'attivazione del nucleo dentato durante l'esecuzione di due coppie di test. Nella prima coppia i soggetti dapprima dovevano ricevere passivamente una stimolazione costituita dallo strofinamento di un foglio di carta vetrata sulle dita (A), veniva quindi loro chiesto di valutare il grado di ruvidità della carta vetrata (B). Nell'altra coppia di test i soggetti dovevano prendere e lasciare una serie di oggetti (C) e poi identificare gli oggetti che avevano avuto in mano fra un gruppo di oggetti simili posti in vicinanza dell'altra mano (D). (Da Gao JH e collaboratori, 1996. Science 272: 545-547.)

terposito. Questi neuroni proiettano al nucleo olivare inferiore, i cui neuroni, a loro volta, proiettano come fibre rampicanti alla metà contralaterale del cervelletto formando in tal modo un circuito a feed-back. I neuroni della porzione parvicellulare del nucleo rosso, oltre a ricevere proiezioni dal nucleo dentato, ricevono anche proiezioni dalle aree premotorie laterali della corteccia motrice. Sulla base di studi condotti utilizzando tecniche di visualizzazione cerebrale è stata avanzata l'interessante ipotesi che il circuito aree premotorie-cervelletto-nucleo rosso-cervelletto potrebbe essere implicato nella ripetizione mentale dei movimenti e forse anche nell'apprendimento motorio.

Le lesioni del cerebro-cerebello alterano il piano di esecuzione dei movimenti ed aumentano i tempi di reazione

Nella prima metà del ventesimo secolo Gordon Holmes e Jean Babinski identificarono due disturbi caratteristici dei pazienti con lesioni localizzate del cerebro-cerebello: ritardi variabili nell'inizio dei movimenti ed irregolarità nella sequenza temporale delle componenti dei movimenti. Gli stessi deficit sono stati osservati anche nei primati con lesioni del nucleo dentato.

Molti atti motori sono composti da parecchie componenti, ciascuna delle quali inizia prima del completamento della precedente. Un esempio è costituito dalla *prensione*, in cui l'adeguamento dell'atteggiamento della mano all'oggetto da afferrare inizia durante la fase di trasporto della mano. Durante l'esecuzione di ciascuna componente del movimento il moto di ciascuna articolazione è accuratamente coordinato con quello delle altre (v. Capitolo 33). Le lesioni della porzione laterale del cervelletto interferiscono con la successione temporale delle varie componenti dei movimenti, che sembrano essere eseguite in modo sequenziale piuttosto che coordinate armonicamente fra di loro; a questo deficit è stato dato il nome di *decomposizione del movimento*. Uno dei pazienti di Holmes, che aveva una lesione dell'emisfero destro, affermava che "i movimenti della mano sinistra avvengono senza che debba pensarci, mentre debbo pensare ad ogni movimento che faccio col braccio destro. Se mi arresto, nel corso di un movimento, debbo pensare di nuovo prima di muovermi". Nell'Uomo e nel Primate le lesioni del nucleo dentato alterano particolarmente la coordinazione delle componenti distale e prossimale dei movi-

menti di prensione e l'uso indipendente delle dita nei compiti di manipolazione.

L'aumento dei tempi di reazione e le alterazioni delle traiettorie dei movimenti della mano suggeriscono che il cerebro-cerebello sia implicato nella pianificazione e nella programmazione dei movimenti della mano. Quest'ipotesi è suffragata dalle caratteristiche dell'attività dei neuroni del dentato dei primati. Nei primati le registrazioni dai neuroni del dentato hanno documentato che questi neuroni scaricano circa 100 ms prima dell'inizio del movimento. La loro attività si modifica prima dell'inizio della scarica dei neuroni della corteccia motrice primaria e del nucleo interposito, che sono più direttamente implicati con l'esecuzione del movimento. Hore e collaboratori hanno inattivato il nucleo dentato mediante raffreddamento localizzato ed hanno osservato che l'inattivazione di questo nucleo ritarda l'inizio della scarica dei neuroni della corteccia motrice primaria e che quest'attivazione ritardata si ripercuote sull'inizio del movimento, che interviene anch'esso con ritardo. Poiché tuttavia i movimenti continuavano ad essere eseguiti, questi ricercatori hanno concluso che il nucleo dentato non è indispensabile per l'avvio del movimento.

Il cerebro-cerebello ha anche funzioni puramente cognitive

Quando i pazienti con lesioni cerebellari vengono istruiti ad eseguire sequenze regolari di movimenti di percussione con le mani o con le dita, il ritmo di questi movimenti è irregolare e i movimenti sono variabili in durata ed ampiezza. Richard Ivry e Steven Keele per primi hanno cercato di stabilire se questo deficit è di natura motoria o se sia invece espressione di un deficit più fondamentale concernente gli aspetti temporali di eventi seriali. Basandosi su un modello teorico di come possono essere generati questi movimenti di percussione, Ivry e Keele osservarono che le lesioni della porzione mediale del cervelletto interferiscono solo con l'accuratezza dell'esecuzione delle risposte motorie, mentre le lesioni della porzione laterale interferiscono con la successione temporale di questi eventi seriali. I deficit del ritmo non riguardano solo gli eventi motori, ma anche la capacità dei pazienti di valutare la lunghezza degli intervalli di tempo in compiti puramente mentali o cognitivi, come la capacità di stabilire se un tono acustico è più lungo o più breve di un altro o se la velocità di un oggetto in movimento è maggiore o minore di quella di un altro.

La dimostrazione che il cervelletto è responsabile di operazioni cognitive indipendenti da compiti che richiedono l'esecuzione di risposte motorie ha spinto altri ricercatori a studiare il ruolo del cervelletto in funzioni puramente cognitive. Steve Petersen, Julie Fiez e Marcus Raichle hanno utilizzato la tomografia ad emissione di positroni per visualizzare l'attività cerebrale di soggetti volontari durante la lettura mentale di un testo, la lettura ad alta voce e durante un discorso. Com'era logico attendersi, le aree della corteccia cerebrale implicate nel controllo dei movimenti della bocca sono risultate più attive quando i soggetti leggevano ad alta voce le parole di quanto non avveniva quando il testo veniva letto mentalmente. L'attività cerebrale mentre vengono generate delle parole è stata valutata utilizzando un compito di associazione di un verbo con un sostantivo in cui i soggetti dovevano identificare le azioni corrispondenti a particolari sostantivi (per es., un soggetto poteva rispondere con "abbaia" quando vedeva la parola "cane"). Rispetto all'attività cerebrale associata alla lettura ad alta voce, la generazione di verbi provocava, come previsto, un aumento dell'attività a livello del lobo frontale di sinistra, in corrispondenza dell'area di Broca (v. Capitolo 59), oltre ad un marcato aumento a livello della parte laterale del cervelletto di destra. Un'ulteriore conferma della conclusione che il cervelletto svolge funzioni cognitive indipendenti da funzioni motorie è venuta dall'osservazione che un paziente portatore di una lesione del cervelletto di destra (per ostruzione dell'arteria cerebellare postero-inferiore) non riusciva ad eseguire compiti di associazione fra parole.

Ricerche di visualizzazione cerebrale mediante tecniche di risonanza magnetica funzionale hanno documentato il ruolo della porzione laterale del cervelletto in altre attività cognitive. Per esempio, Peter Strick e collaboratori hanno dimostrato che la soluzione dei giochi di pazienza basati sulla disposizione esatta delle diverse tessere di un mosaico determina un'attivazione del nucleo dentato e della porzione laterale del cervelletto maggiore di quella che si verifica quando viene eseguito un compito motorio semplice come spostare le tessere del mosaico. È interessante rilevare in questo contesto che l'area che viene attivata a livello del nucleo dentato corrisponde all'area che riceve proiezioni da quella parte della corteccia cerebrale (area 46) implicata nella memoria operativa (Capitolo 62). Un altro esempio in cui è stato possibile distinguere l'intervento cerebellare nell'attività cognitiva da quello che riguarda la stimolazione sensoriale o il movimento è illustrato nella Figura 42.14. L'attività del nucleo dentato aumentava in misura considerevole quando i soggetti dovevano valutare in modo conscio le informazioni sensoriali.

Perciò, il dentato è particolarmente importante per l'acquisizione e l'elaborazione delle informazioni sensoriali necessarie per l'esecuzione di compiti che richiedono valutazioni spaziali e temporali complesse, che sono essenziali per la programmazione di attività motorie complesse e di sequenze di movimenti. Tuttavia, rimane ancora da determinare il contributo del cerebro-cerebello nella discriminazione sensoriale.

Il cervelletto prende parte all'apprendimento motorio

Basandosi su modelli matematici del ruolo funzionale del cervelletto, all'inizio degli anni intorno al 1970 David

 ISBN 88-408-1256-3

Marr e James Albus ipotizzarono, l'uno indipendentemente dall'altro, che i circuiti della corteccia cerebellare potessero essere implicati nell'apprendimento di abilità motorie. In particolare, questi ricercatori ipotizzarono che i segnali che dalle fibre rampicanti raggiungono i neuroni del Purkinje modifichino la risposta di questi neuroni ai segnali provenienti dalle fibre muscoidi e che queste modificazioni permangano per periodi di tempo relativamente lunghi. Quest'ipotesi è suffragata dai risultati di esperimenti che abbiamo già passato in rassegna in questo stesso capitolo: le fibre rampicanti riducono l'efficacia delle sinapsi fra fibre parallele e cellule del Purkinje mediante un meccanismo denominato depressione a lungo termine.

Secondo le teorie di Marr e Albus, mediante l'alterazione dell'efficacia di alcune sinapsi fra fibre parallele e cellule del Purkinje verrebbero selezionate particolari cellule del Purkinje per la programmazione o la correzione di movimenti degli occhi o degli arti. Durante l'esecuzione di un movimento le fibre rampicanti fornirebbero un segnale di errore che deprimerebbe l'attività delle fibre parallele che sono attive in corrispondenza dell'arrivo di questo segnale e attraverso questo meccanismo si otterrebbe la "correzione" del movimento (senza alcun errore). Mano a mano che lo stesso movimento viene ripetuto gli effetti dei segnali delle fibre parallele che contengono comandi centrali incongrui verrebbero gradualmente soppressi e col tempo emergerebbe un'attività dalle caratteristiche più appropriate. In accordo con questa ipotesi, le fibre rampicanti non si limiterebbero semplicemente a modulare le informazioni afferenti ma rileverebbero le differenze fra i segnali sensoriali attesi e quelli che vengono invece trasmessi. Inoltre, come vedremo successivamente, a seguito di lesioni cerebellari spesso viene meno la capacità di apprendimento motorio. Tuttavia, non è stato ancora chiarito se le fibre rampicanti possono produrre anche in condizioni naturali le variazioni specifiche e di lunga durata dell'attività delle fibre parallele previste dalla teoria.

Le prime ricerche di Masao Ito e collaboratori sono state indirizzate allo studio del riflesso vestibolo-oculare, che è una risposta coordinata che assicura il mantenimento della fissazione degli occhi su un oggetto immobile quando si fa ruotare il capo (Capitolo 39). In questo riflesso di breve latenza, il movimento del capo in una data direzione viene rilevato dal labirinto vestibolare, che induce un movimento degli occhi in direzione opposta per mantenere fissa sulla retina l'immagine dell'oggetto che si stava fissando. Allorquando ad un uomo o ad un animale da esperimento vengono imposte lenti che invertono i campi visivi sinistro e destro, inizialmente il riflesso vestibolo-oculare non è più idoneo al suo scopo, in quanto il movimento riflesso accentua lo spostamento del campo visivo sulla retina, invece di stabilizzarlo. Se tuttavia questi occhiali vengono portati in continuazione per parecchi giorni, l'ampiezza del riflesso si riduce gradualmente finché la sua direzione si inverte. Negli animali da esperimento questo adattamento non avviene più dopo lesioni del vestibolo-cerebello. Quest'osservazione indica che il cervelletto ha un importante ruolo funzionale in questo tipo di apprendimento.

Anche il controllo dei movimenti degli arti va incontro ad adattamento quando a dei soggetti volontari vengono fatti portare, per periodi sufficientemente lunghi, occhiali che montano lenti prismatiche. Un esempio particolarmente illuminante di tale controllo è l'adattamento della coordinazione occhio-mano nel tiro delle freccette. Quando si tirano le freccette, di norma il bersaglio viene fissato con gli occhi e la direzione del tiro corrisponde alla direzione dello sguardo. Quando vengono fatti portare occhiali che montano lenti prismatiche, che deviano lateralmente i raggi di luce, i primi tiri fatti nella direzione specificata dallo sguardo mancano il bersaglio deviando lateralmente in misura proporzionale alla diottria delle lenti (che è una misura del grado di deflessione della luce operata dalle lenti prismatiche). Questi occhiali obbligano infatti i soggetti a deviare lo sguardo in direzione opposta a quella in cui viene deviata la luce per poter fissare il bersaglio. Mano a mano che ripetono i loro tiri in direzione del bersaglio i soggetti aumentano gradualmente l'angolo fra la direzione dello sguardo e la direzione del tiro, finché dopo circa 20-30 tiri le freccette finiscono con il colpire il bersaglio (Figura 42.15).

A questo punto i soggetti hanno appreso ad indirizzare i loro tiri in una direzione diversa da quella dello sguardo. Quando gli occhiali con lenti prismatiche vengono tolti, lo sguardo viene diretto di nuovo sul bersaglio, ma l'angolazione fra la direzione dello sguardo e la direzione del tiro viene conservata e i tiri mancano ora il bersaglio, deviando in direzione opposta e commettendo un errore che è all'incirca della stessa entità di quello che veniva commesso inizialmente per via degli occhiali a lenti prismatiche (questo effetto viene denominato *effetto postumo*).

I pazienti con lesione della corteccia cerebellare o dell'oliva inferiore (che è il nucleo da cui prendono origine le fibre rampicanti che si portano alla corteccia cerebellare) presentano gravi deficit di adattamento o non sono affatto in grado di adattarsi a compiti siffatti. La ricerca sperimentale ha documentato che il tipo di adattamento o apprendimento motorio in cui è implicato il cervelletto richiede un addestramento basato sul metodo di prova ed errore. Una volta che un dato comportamento si è adattato in quanto è stato appreso, viene eseguito in modo automatico.

Il contributo del cervelletto all'adattamento motorio può essere evidenziato anche in certe forme di apprendimento associativo (Capitolo 62). Richard Thompson e Christopher Yeo e collaboratori hanno dimostrato che nel Ratto le lesioni del cervelletto alterano la capacità di acquisire e di ritenere il riflesso condizionato di ammiccamento. Nel caso di questo riflesso, dopo ripetute presentazioni ad un occhio di un soffio d'aria (stimolo incondizionato) accoppiato ad uno stimolo acustico (stimolo

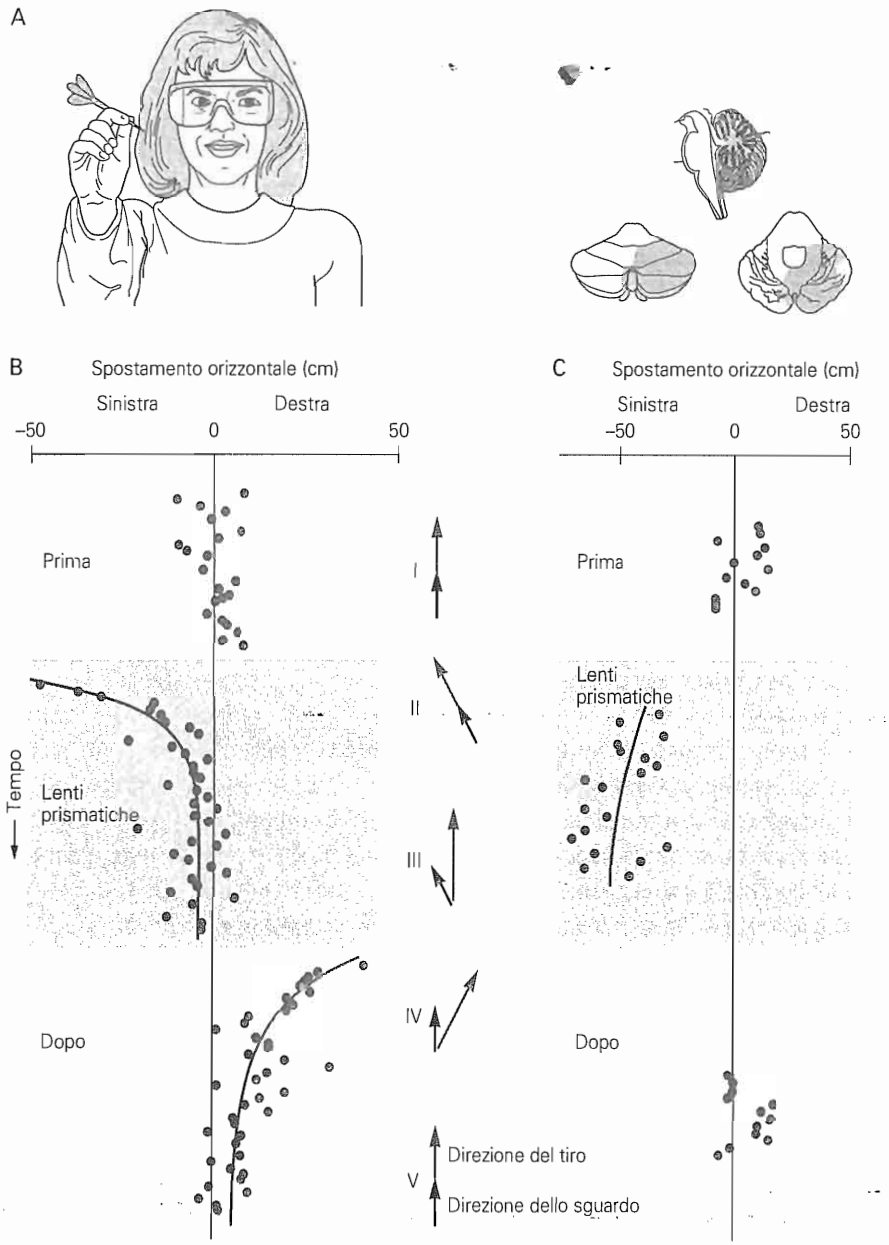


Figura 42.15 Riaggiustamento della coordinazione occhio-mano durante l'adattamento ad occhiali che montavano lenti prismatiche. (Modificata, da Martin e collaboratori, 1996a e 1996b.)
A. Le lenti prismatiche deviano la direzione della luce alla destra del soggetto. Il soggetto quando inforca gli occhiali che deviano la luce deve guardare verso sinistra per poter vedere il bersaglio posto direttamente davanti. La mano viene mantenuta in una posizione idonea per poter lanciare la freccetta verso il bersaglio posto di fronte.
B. Il primo tiro fatto mentre il soggetto porta gli occhiali con lenti prismatiche (sguardo deviato verso sinistra) va a finire a sinistra del centro del bersaglio. La mano indirizza il tiro della freccetta nella stessa direzione in cui si orientano gli occhi per fissare il bersaglio. Mano a mano che si susseguono i tiri, questi vengono indirizzati progressivamente verso destra e si allontanano dalla direzione verso la quale guardano gli occhi. Una volta tolti gli occhiali, lo sguardo si indirizza sul bersaglio ma il primo tiro devia verso destra rispetto al centro del bersaglio, in direzione opposta a quella verso la quale stanno guardando gli occhi. Nei tiri successivi, la freccetta viene progressivamente indirizzata verso il bersaglio, nella stessa direzione in cui guardano gli occhi. I dati ottenuti quando il soggetto portava gli occhiali e dopo averli tolti presentano variazioni che possono essere descritte da curve esponenziali. La direzione dello sguardo e quella dei tiri sono indicate dalle frecce che si trovano sul lato destro della figura. Per quanto riguarda la direzione dello sguardo (occhio e capo), si fa l'assunzione che il soggetto stia fissando il bersaglio. I numeri romani posti in vicinanza delle frecce indicano le diverse fasi dell'esperimento di adattamento agli occhiali con lenti prismatiche. I. Prima di mettere gli occhiali, quando sia lo sguardo che il tiro sono diretti verso il bersaglio. II. Subito dopo aver messo gli occhiali, quando lo sguardo è diretto nella direzione in cui viene deviata la luce e quindi è deviato lateralmente rispetto alla direzione del bersaglio ed il tiro viene fatto nella direzione dello sguardo e perciò lontano dal bersaglio. III. Il soggetto porta sempre lenti prismatiche ma si sta adattando; lo sguardo è sempre indirizzato lontano dal bersaglio nella direzione in cui viene deviata la luce, ma il tiro viene invece diretto verso il bersaglio. IV. Subito dopo aver tolto gli occhiali; lo sguardo è ora diretto verso il bersaglio ma il tiro, ancora adattato alla condizione precedente, è diretto a destra rispetto alla direzione dello sguardo e a destra rispetto al bersaglio. V. Dopo il disadattamento della coordinazione sguardo-tiro; lo sguardo è diretto verso il bersaglio ed il tiro è diretto nella stessa direzione dello sguardo verso il bersaglio, come avveniva all'inizio dell'esperimento.
C. L'adattamento non si verifica in un paziente con un infarto nel territorio irrorato dall'arteria cerebellare postero-inferiore, comprendente il peduncolo cerebellare inferiore (in cui decorrono le fibre rampicanti provenienti dall'oliva inferiore) e/o la corteccia cerebellare posteriore infero-laterale.

 ISBN 88-408-1256-3

condizionato) si osserva che l'occhio ammicca quando viene presentato solo lo stimolo acustico.

Le malattie cerebellari presentano sintomi e segni caratteristici

Nell'Uomo i processi patologici del cervelletto determinano una serie di sintomi e segni caratteristici che sono stati descritti inizialmente nel 1899 da Babinski e negli anni intorno al 1920 e 1930 da Holmes. Seguendo lo schema sviluppato da Luigi Luciani sulla base di studi condotti su animali da esperimento, Holmes raggruppò le manifestazioni patologiche in tre categorie.

La prima è l'ipotonia, che è una diminuzione della resistenza al movimento passivo degli arti. Si ritiene che l'ipotonia sia alla base dei riflessi pendolari. In condizioni normali, dopo un riflesso miotatico patellare prodotto dalla percussione del martelletto, la gamba si arresta. Nei pazienti cerebellari la gamba continua invece ad oscillare fino a 6-8 volte prima di arrestarsi

La seconda categoria comprende una serie di anormalità che si manifestano nell'esecuzione dei movimenti volontari, globalmente indicate con il termine atassia o mancanza di coordinazione. Esempi di queste anormalità sono il ritardo nell'inizio delle risposte motorie da parte dell'arto ipsilaterale alla lesione, gli errori d'ampiezza (dismetria) e gli errori di velocità e di regolarità dei movimenti (Figura 42.16). Quest'ultimo deficit, scoperto da Babinski, si può facilmente mettere in evidenza facendo eseguire al paziente movimenti rapidi alternati, come battere una mano sull'altra alternativamente con il dorso e con il palmo. Il paziente non è in grado di mantenere un ritmo regolare né di sviluppare livelli di forza uniformi. Questo sintomo viene indicato con il termine *adiadococinesia*. Holmes osservò anche che i pazienti cerebellari compivano errori nella scelta del tempo con cui davano inizio alle diverse fasi dei movimenti che coinvolgono più articolazioni (decomposizione del movimento) e spesso non riuscivano a fissare le articolazioni prossimali in opposizione alle forze generate dal movimento delle articolazioni distali.

La terza categoria di anormalità del movimento prodotta dalle malattie cerebellari è costituita da una particolare forma di tremore che si manifesta durante il movimento e diventa più evidente alla fine del movimento stesso, quando il paziente cerca di arrestare il movimento facendo contrarre i muscoli antagonisti. Questo *tremore cinetico o intenzionale* è la conseguenza di una serie di correzioni errate dell'ampiezza del movimento dovute all'incapacità di adeguare il controllo motorio agli scopi del movimento. Il tremore cinetico del paziente cerebellare è stato riprodotto nella Scimmia inattivando con il raffreddamento i nuclei interposito e dentato.

Le sedi delle lesioni del cervelletto possono essere localizzate basandosi sulle conoscenze disponibili sull'organizzazione somatotopica dello spino-cerebello. Le lesioni del verme e del nucleo del fastigio provocano disturbi del controllo dei muscoli assiali e del tronco legati particolarmente all'assunzione di posture antigravitarie. Infatti, quando i pazienti con questo tipo di lesione stanno in piedi o seduti, allargano i piedi nel tentativo di mantenere l'equilibrio. Poiché anche il controllo della muscolatura facciale e di quella preposta all'articolazione

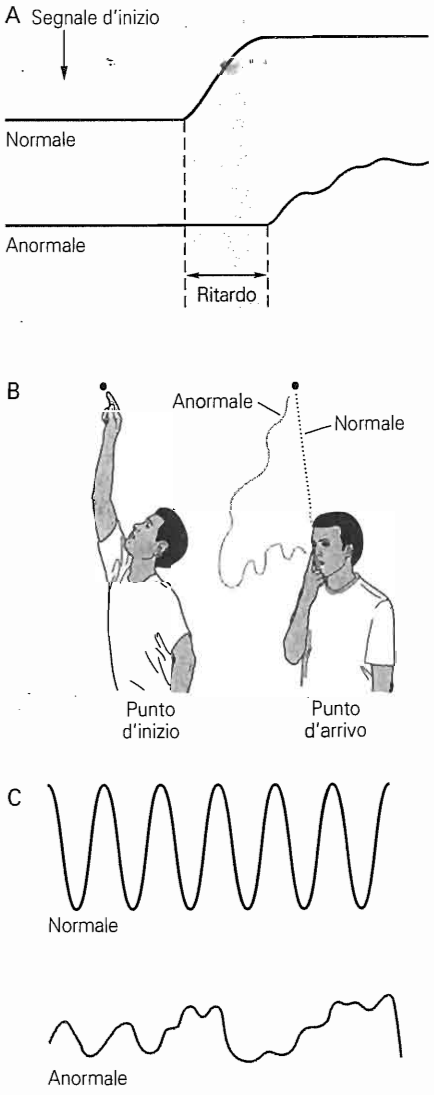


Figura 42.16 Deficit tipici delle malattie cerebellari.
A. Una lesione dell'emisfero cerebellare di destra determina un ritardo nell'inizio del movimento. Il paziente viene istruito a serrare contemporaneamente entrambe le mani quando viene presentato un segnale d'inizio. La mano destra viene serrata dopo la sinistra, come si può osservare dall'esame delle registrazioni dei trasduttori di pressione compressi dal paziente.
B. Se si chiede ad un paziente di toccarsi la punta del naso con un dito partendo con il braccio esteso (per es., in alto), si osservano dismetria (errori di escursione e di direzione) e decomposizione del movimento (la spalla si muove per prima ed il gomito in un secondo momento). Il tremore si accentua mano a mano che il dito si avvicina al naso.
C. L'adiadococinesia, che è caratterizzata da irregolarità nell'esecuzione di movimenti alternati, si può osservare nella registrazione della posizione anormale della mano e dell'avambraccio quando il paziente cerebellare cerca di eseguire movimenti alternati di pronazione e di supinazione dell'avambraccio mentre flette ed estende il gomito il più rapidamente possibile.

della parola dipendono dal verme, le lesioni di quest'area del cervelletto provocano alterazioni del linguaggio, che diventa indistinto e lento, con un peculiare carattere nella pronuncia delle parole, che vengono emesse una per volta, e che per tali ragioni è stato denominato *linguaggio scandito*. Nei pazienti con deficienza di tiamina secondaria ad alcolismo o a malnutrizione si osserva comunemente la degenerazione del lobo anteriore (verme ed aree del tronco e delle gambe). Questi pazienti quando stanno in piedi o camminano presentano atassia e tremore a carico delle gambe e del tronco, mentre le braccia ed il capo sono indenni.

Le lesioni della porzione intermedia del cervelletto o del nucleo interposito determinano la comparsa di tremore cinetico negli arti. Le anomalie prodotte dalle lesioni della porzione laterale degli emisferi cerebellari sono costituite principalmente da ritardo nell'inizio del movimento e decomposizione dei movimenti che interessano più articolazioni. Questi pazienti non sono in grado di muovere insieme, in modo coordinato, tutti i segmenti di un arto, ma muovono un'articolazione alla volta. Quest'ultima anomalia si osserva anche nei movimenti delle articolazioni distali: i pazienti non sono in grado di combinare i movimenti del pollice con quelli dell'indice per afferrare con precisione oggetti di piccole dimensioni.

Sono stati descritti casi di recupero nell'infanzia da atrofia del cervelletto e in molti di questi pazienti erano presenti estese lesioni focali della corteccia degli emisferi cerebellari. Sappiamo ora che le lesioni degli emisferi cerebellari possono produrre deficit cognitivi, ma non anomalie di natura motoria facilmente riconoscibili. Si è perciò affermato l'errato convincimento che le lesioni cerebellari che avvengono in giovane età possano essere ben compensate dalla funzione vicariante di altre regioni del sistema nervoso centrale. I deficit dovuti a lesioni delle regioni "motorie" del cervelletto disposte più medialmente diventano invece, con il passare del tempo, inabilità motorie permanenti.

Una visione d'insieme

Mentre le lesioni di altri centri implicati in funzioni motorie provocano paralisi o comparsa di movimenti involontari, quelle del cervelletto determinano errori nella contrazione di un gran numero di muscoli. Perché si verificano questi errori?

L'organizzazione delle connessioni afferenti ed efferenti del cervelletto indica che esso confronta i segnali dei circuiti a feed-back interno, che contengono istruzioni sul movimento che si intende eseguire, con quelli dei circuiti a feed-back esterno, che sono costituiti da informazioni sul movimento che viene eseguito. Quando il movimento viene ripetuto, il cervelletto è in grado di produrre segnali di correzione e perciò riduce gradualmente l'errore. I segnali correttivi generano azioni motorie con un meccanismo a *feed-forward* o anticipatorio e vengono ritrasmessi ai sistemi motori discendenti del tronco dell'encefalo e della corteccia cerebrale. Le oscillazioni ed il tremore che si osservano a seguito delle lesioni del cervelletto sono dovuti alla mancanza di questi meccanismi a *feed-forward*.

Il cervelletto prende parte anche all'apprendimento motorio. La maggior parte degli atti motori vengono iniziati ed eseguiti senza che siano disponibili inizialmente segnali a feed-back e perciò debbono essere ben programmati. Poiché non è possibile effettuare rapide correzioni utilizzando segnali sensoriali a feed-back, la pianificazione dei movimenti (controllo a *feed-forward*) richiede che i programmi motori siano calibrati e sottoposti ad aggiustamenti che li adeguino alle condizioni in cui i movimenti vengono eseguiti. Il modello di Marr-Albus-Ito descrive in quale modo il cervelletto, e specialmente le fibre rampicanti, potrebbero prendere parte ai processi di apprendimento motorio. A causa della loro bassa frequenza di scarica, le fibre rampicanti non possono assicurare, se non in misura modesta, la ritrasmissione, momento per momento, delle variazioni del contenuto informativo dei segnali sensoriali. Invece, si ritiene che queste fibre siano implicate nella rilevazione degli errori del movimento e nella modificazione del programma motorio quando lo stesso movimento viene ripetuto.

Infine, il cervelletto è implicato in alcune operazioni puramente mentali. Sotto molti aspetti le funzioni cognitive del cervelletto appaiono simili alle sue funzioni motorie. Per esempio, la zona laterale del cervelletto è particolarmente importante sia per l'apprendimento di compiti motori che di compiti cognitivi nei quali con la pratica la precisione delle risposte migliora progressivamente. Prenderemo di nuovo in considerazione il ruolo del cervelletto nell'apprendimento nel Capitolo 62.

Claude Ghez
W. Thomas Thach

LETTURE SCELTE

Adams RD, Victor M. 1989. *Principles of Neurology*, 4th ed. New York: McGraw-Hill.

Brooks VB, Thach WT. 1981. Cerebellar control of posture and movement. In: VB Brooks (ed). *Handbook of Physiology*. Section 1: *The Nervous System*. Vol. 2: *Motor Control*, Part 2, pp. 877–946. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Fiez JA, Petersen SE, Cheney MK, Raichle ME. 1992. Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage. Brain 115:155–178.

Gilman S. 1985. The cerebellum: its role in posture and movement. In: M Swah, C Kennard (eds). *Scientific Basis of Clinical Neurology*, pp. 36–55. New York: Churchill Livingston.

Glickstein M, Yeo C. 1990. The cerebellum and motor learning. J Cogn Neurosci 2:69–80.

Holmes G. 1939. The cerebellum of man. Brain 62:1–30.

Ito M. 1984. *The Cerebellum and Neural Control*. New York: Raven.

Keele SW, Ivry R. 1990. Does the cerebellum provide a common computation for diverse tasks? A timing hypothesis. Ann N Y Acad Sci 608:179–211.

Llinás RR. 1981. Electrophysiology of the cerebellar networks. In: VB Brooks (ed). *Handbook of Physiology.* Section 1: *The Nervous System.* Vol. 2: *Motor Control*, Part 2, pp. 831–876. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Thach WT. 1996. On the specific role of the cerebellum in motor learning and cognition: clues from PET activation and lesion studies in humans. Behav Brain Sci 19:411–431.

Thach WT, Goodkin HG, Keating JG. 1992. Cerebellum and the adaptive coordination of movement. Annu Rev Neurosci 15:403–442.

BIBLIOGRAFIA

Adrian ED. 1943. Afferent areas in the cerebellum connected with the limbs. Brain 66:289–315.

Albus JS. 1971. A theory of cerebellar function. Math Biosci 10:25–61.

Allen GI, Tsukahara N. 1974. Cerebrocerebellar communication systems. Physiol Rev 54:957–1006.

Arshavsky YI, Berkenblit MB, Fukson OI, Gelfand IM, Orlovsky GN. 1972. Recordings of neurones of the dorsal spinocerebellar tract during evoked locomotion. Brain Res 43:272–275.

Arshavsky YI, Berkenblit MB, Fukson OI, Gelfand IM, Orlovsky GN. 1972. Origin of modulation in neurones of the ventral spinocerebellar tract during locomotion. Brain Res 43:276–279.

Asanuma C, Thach WT, Jones EG. 1983. Anatomical evidence for segregated focal groupings of efferent cells and their terminal ramifications in the cerebellothalamic pathway of the monkey. Brain Res Rev 5:267–297.

Botterell EH, Fulton JF. 1938. Functional localization in the cerebellum of primates. II. Lesions of midline structures (vermis) and deep nuclei. J Comp Neurol 69:47–62.

Botterell EH, Fulton JF. 1938. Functional localization in the cerebellum of primates. III. Lesions of hemispheres (neocerebellum). J Comp Neurol 69:63–87.

Chan-Palay V, Palay SL. 1984. Cerebellar Purkinje cells have glutamic acid decarboxylase, motilin, and cysteine sulfinic acid decarboxylase immunoreactivity: existence and coexistence of GABA, motilin, and taurine. In: V Chan-Palay and SL Palay (eds). *Coexistence of Neuroactive Substances in Neurons*, pp. 1–22. New York: Wiley.

Eccles JC, Ito M, Szentagothai J. 1967. *The Cerebellum as a Neuronal Machine.* New York: Springer.

Flament D, Hore J. 1986. Movement and electromyographic disorders associated with cerebellar dysmetria. J Neurophysiol 55:1221–1233.

Flament D, Hore J. 1988. Comparison of cerebellar intention tremor under isotonic and isometric conditions. Brain Res 439:179–186.

Flament D, Vilis T, Hore T. 1984. Dependence of cerebellar tremor on proprioceptive but not visual feedback. Exp Neurol 84:314–325.

Gibson AR, Robinson FR, Adam J, Houk JC. 1987. Somatotopic alignment between climbing fiber input and nuclear output of the cat intermediate cerebellum. J Comp Neurol 260:362–377.

Gilbert PFC, Thach WT. 1977. Purkinje cell activity during motor learning. Brain Res 128:309–328.

Gilman S. 1969. The mechanism of cerebellar hypotonia. An experimental study in the monkey. Brain 92:621–638.

Gilman S, Carr D, Hollenberg J. 1976. Kinematic effects of deafferentation and cerebellar ablation. Brain 99:311–330.

Gonshor A, Melvill Jones G. 1976. Short-term adaptive changes in the human vestibulo-ocular reflex arc. J Physiol 256:361–379.

Gravel C, Hawkes R. 1990. Parasagittal organization of the rat cerebellar cortex: direct comparison of Purkinje cell compartments and the organization of the spinocerebellar projection. J Comp Neurol 291:79–102.

Groenewegen HJ, Voogd J. 1977. The parasagittal zonation within the olivocerebellar projection. I. Climbing fiber distribution in the vermis of cat cerebellum. J Comp Neurol 174:417–488.

Groenewegen HJ, Voogd J, Freedman SL. 1979. The parasagittal zonation within the olivocerebellar projection. II. Climbing fiber distribution in the intermediate and hemispheric parts of cat cerebellum. J Comp Neurol 183:551–601.

Hore J, Flament D. 1986. Evidence that a disordered servo-like mechanism contributes to tremor in movements during cerebellar dysfunction. J Neurophysiol 56:123–136.

Hore J, Vilis T. 1984. Loss of set in muscle responses to limb perturbations during cerebellar dysfunction. J Neurophysiol 51:1137–1148.

Ivry RB, Keele SW. 1989. Timing functions of the cerebellum. J Cogn Neurosci 1:136–152.

Ivry RB, Keele SW, Diener HC. 1988. Dissociation of the lateral and medial cerebellum in movement timing and movement execution. Exp Brain Res 73:167–180.

Jansen J, Brodal A (eds). 1954. *Aspects of Cerebellar Anatomy.* Oslo: Grundt Tanum.

Llinás R. 1985. Functional significance of the basic cerebellar circuit in motor coordination. In: JR Bloedel, J Dichgans, W Precht (eds). *Cerebellar Functions*, pp. 170–180. Berlin: Springer.

Lundberg A, Weight F. 1971. Functional organization of connections to the ventral spinocerebellar tract. Exp Brain Res 12:295–316.

Marr D. 1969. A theory of cerebellar cortex. J Physiol 202:437–470.

Martin TA, Keating JG, Goodkin HP, Bastian AJ, Thach WT. 1996a. Throwing while looking through prisms. I. Focal olivocerebellar lesions impair adaptation. Brain 119:1183–1198.

Martin TA, Keating JG, Goodkin HP, Bastian AJ, Thach WT. 1996b. Throwing while looking through prisms. II. Specificity and storage of multiple gaze-throw calibrations. Brain 119:1199–1211.

Martinez FE, Crill WE, Kennedy TT. 1971. Electrogenesis of the cerebellar Purkinje cell response in cats. J Neurophysiol. 34:348–356.

McCormick DA, Thompson RF. 1984. Cerebellum: essential involvement in the classically conditioned eyelid response. Science 223:296–299.

Meyer-Lohmann J, Conrad B, Matsunami K, Brooks VB. 1975. Effects of dentate cooling on precentral unit activity following torque pulse injections into elbow movements. Brain Res 94:237–251.

Meyer-Lohmann J, Hore J, Brooks VB. 1977. Cerebellar par-

ticipation in generation of prompt arm movements. J Neurophysiol 40:1038–1050.

Miall RC, Weir DJ, Stein JF. 1987. Visuo-motor tracking during reversible inactivation of the cerebellum. Exp Brain Res 65:455–464.

Nieuwenhuys T, Voogd J, van Huijzen C. 1988. *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas*, 3rd rev ed. Berlin: Springer.

Oscarsson O. 1973. Functional organization of spinocerebellar paths. In: A Iggo (ed). *Handbook of Sensory Physiology*. Vol. 2: *Somatosensory System*, pp. 339–380. New York: Springer.

Raichle ME, Fiez JA, Videen TO, MacLeod AMK, Pardo JV, Fox PT, Petersen SE. 1994. Practice-related changes in human brain functional anatomy during non-motor learning. Cerebral Cortex 4:8–26.

Robinson DA. 1976. Adaptive gain control of vestibuloocular reflex by the cerebellum. J Neurophysiol 39:954–969.

Shambes GM, Gibson JM, Welker W. 1978. Fractured somatotopy in granule cell tactile areas of rat cerebellar hemispheres revealed by micromapping. Brain Behav Evol 15:94–140.

Snider RS, Stowell A. 1944. Receiving areas of the tactile, auditory, and visual systems in the cerebellum. J Neurophysiol 7:331–357.

Strata P, Montarolo PG. 1982. Functional aspects of the inferior olive. Archieves Italiennes de Biologie 120:321–329.

Strick PL. 1983. The influence of motor preparation on the response of cerebellar neurons to limb displacements. J Neurosci 3:2007–2020.

Thach WT. 1978. Correlation of neural discharge with pattern and force of muscular activity, joint position, and direction of intended next movement in motor cortex and cerebellum. J Neurophysiol 41:654–676.

Thach WT, Perry JG, Kane SA, Goodkin HP. 1993. Cerebellar nuclei: rapid alternating movement, motor somatotopy, and a mechanism for the control of muscle synergy. Rev Neurol 149:607–628.

Vilis T, Hore J. 1977. Effects of changes in mechanical state of limb on cerebellar intention tremor. J Neurophysiol 40:1214–1224.

Vilis T, Hore J. 1980. Central neural mechanisms contributing to cerebellar tremor produced by limb perturbations. J Neurophysiol 43:279–291.

Voogd J, Bigar F. 1980. Topographical distribution of olivary and cortico nuclear fibers in the cerebellum: a review. In: J Courville, C de Montigny, Y Lamarre (eds). *The Inferior Olivary Nucleus: Anatomy and Physiology*, pp. 207–234. New York: Raven.

Yeo CH, Hardiman MJ, Glickstein M. 1984. Discrete lesions of the cerebellar cortex abolish the classically conditioned nictitating membrane response of the rabbit. Behav Brain Res 13:261–266.

43 I nuclei della base

- **I nuclei della base comprendono quattro formazioni nervose**
  - Lo striato riceve le afferenze ai nuclei della base ed è una formazione eterogenea sia dal punto di vista anatomico che da quello funzionale
  - Lo striato proietta ai nuclei da cui si originano le vie efferenti attraverso due vie, diretta ed indiretta
- **I nuclei della base sono le principali componenti di un gruppo di circuiti disposti in parallelo fra di loro che mettono in connessione il talamo e la corteccia cerebrale**
  - Il circuito scheletromotorio comprende zone specifiche della corteccia cerebrale, dei nuclei della base e del talamo
  - Ricerche condotte mediante registrazioni da singoli neuroni hanno contribuito a chiarire direttamente il ruolo dei circuiti motori
  - Le ricerche sul circuito oculomotorio hanno fornito importanti indicazioni su come funziona il circuito scheletromotorio
- **Alcune forme di alterazione dei movimenti sono dovute a squilibri fra la via diretta e quella indiretta dei nuclei della base**
  - L'iperattività della via indiretta è il principale fattore responsabile dei sintomi del morbo di Parkinson
  - Nel morbo di Parkinson la concentrazione della dopamina nei nuclei della base è ridotta
  - L'ipoattività della via indiretta è uno dei principali fattori responsabili delle forme patologiche ipercinetiche
- **Il morbo di Huntington è una forma patologica ipercinetica ereditaria**
  - Il gene responsabile del morbo di Huntington è stato già identificato
  - All'insorgenza del morbo di Huntington contribuisce una necrosi neuronale indotta dal glutammato
- **I nuclei della base sono implicati anche in processi cognitivi, nella regolazione dell'umore ed in forme di comportamento non motorio**
- **Una visione d'insieme**

I nuclei della base comprendono quattro formazioni nervose alcune parti delle quali svolgono un importante ruolo nel controllo dei movimenti volontari. Tuttavia, a differenza della maggior parte delle altre componenti dei sistemi motori, questi nuclei non stabiliscono connessioni afferenti ed efferenti dirette con il midollo spinale. Essi ricevono le principali afferenze dalla corteccia cerebrale ed inviano efferenze al tronco dell'encefalo e, attraverso il talamo, alle cortecce prefrontale, premotoria e motrice. Le funzioni motorie dei nuclei della base sono dunque in gran parte mediate dalle aree motorie della corteccia frontale.

Le prime indicazioni che i nuclei della base sono implicati nel controllo del movimento e sono responsabili di alcune alterazioni patologiche della funzione motoria sono state ottenute da osservazioni cliniche. L'esame necroscopico di soggetti che in vita erano affetti dal morbo di Parkinson, dal morbo di Huntington e da emiballismo aveva messo in evidenza la presenza di alterazioni patologiche di questi nuclei sottocorticali. Queste forme cliniche provocano l'insorgenza di tre caratteristici tipi di disturbi motori: (1) tremore ed altri movimenti involontari; (2) alterazioni della postura e del tono muscolare; e (3) repertorio motorio ridotto e lentezza dei movimenti pur in assenza di paralisi. Perciò i processi patologici dei nuclei della base possono provocare sia una riduzione del repertorio motorio che un eccesso di attività motoria. Oltre a questi disturbi del movimento, le malattie dei nuclei della base possono provocare l'insorgenza di complessi disturbi cognitivi di natura neuropsichiatrica e comportamentale, che sono in relazione con il ruolo che questi nuclei svolgono nel controllo delle diverse funzioni dei lobi frontali.

A seguito, soprattutto, della prevalenza dei disturbi del movimento nei processi patologici che interessano i nuclei della base, queste formazioni vennero considerate inizialmente come le principali componenti di un particolare sistema motorio, indipendente dal sistema motorio piramidale (o corticospinale), e denominato sistema motorio extrapiramidale. Quindi, si distinguevano due sin-

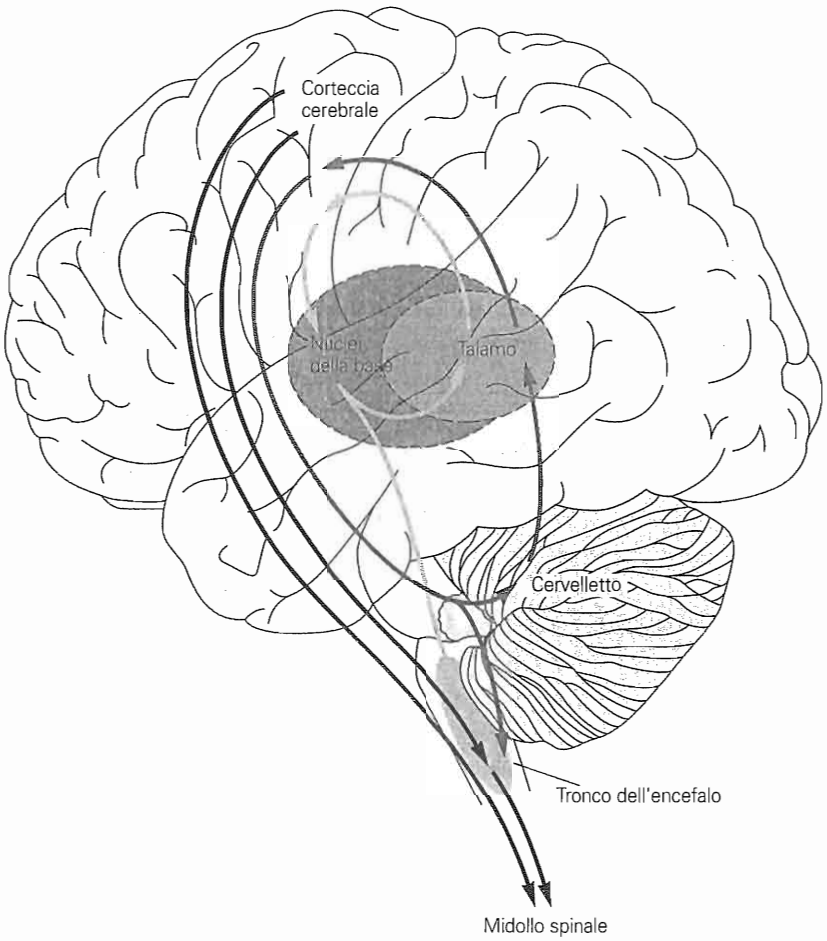


Figura 43.1 Relazioni fra i nuclei della base e le principali componenti del sistema motorio. I nuclei della base ed il cervelletto possono essere considerati due elementi fondamentali di due sistemi rientranti posti in parallelo che ricevono segnali dalla corteccia cerebrale ed influenzano questa stessa formazione attraverso due distinte porzioni della regione ventrolaterale del talamo. Tali circuiti influenzano anche il tronco dell'encefalo e, infine, il midollo spinale.

dromi motorie diverse: la *sindrome del tratto piramidale*, caratterizzata da spasticità e paralisi, e la *sindrome extrapiramidale*, caratterizzata da movimenti involontari, rigidità muscolare e ipocinesia non accompagnata da paralisi.

Vi sono numerose ragioni per ritenere che questa semplicistica suddivisione non sia più sostenibile. Innanzitutto, oltre ai nuclei della base e al sistema corticospinale, altre formazioni cerebrali sono implicate nel movimento volontario. Infatti, anche le alterazioni patologiche dei nuclei motori del tronco dell'encefalo, del nucleo rosso o del cervelletto provocano disturbi del movimento. In secondo luogo, il sistema extrapiramidale e quello piramidale non sono indipendenti, ma sono estensivamente interconnessi e cooperano nel controllo del movimento. Di fatto, le azioni motorie dei nuclei della base sono mediate in larga misura dalle cortecce motrice supplementare, premotoria e motrice primaria attraverso il sistema piramidale.

Le malattie dei nuclei della base sono sempre state importanti in neurologia in quanto vengono osservate con elevata frequenza. Inoltre, il morbo di Parkinson è stata la prima malattia del sistema nervoso ad essere identificata come malattia molecolare, causata da una alterazione specifica del metabolismo dei neurotrasmettitori. Di conseguenza, le ricerche sulle malattie dei nuclei della base, oltre a fornire importanti informazioni sui meccanismi del controllo motorio, hanno costituito anche un paradigma per lo studio delle relazioni fra neurotrasmettitori e malattie che alterano l'umore, i processi cognitivi ed il comportamento non motorio, argomenti, questi, che verranno presi in esame in modo dettagliato nei Capitoli 60 e 61. L'uso di una serie di tecniche anatomiche, molecolari e di visualizzazione cerebrale, nonché di modelli animali delle malattie dei nuclei della base, ha permesso di ottenere nuove importanti conoscenze sull'organizzazione e le funzioni di queste formazioni nervose. Le nuove acquisizioni, a loro volta, hanno permesso di mettere a punto nuovi approcci farmacologici e neurochirurgici per il trattamento delle malattie dei nuclei della base.

I nuclei della base comprendono quattro formazioni nervose

I nuclei della base comprendono parecchie formazioni subcorticali estensivamente interconnesse fra di loro, le cui principali proiezioni sono dirette alla corteccia cerebrale, al talamo e ad alcuni nuclei del tronco dell'encefalo. Essi ricevono le principali afferenze dalla corteccia cerebrale e dal talamo e proiettano alla corteccia cerebrale (attraverso il talamo) ed al tronco dell'encefalo (Figura 43.1). Perciò, i nuclei della base sono le principali componenti di circuiti rientranti cortico-sottocorticali che mettono in connessione la corteccia cerebrale ed il talamo.

Le quattro principali formazioni che compongono i nuclei della base sono (1) lo striato, (2) il globus pallidus

 ISBN 88-408-1256-3

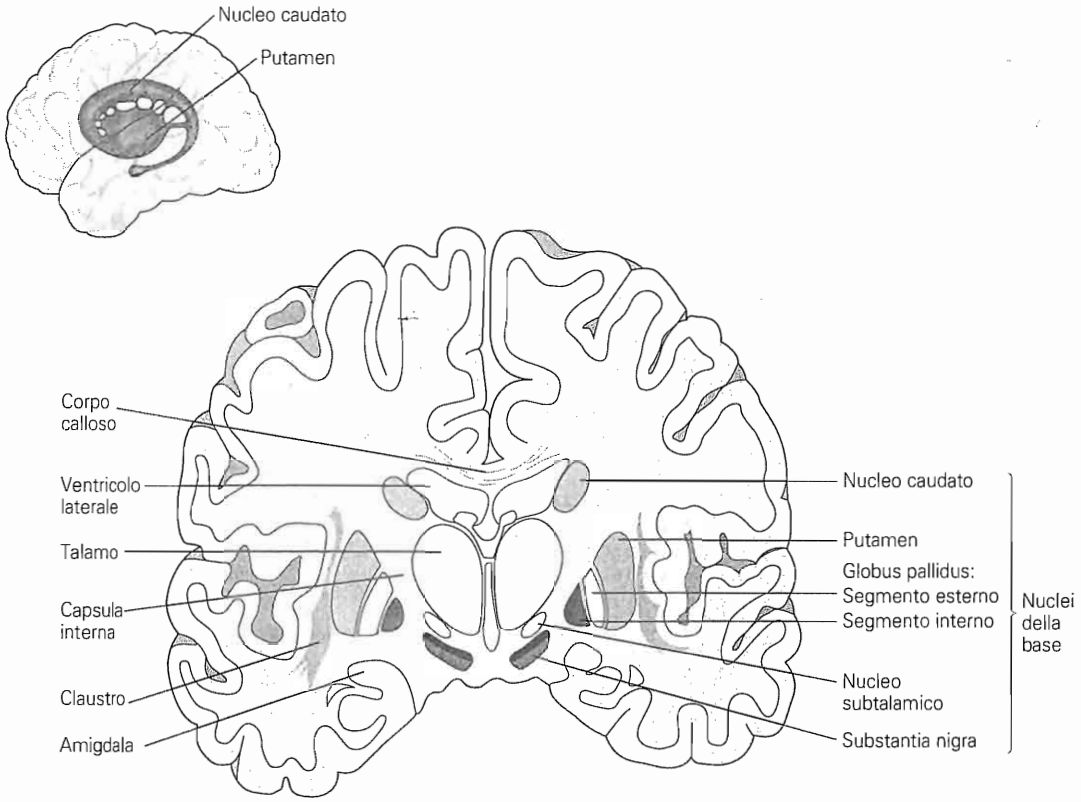


Figura 43.2 Sezione coronale dalla quale risultano evidenti i rapporti fra i nuclei della base e le strutture circostanti. (Modificata, da Nieuwenhuys e collaboratori, 1981.)

(o pallidum), (3) la substantia nigra (composta da una pars reticulata e da una pars compacta) e (4) il nucleo subtalamico (Figura 43.2). Lo striato è costituito da tre importanti suddivisioni: il nucleo caudato, il putamen e lo striato ventrale (che comprende il nucleo accumbens). Ad eccezione del suo polo anteriore, lo striato viene suddiviso in nucleo caudato e putamen dalla *capsula interna*, che è un consistente fascio di fibre che decorrono in entrambe le direzioni fra il neocortex ed il talamo. Tutte e tre le suddivisioni dello striato hanno un'origine embriologica comune.

Lo striato è la formazione che riceve le principali afferenze dei nuclei della base dalla corteccia cerebrale, dal talamo e dal tronco dell'encefalo. I suoi neuroni proiettano al globus pallidus ed alla substantia nigra. Da questi due nuclei, i cui neuroni hanno somi morfologicamente simili, prendono origine le principali proiezioni dei nuclei della base. Il globus pallidus è disposto medialmente al putamen e lateralmente alla capsula interna e viene suddiviso in un segmento esterno ed un segmento interno. Il segmento interno del pallidum è funzionalmente simile alla pars reticulata della substantia nigra, che si trova nel mesencefalo medialmente alla capsula interna. Le cellule del segmento interno del pallidum e della pars reticulata della substantia nigra utilizzano come neurotrasmettitore l'acido γ-aminobutirrico (GABA). La capsula interna separa sia il nucleo caudato dal putamen che il segmento interno del pallidum dalla substantia nigra.

Nella substantia nigra, oltre alla pars reticulata, è presente anche una pars compacta. Questa struttura forma un nucleo distinto disposto dorsalmente alla pars reticulata, anche se alcuni suoi neuroni si trovano all'interno della pars reticulata stessa. Le cellule della pars reticulata sono dopaminergiche e contengono neuromelanina, un pigmento scuro prodotto dall'ossidazione di polimeri della dopamina. La neuromelanina, che con il tempo si accumula in grandi granuli lisosomiali all'interno dei corpi cellulari dei neuroni dopaminergici, dà ragione del fatto che questa formazione appare di colore scuro. Cellule dopaminergiche si trovano anche a livello dell'area tegmentale ventrale, che è un'estensione in senso mediale della pars compacta.

Il nucleo subtalamico è strettamente connesso anatomicamente con entrambi i segmenti del globus pallidus e con la substantia nigra. È disposto immediatamente al di sotto del talamo e al di sopra della substantia nigra. Le cellule glutammatergiche di questo nucleo sono le uniche proiezioni eccitatorie dei nuclei della base.

Lo striato riceve le afferenze ai nuclei della base ed è una formazione eterogenea sia dal punto di vista anatomico che da quello funzionale

Tutte le aree della corteccia cerebrale inviano proiezioni eccitatorie glutammatergiche a zone specifiche dello striato. Questo nucleo riceve anche segnali eccitatori dai nuclei intralaminari del talamo, proiezioni dopaminergiche dal mesencefalo e segnali serotoninergici dai nuclei del rafe.

Sebbene lo striato appaia, con le comuni tecniche di colorazione, una struttura omogenea, è estremamente eterogeneo sia dal punto di vista anatomico che da quello funzionale. Esso è composto da due parti distinte, i compartimenti denominati *matrice* e *striosomi*. Questi compartimenti hanno caratteristiche istologiche diverse e possiedono recettori differenti. Il compartimento degli striosomi riceve afferenze principalmente dalla corteccia limbica e proietta principalmente alla pars compacta della substantia nigra.

Sebbene lo striato contenga diversi tipi di cellule, il 90-95% di esse sono neuroni di proiezione GABAergici di medie dimensioni e dotati di spine. Questi neuroni sono sia il bersaglio principale delle proiezioni provenienti dalla corteccia cerebrale che l'unica fonte delle proiezioni efferenti. Essi sono in larga misura silenti, tranne che durante il movimento o a seguito dell'applicazione di stimoli periferici. Nel Primate i neuroni di medie dimensione dotati di spine possono essere suddivisi in due gruppi. I neuroni che proiettano al segmento esterno del pallido esprimono i neuropeptidi encefalina e neurotensina; quelli che proiettano al segmento interno del pallido ed alla pars reticolata della substantia nigra esprimono sostanza P e dinorfina.

Lo striato contiene anche due tipi di interneuroni locali inibitori: neuroni colinergici di grandi dimensioni e cellule più piccole che contengono somatostatina, neuropeptide Y o ossido nitrico sintetasi. Entrambi i tipi di interneuroni inibitori possiedono collaterali assonali ben sviluppate che riducono l'attività dei neuroni efferenti dello striato. Sebbene questi interneuroni siano pochi, sono tuttavia responsabili della maggior parte dell'attività tonica dello striato.

Lo striato proietta ai nuclei da cui si originano le vie efferenti attraverso due vie, diretta ed indiretta

I due nuclei da cui prendono origine le vie efferenti dei nuclei della base, il segmento interno del pallido e la pars reticulata della substantia nigra, inibiscono tonicamente i loro nuclei bersaglio del talamo e del tronco dell'encefalo. Si ritiene che queste proiezioni inibitorie siano modulate da due vie disposte in parallelo che si portano dallo striato ai due nuclei da cui prendono origine le vie efferenti: una via diretta ed una via indiretta. La via indiretta passa dapprima attraverso il segmento esterno del pallido e poi da questa formazione si porta al nucleo subtalamico attraverso una via puramente GABAergica e, infine, dal nucleo subtalamico ai nuclei da cui originano le vie efferenti attraverso una proiezione eccitatoria glutammatergica (Figura 43.3). Le fibre di proiezione del nucleo subtalamico sono le uniche connessioni intrinseche eccitatorie dei nuclei della base, mentre tutte le altre sono GABAergiche ed inibitorie.

I neuroni dei due nuclei efferenti scaricano tonicamente ad alta frequenza. Quando la via *diretta* dallo striato al pallido viene attivata transitoriamente da segnali fasici eccitatori, l'attività dei neuroni del pallido, che sono tonicamente attivi, viene soppressa per un breve periodo di tempo e ciò fa sì che il talamo e quindi la corteccia vengano attivati. Al contrario, l'attivazione fasica della via *indiretta* aumenta in via transitoria l'inibizione del talamo, come si può agevolmente capire se si considera il segno delle connessioni fra striato e segmento esterno del pallido, fra seg-

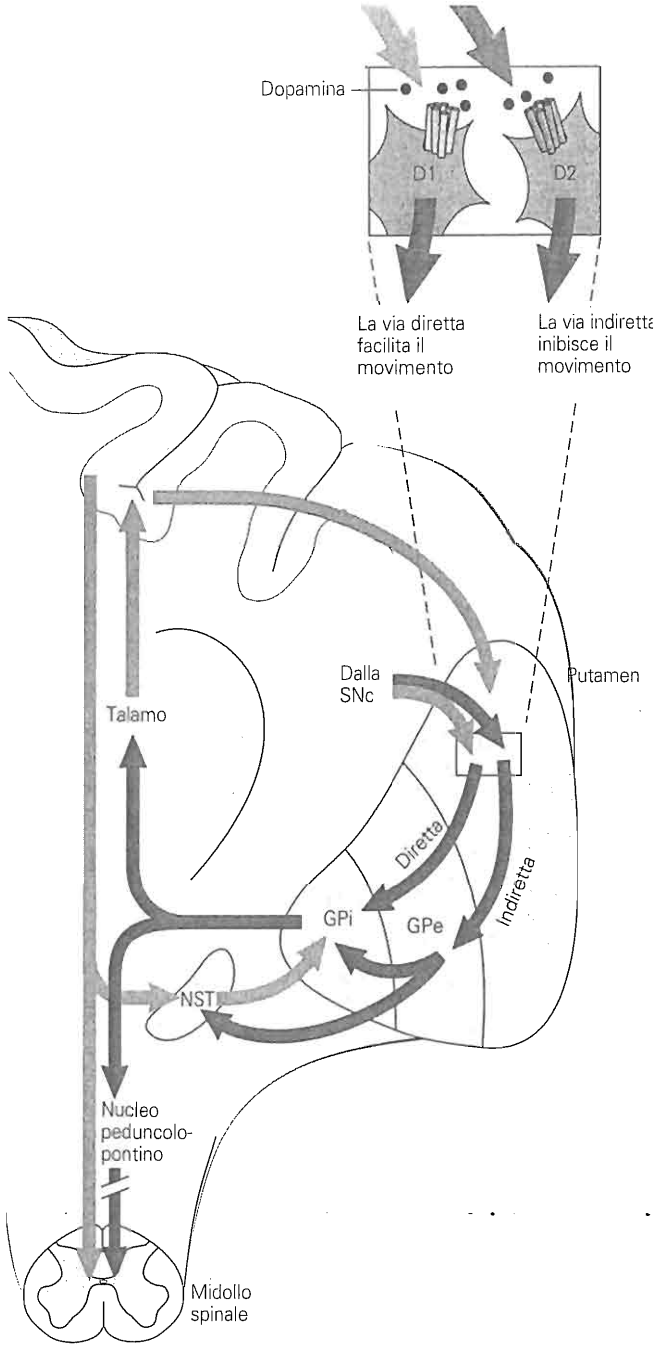


Figura 43.3 Schema delle connessioni del circuito che dai nuclei della base raggiunge le proiezioni talamo-corticali, nel quale sono messe in evidenza le vie diretta ed indiretta che dallo striato si portano ai nuclei di uscita dei nuclei della base. I due gruppi di neuroni efferenti dello striato dai quali si originano la via diretta e quella indiretta possiedono due diversi tipi di recettori per la dopamina (D1 e D2). Le vie inibitorie sono indicate da frecce in grigio scuro; le vie eccitatorie da frecce in grigio chiaro. GPe = segmento esterno del globus pallidus; GPi = segmento interno del globus pallidus; NST = nucleo subtalamico; SNc = pars compacta della substantia nigra.

 ISBN 88-408-1256-3

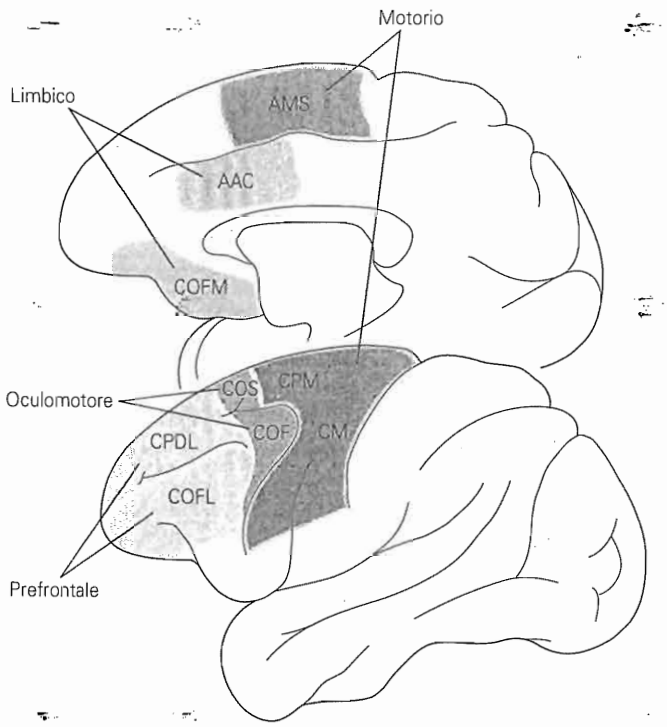


Figura 43.4 Formazioni dei lobi frontali a livello delle quali terminano i circuiti che mettono in connessione i nuclei della base con le proiezioni talamo-corticali. AAC = area anteriore del cingolo; AMS = area motrice supplementare; CM = corteccia motrice primaria; COF = campo oculare frontale; COFL = corteccia orbitofrontale laterale; COFM = corteccia orbitofrontale mediale; COS = campo oculare supplementare; CPDL = corteccia prefrontale dorsolaterale; CPM = corteccia premotoria.

mento esterno e nucleo subtalamico e fra nucleo subtalamico e segmento interno del pallido (Figura 43.3).

Perciò, nel circuito che mette in connessione i nuclei della base con il talamo, la via diretta esercita un controllo a feed-back *positivo* e la via indiretta un controllo a feed-back *negativo*. Queste vie esercitano azioni opposte sui nuclei efferenti dei nuclei della base e quindi anche sui loro bersagli talamici. L'attivazione della via diretta disinibisce il talamo e quindi aumenta l'attività delle proiezioni talamo-corticali, mentre l'attivazione della via indiretta provoca un'ulteriore inibizione dei neuroni talamo-corticali. Di conseguenza, l'attivazione della via diretta facilita il movimento, mentre l'attivazione della via indiretta lo inibisce.

Le due vie efferenti dello striato vengono influenzate in modo diverso dalle proiezioni della pars compacta della substantia nigra allo striato. I neuroni striatali che proiettano direttamente ai due nuclei efferenti possiedono recettori per la dopamina del tipo D1 che facilitano la trasmissione sinaptica, mentre quelli della via indiretta possiedono recettori del tipo D2, che invece riducono la trasmissione sinaptica.

Sebbene le loro azioni sinaptiche siano diverse, le afferenze dopaminergiche alle due vie producono lo stesso effetto, cioè riducono l'inibizione dei neuroni talamo-corticali e quindi facilitano i movimenti iniziati dalla corteccia. Siamo ora in grado di capire in che modo la deplezione di dopamina dallo striato, come si verifica nel morbo di Parkinson, possa indurre alterazioni del movimento. Quando nello striato viene a mancare l'attività dopaminergica, l'attività dei nuclei efferenti aumenta. A sua volta, quest'aumento dell'attività efferente aumenta l'inibizione dei neuroni talamo-corticali che tendono a facilitare l'inizio del movimento. Sinapsi dopaminergiche sono state trovate anche nel pallido, nel nucleo subtalamico e nella substantia nigra. A livello di queste formazioni l'attività dopaminergica potrebbe modulare ulteriormente le azioni delle vie diretta ed indiretta che prendono origine dallo striato.

I nuclei della base sono le principali componenti di un gruppo di circuiti disposti in parallelo fra di loro che mettono in connessione il talamo e la corteccia cerebrale

Tradizionalmente si pensava che i nuclei della base fossero implicati solo nel controllo del movimento volontario. In effetti, per un certo periodo di tempo si è pensato che i nuclei della base inviassero, attraverso il talamo, tutte le loro proiezioni alla corteccia motrice e che quindi operassero come una sorta di imbuto attraverso il quale le diverse aree corticali potevano dare l'avvio al movimento. Tuttavia, c'è ora un ampio consenso sull'ipotesi che attraverso le loro interazioni con la corteccia cerebrale i nuclei della base, oltre al movimento volontario, contribuiscano anche ad altre forme di comportamento, quali quelle in rapporto con funzioni scheletromotorie, oculomotorie, cognitive e perfino emozionali.

Parecchie osservazioni indirizzano verso questa diversità di funzioni. Innanzitutto, alcune lesioni dei nuclei della base, sia sperimentali che indotte da processi patologici, producono effetti emozionali e cognitivi negativi. Ciò è stato dimostrato per la prima volta nei pazienti affetti da morbo di Huntington. Anche i pazienti affetti da morbo di Parkinson presentano disturbi della sfera affettiva, del comportamento e di natura cognitiva. In secondo luogo, i nuclei della base stabiliscono connessioni diffuse, organizzate selettivamente in modo topografico, praticamente con tutta la corteccia cerebrale, nonché con l'ippocampo e l'amigdala. Infine, sono state stabilite correlazioni fra un gran numero di comportamenti motori e non motori e l'attività di singoli neuroni dei nuclei della base sia negli animali da esperimento che mediante lo studio dell'attività metabolica dei nuclei della base evidenziata con tecniche di visualizzazione cerebrale nell'Uomo.

I nuclei della base possono essere considerati come le componenti principali di un gruppo di circuiti che mettono in connessione il talamo e la corteccia cerebrale. Questi circuiti sono in larga misura segregati fra di loro, sia dal punto di vista strutturale che da quello funzionale. Ciascuno di questi circuiti prende origine da una particolare area della corteccia cerebrale e comprende porzioni diverse dei nuclei della base e del talamo. Le proiezioni talamiche di ciascun circuito sono dirette a quelle aree del lobo frontale dalle quali il circuito ha preso origi-

ne. Perciò, il *circuito scheletro-motorio* comincia e finisce a livello dei campi motori precentrali (corteccia premotoria, area motrice supplementare e corteccia motrice); il *circuito oculomotorio* a livello dei campi oculari frontale e supplementare; i *circuiti prefrontali* a livello delle cortecce prefrontale dorsolaterale e orbitofrontale laterale; e il *circuito limbico* a livello dell'area anteriore del cingolo e della corteccia orbitofrontale mediale (Figura 43.4). Ciascuna area del neocortex proietta ad una regione circoscritta dello striato con un'organizzazione topografica estremamente sofisticata. Le aree associative proiettano al caudato e alla parte rostrale del putamen; le aree sensitivo-motorie proiettano alla maggior parte delle porzioni centrale e caudale del putamen; e le aree limbiche proiettano allo striato ventrale ed al tubercolo olfattivo.

Il concetto di circuiti segregati che connettono i nuclei della base a proiezioni talamo-corticali specifiche costituisce un prezioso strumento concettuale, utile sia dal punto di vista anatomico che da quello fisiologico, per poter capire non solo i diversi disturbi del movimento prodotti da alterazioni patologiche dei nuclei della base, ma anche i multiformi disturbi neurologici e psichiatrici che si osservano nelle malattie dei nuclei della base. Convergenze di tipo strutturale ed integrazioni funzionali avvengono di preferenza all'*interno* di ciascuno dei circuiti che mettono in connessione i nuclei della base con le proiezioni talamo-corticali, piuttosto che fra un circuito e l'altro. Per esempio, nel circuito scheletromotorio è possibile distinguere subcircuiti relativi ai diversi campi motori precentrali, dotati di vie distinte organizzate somatotopicamente per il controllo dei movimenti della gamba, del braccio e della regione orofacciale.

All'interno di ciascuno di questi subcircuiti possono essere presenti perfino vie specifiche responsabili di aspetti diversi dell'elaborazione motoria. L'iniezione di particelle virali di herpes simplex, che si propagano transinapticamente per via retrograda, nella corteccia motrice primaria, nell'area motrice supplementare e nell'area premotoria laterale determina la marcatura di popolazioni distinte di neuroni efferenti del segmento interno del pallido (v. Figura 5.9 per una descrizione della tecnica). I virus che si propagano in via anterograda marcano regioni del tutto diverse del putamen. Dato che le connessioni fra striato e pallido e quelle fra pallido e nucleo subtalamico presentano un'organizzazione topografica altamente selettiva, è improbabile che esistano significative convergenze fra circuiti vicini. Tuttavia, esistono prove anatomiche che i diversi circuiti convergono, in qualche misura, a livello della pars reticulata della substantia nigra.

Il circuito scheletromotorio comprende zone specifiche della corteccia cerebrale, dei nuclei della base e del talamo

Poiché nelle malattie dei nuclei della base i disturbi del movimento sono molto pronunciati, è opportuno anzitutto concentrare la nostra attenzione sul circuito scheletromotorio. Nei primati questo circuito si origina dalla corteccia cerebrale dei campi motori precentrali e delle aree somatosensitive postcentrali e proietta principalmente al putamen. Perciò, il putamen costituisce un'importante sede di integrazione delle informazioni relative al movimento e ai segnali a feed-back in rapporto con l'esecuzione del movimento. Questo nucleo riceve proiezioni organizzate topograficamente dalla corteccia motrice primaria e dalle aree premotorie, comprese l'area premotoria localizzata intorno al solco arcuato e l'area motrice supplementare. Le aree somatosensitive 3a, 1, 2 e 5 proiettano, sovrapponendosi fra di loro, alle porzioni motorie del putamen. Il fatto che le proiezioni di ciascuna area corticale siano organizzate topograficamente fa sì che i neuroni del putamen correlati con il movimento abbiano un'organizzazione somatotopica. La gamba è rappresentata a livello della zona dorsolaterale, la regione oro-facciale a livello della zona ventromediale ed il braccio fra le due zone predette (Figura 43.5). Ciascuna di queste rappresentazioni si estende praticamente per tutta l'estensione rostro-caudale del putamen. Recenti ricerche anatomiche e fisiologiche hanno dimostrato che il circuito scheletromotorio può essere ulteriormente suddiviso in parecchi subcircuiti indipendenti fra di loro, ciascuno dei quali è specificatamente in rapporto con un particolare campo motorio precentrale.

I neuroni efferenti del putamen proiettano in modo topograficamente organizzato alle porzioni caudo-ventrali di entrambi i segmenti del pallido ed alle porzioni caudo-laterali della pars reticulata della substantia nigra. A loro volta, le porzioni motorie del segmento interno del pallido e della pars reticulata della substantia nigra proiettano in maniera topograficamente organizzata a particolari nuclei talamici, compresi tre nuclei ventrali, e cioè il nucleo ventrale laterale (parte orale), i nuclei anteriori latero-ventrali (parte parvicellulare e parte magnocellulare) ed il nucleo centromediano (v. Figura 18.4 per l'organizzazione dei nuclei talamici). Infine, il circuito scheletromotorio viene chiuso dalle proiezioni dei nuclei ventrale laterale e anteriore ventrale (parte magnocellulare) all'area motrice supplementare, dei nuclei anteriore latero-ventrale (parte parvicellulare) e ventrale laterale alla corteccia premotoria e dei nuclei ventrale laterale e centromediano ai campi motori precentrali.

Ricerche condotte mediante registrazioni da singoli neuroni hanno contribuito a chiarire direttamente il ruolo dei circuiti motori

Il contributo dei nuclei della base può essere valutato in modo più diretto studiando l'attività dei neuroni del circuito scheletromotorio dei primati, e segnatamente quella dei neuroni del principale nucleo efferente che è il segmento interno del pallido, mentre gli animali eseguono particolari compiti comportamentali. L'inizio di movi-

 ISBN 88-408-1256-3

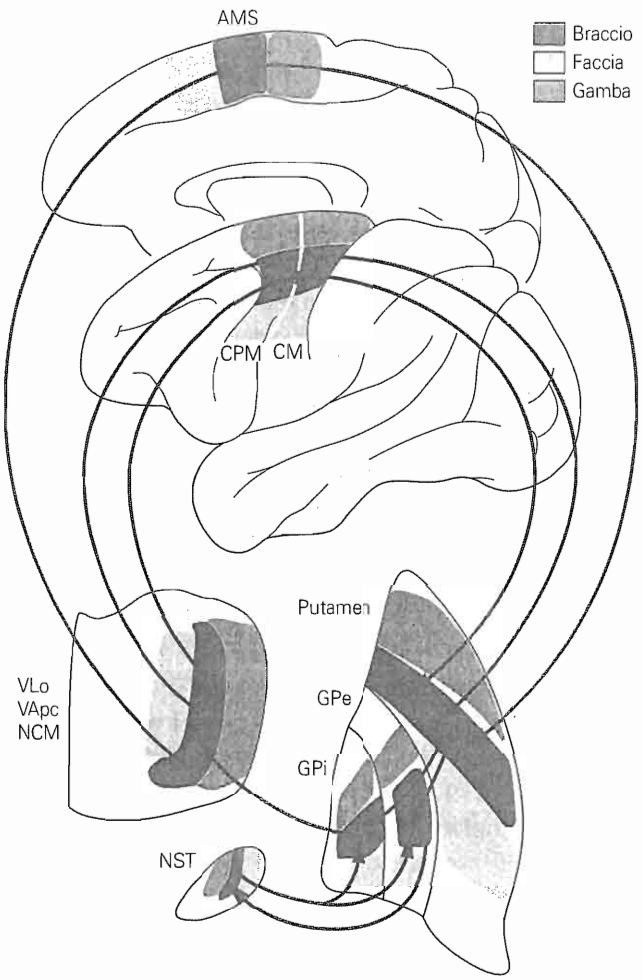


Figura 43.5 Organizzazione somatotopica del circuito motorio che mette in connessione i nuclei della base con le proiezioni talamo-corticali, illustrata mediante due raffigurazioni schematiche delle superfici mediale e laterale del cervello, nonché dei nuclei della base e del talamo. Il circuito motorio è stato suddiviso in tre parti relative alle rappresentazioni della "faccia" (blu), del "braccio" (verde scuro) e della "gamba" (verde chiaro). Le frecce indicano i subcircuiti della parte motoria concernente il braccio. AMS = area motrice supplementare; CM = corteccia motrice primaria; CPM = corteccia premotoria; GPe = segmento esterno del globus pallidus; GPi = segmento interno del globus pallidus; NCM = nucleo centromediano del talamo; NST = nucleo subtalamico; VApc = porzione parvicellulare del nucleo ventrale anteriore del talamo; VLo = parte orale del nucleo ventrale laterale del talamo.

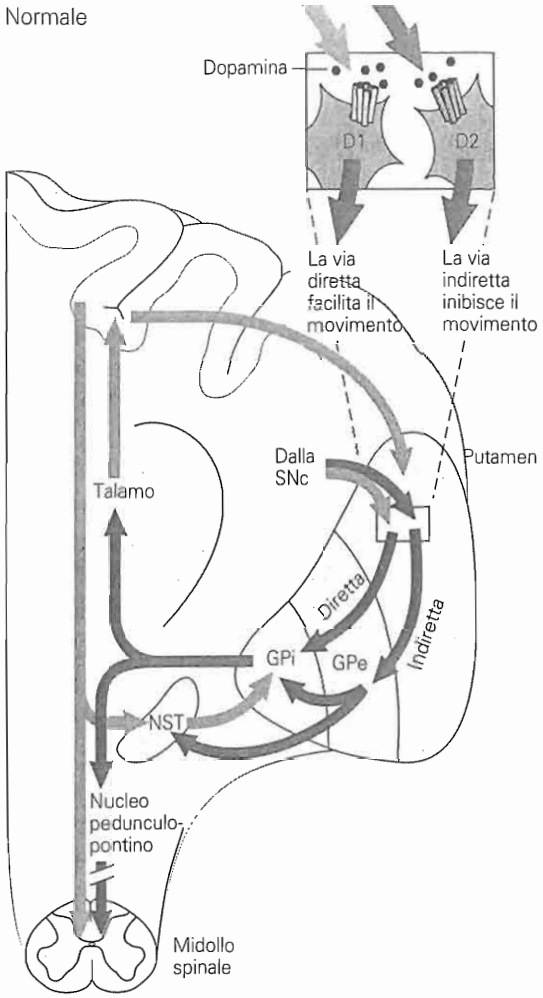
menti rapidi del braccio in seguito alla presentazione di un segnale d'avvio è preceduto dapprima da variazioni della frequenza di scarica dei neuroni dei circuiti motori corticali e solo in un secondo tempo da variazioni dell'attività dei neuroni dei nuclei della base. Questa successione di modificazioni dell'attività neuronale suggerisce che a livello dei circuiti che mettono in connessione i nuclei della base con le proiezioni talamo-corticali venga operata una elaborazione *in serie* delle informazioni e che l'attività di questi circuiti venga avviata a livello corticale.

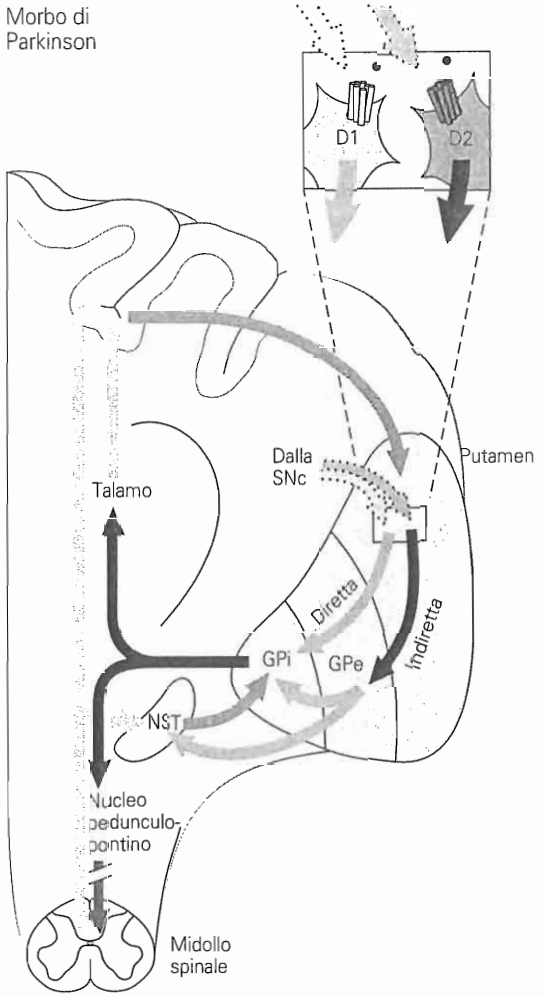
Nel corso dell'esecuzione di un particolare atto motorio, come la flessione o l'estensione del polso, l'attività spontanea dei neuroni del segmento interno del pallido in rapporto con il movimento, che di norma è elevata, aumenta ulteriormente nella maggior parte dei neuroni, mentre in alcuni di essi diminuisce. I neuroni che presentano una diminuzione fasica di attività potrebbero avere un ruolo cruciale nel movimento in quanto provocano la disinibizione dei neuroni del nucleo ventrale laterale e possono di conseguenza sbloccare o facilitare i movimenti iniziati a livello corticale (attraverso connessioni talamo-corticali eccitatorie). Le popolazioni di neuroni che presentano aumenti fasici della loro attività potrebbero invece produrre l'effetto opposto, inibendo ulteriormente altri neuroni talamo-corticali e quindi sopprimendo movimenti antagonisti o altri movimenti competitivi.

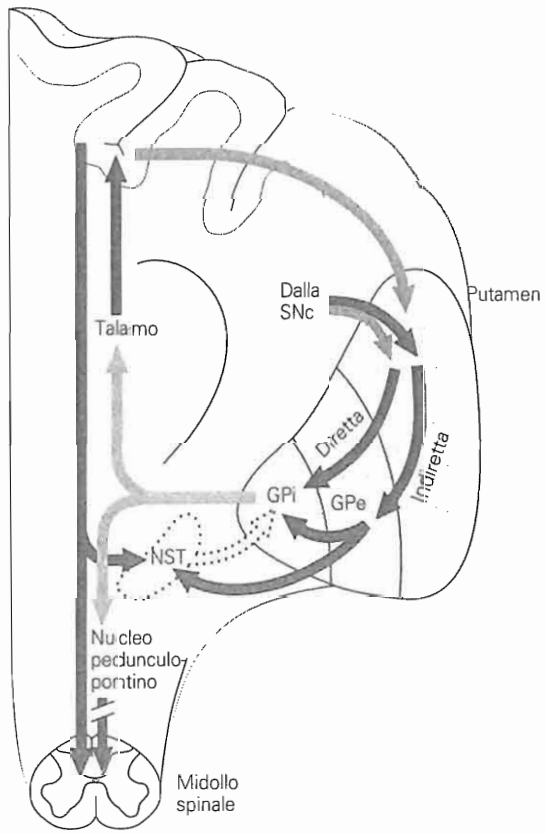
Poco si conosce sui meccanismi attraverso i quali i segnali correlati con il movimento delle vie diretta ed indiretta vengono integrati a livello del segmento interno del pallido ai fini del controllo delle vie efferenti dei nuclei della base. Naturalmente, una possibilità è che i segnali associati ad un particolare movimento volontario vengano convogliati attraverso entrambe le vie alla medesima popolazione di neuroni pallidali. Se fosse così, i segnali provenienti dalla via indiretta potrebbero contribuire a frenare i movimenti o a renderli più scorrevoli, mentre quelli provenienti dalla via diretta potrebbero simultaneamente facilitare i movimenti stessi. Questo meccanismo di regolazione reciproca si accorderebbe con il ruolo che i nuclei della base hanno nella *graduazione* dell'ampiezza e della velocità del movimento. Un'ipotesi alternativa è che i segnali correlati con un particolare movimento che provengono dalle vie diretta ed indiretta possano essere indirizzati a popolazioni diverse di neuroni efferenti dei nuclei della base. In questo caso, il circuito scheletromotorio potrebbe svolgere il duplice ruolo di modulare i movimenti volontari rinforzandone particolari caratteristiche (attraverso la via diretta) e sopprimendone (attraverso la via indiretta) le componenti che potrebbero ostacolare il movimento che si intende eseguire. Attraverso questo duplice meccanismo l'attività neuronale che media ciascun movimento volontario potrebbe essere opportunamente *indirizzata* con modalità simili a quelle dell'inibizione periferica che si ritrova nei sistemi sensoriali.

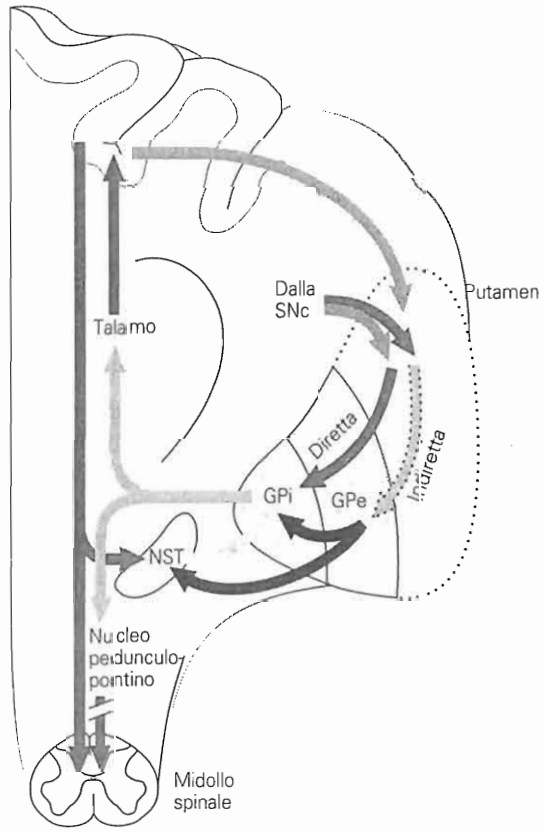
L'attività dei neuroni del circuito scheletromotorio è stata analizzata nelle scimmie nel corso dell'esecuzione di vari compiti motori. In tutti i livelli del circuito (corti-

Figura 43.6 (Pagina di fronte) Il circuito che mette in connessione i nuclei della base con le proiezioni talamo-corticali in condizioni normali e nel morbo di Parkinson, nell'emiballismo e nella corea. Le connessioni inibitorie sono indicate con frecce grigie e nere e le connessioni eccitatorie con frecce rosa e rosse. Nel morbo di Parkinson la degenerazione della via dopaminegica nigro-striatale produce modificazioni diverse dell'attività dei neuroni di proiezione strio-pallidali, indicate da variazioni nel grado di inscurimento delle frecce che designano le connessioni (le frecce più scure indicano un aumento dell'attività neuronale e le frecce più chiare una diminuzione). I segnali efferenti dei nuclei della base diretti al talamo aumentano nel morbo di Parkinson e diminuiscono nell'emiballismo e nella corea. GPe = segmento esterno del globus pallidus; GPi = segmento interno del globus pallidus; SNc = pars compacta della substantia nigra; NST = nucleo subtalamico.


Normale
Dopamina
D1
D2
La via diretta facilita il movimento
La via indiretta inibisce il movimento
Putamen
Dalla SNc
Talamo
Diretta
Indiretta
GPi
GPe
NST
Nucleo peduncolo-pontino
Midollo spinale


Morbo di Parkinson
D1
D2
Putamen
Dalla SNc
Talamo
Diretta
Indiretta
GPi
GPe
NST
Nucleo peduncolo-pontino
Midollo spinale


Emiballismo
Putamen
Dalla SNc
Talamo
Diretta
Indiretta
GPi
GPe
NST
Nucleo peduncolo-pontino
Midollo spinale


Corea
Putamen
Dalla SNc
Talamo
Diretta
Indiretta
GPi
GPe
NST
Nucleo peduncolo-pontino
Midollo spinale

 ISBN 88-408-1256-3

cale, striatale e pallidale) l'attività di una notevole parte dei neuroni che scaricano in relazione con il movimento dipende dalla direzione del movimento dell'arto, indipendentemente dai muscoli che vengono attivati. Queste cellule direzionali costituiscono il 30-50% dei neuroni dell'area motrice supplementare, della corteccia motrice, del putamen e del pallido la cui attività è correlata con il movimento e presentano un'organizzazione di tipo somatotopico. A livello corticale, ma non a livello dei nuclei della base, sono stati identificati molti neuroni la cui attività è in rapporto con il movimento e la cui scarica dipende strettamente dal tipo di attività muscolare in atto. In scimmie addestrate ad eseguire particolari movimenti è stato osservato che anche la scarica dei neuroni del segmento interno del pallido correlati con il movimento è chiaramente in rapporto con l'ampiezza e la velocità dei movimenti stessi.

Le registrazioni dell'attività di singoli neuroni condotte su animali addestrati ad eseguire particolari compiti motori indicano che il circuito scheletromotorio è implicato non solo nell'esecuzione del movimento ma anche nella sua preparazione. Nei campi motori precentrali, inclusi la corteccia premotoria, l'area motrice supplementare e la corteccia motrice, si osservano marcate modificazioni della frequenza di scarica di alcuni neuroni a seguito della presentazione di segnali che specificano la direzione del movimento del braccio che dovrà essere eseguito in un momento successivo. Le variazioni dell'attività neuronale permangono fino a quando non viene presentato il segnale d'inizio del movimento e quindi rappresentano un correlato neuronale di uno degli aspetti del controllo motorio denominato "atteggiamento motorio" (Capitolo 38).

Variazioni dell'attività neuronale che precedono l'inizio del movimento e correlate selettivamente con la direzione del movimento stesso sono state documentate anche a livello del putamen e del segmento interno del pallido. I neuroni di queste formazioni danno *o* risposte di tipo preparatorio (*set-related*, cioè correlate con l'atteggiamento o la posizione da assumere) *o* risposte correlate con l'esecuzione del movimento. Queste osservazioni suggeriscono che la preparazione e l'esecuzione delle attività motorie sono mediate da canali di ritrasmissione diversi del circuito scheletromotorio. A livello del segmento interno del pallido sono state identificate subpopolazioni di neuroni che ricevono segnali dall'area motrice supplementare e che tendono a dare risposte preparatorie *set-related*. I neuroni che ricevono segnali dalla corteccia motoria tendono invece a dare risposte fasiche correlate con l'esecuzione del movimento. Le differenze nelle risposte di questi neuroni suffragano ulteriormente l'ipotesi che il circuito scheletromotorio sia composto da diversi subcircuiti connessi con regioni distinte dei campi motori precentrali (corteccia motrice, area motrice supplementare ed area premotoria arcuata). Questi subcircuiti svolgono ruoli diversi sia nel controllo motorio che nella patogenesi dei segni clinici e dei sintomi che caratterizzano il morbo di Parkinson e le altre malattie dei nuclei della base.

Le ricerche sul circuito oculomotorio hanno fornito importanti indicazioni su come funziona il circuito scheletromotorio

Il circuito oculomotorio è implicato nel controllo dei movimenti oculari saccadici. Esso prende origine dai campi oculari frontale e motorio supplementare e proietta al corpo del nucleo caudato. A sua volta, il nucleo caudato proietta, attraverso una via diretta ed una indiretta, alla porzione laterale della pars reticulata della substantia nigra, che proietta infine ai campi oculari frontali e al collicolo superiore. L'inibizione dell'attività tonica della pars reticulata della substantia nigra disinibisce i neuroni efferenti degli strati profondi del collicolo superiore la cui attività è associata ai movimenti saccadici. L'inattivazione dei neuroni della pars reticulata provoca l'insorgenza di movimenti saccadici diretti verso il lato contralaterale. Queste osservazioni sono importanti in quanto suggeriscono che il circuito scheletromotorio potrebbe disinibire fasicamente in modo analogo i neuroni talamo-corticali nel corso dell'esecuzione di un atto motorio, facilitando in questo modo il movimento che si intende eseguire.

Alcune forme di alterazione dei movimenti sono dovute a squilibri fra la via diretta e quella indiretta dei nuclei della base

Sono stati fatti notevoli progressi nella comprensione dei meccanismi che stanno alla base della maggior parte dei disturbi motori dei nuclei della base. I *disturbi ipocinetici* (fra i quali quelli del morbo di Parkinson costituiscono l'esempio più noto) sono caratterizzati da incapacità ad iniziare il movimento (*acinesia*) e da riduzione dell'ampiezza e della velocità dei movimenti volontari (*bradicinesia*). Sono accompagnati generalmente da rigidità muscolare (aumento della resistenza allo spostamento passivo dei segmenti corporei) e da tremore.

I *disturbi ipercinetici* (ad esempio quelli del morbo di Huntington e dell'emiballismo) sono caratterizzati da eccessiva attività motoria, che provoca la comparsa di sintomi caratteristici quali movimenti involontari (*discinesia*) e diminuzione del tono muscolare (*ipotonia*). I movimenti involontari sono di tipo diverso: movimenti lenti di contorsione delle estremità (atetosi), movimenti repentini casuali degli arti e dei muscoli della faccia (corea), movimenti violenti di grande ampiezza dei segmenti prossimali degli arti (ballismo) e posture abnormi e durature associate a movimenti più lenti eseguiti con la co-contrazione dei muscoli agonisti ed antagonisti (distonia). Alcuni di questi movimenti involontari compaiono spesso in particolari combinazioni e in alcuni casi possono avere alla base la medesima causa. L'esempio più caratte-

ristico è la somiglianza fra corea e ballismo, che potrebbero costituire semplicemente le forme distali (corea) e prossimale (ballismo) di un unico processo patologico.

In anni recenti lo sviluppo di modelli in grado di riprodurre nei primati una serie di disturbi ipo- e ipercinetici, provocati dalla somministrazione sistemica o locale di particolari neurotossine, ha permesso di studiare alcuni dei meccanismi fisiopatologici che stanno alla base delle diverse forme sintomatologiche. Entrambi gli estremi dello spettro dei disturbi dei movimenti possono essere ora spiegabili come conseguenza di particolari alterazioni del circuito motorio che mette in connessione i nuclei della base con le proiezioni talamo-corticali. Perché l'esecuzione dei movimenti risulti normale è necessario un adeguato bilanciamento fra la via diretta e quella indiretta che dallo striato raggiungono il pallido. Nei termini più semplici possibili, si può concludere che l'iperattività della via indiretta rispetto a quella diretta determina l'insorgenza di disturbi ipocinetici, come il morbo di Parkinson, mentre l'ipoattività della via indiretta causa la corea ed il ballismo (Figura 43.6).

L'iperattività della via indiretta è il principale fattore responsabile dei sintomi del morbo di Parkinson

Il morbo di Parkinson, descritto per la prima volta nel 1817 da James Parkinson, è una delle più comuni forme patologiche che interessano il movimento, e che, solo negli Stati Uniti, colpisce più di un milione di persone. È anche una delle malattie più studiate e più note dal punto di vista fisiopatologico. La descrizione che ne fece Parkinson rimane ancora efficace per la sua capacità di metterne in risalto le alterazioni caratteristiche della postura e del movimento:

> ...moto tremolante involontario, con forza muscolare ridotta, di parti non in azione, anche quando vengono sorrette; con propensione a piegare il tronco in avanti e a passare da un'andatura al passo alla corsa; assenza di alterazioni sensitive e dell'intelletto.

I sintomi cardinali di questa malattia sono costituiti da notevole riduzione dei movimenti spontanei, acinesia, bradicinesia, aumento del tono muscolare (rigidità) e da una forma caratteristica di tremore a riposo (con 4-5 scosse al secondo). Caratteristici di questa malattia sono anche l'andatura strascicata, la postura in flessione e le alterazioni dell'equilibrio. L'aspetto di un paziente tipico affetto da morbo di Parkinson si riconosce immediatamente ed è indimenticabile: tremore, espressione facciale fissa, postura in flessione e povertà e lentezza dei movimenti.

Il morbo di Parkinson è stata la prima malattia causata dalla carenza di un solo neurotrasmettitore ad essere stata identificata. A metà degli anni intorno al 1950 Arvid Carlson dimostrò che l'80% della dopamina presente nel cervello si trova nei nuclei della base. Successivamente, Oleh Hornykiewicz trovò che il cervello dei pazienti affetti da morbo di Parkinson è carente di dopamina a livello dello striato e, in modo molto più marcato, a livello del putamen. All'inizio degli anni intorno al 1960 è stato dimostrato che il morbo di Parkinson è causato dalla degenerazione dei neuroni dopaminergici della pars compacta della substantia nigra. Walter Brikmayer e Hornykiewicz hanno dimostrato che l'iniezione endovenosa di L-diidrossifenilalanina (L-DOPA), che è il precursore della dopamina, provocava una notevole, anche se breve remissione dei sintomi della malattia. Il periodo moderno della terapia farmacologica cominciò con la successiva dimostrazione, ad opera di George Cotzias, che il graduale aumento della somministrazione di L-DOPA per via orale riusciva ad indurre effetti benefici significativi e continui. Tuttavia, anche con lo sviluppo di farmaci antiparkinsoniani più nuovi e più potenti, gli effetti benefici della terapia farmacologica cominciano ad attenuarsi usualmente dopo circa cinque anni mentre si manifestano molesti effetti collaterali sotto forma di fluttuazioni delle risposte motorie e di discinesie in rapporto con la somministrazione dei farmaci.

Le ricerche sul morbo di Parkinson hanno ricevuto recentemente un nuovo impulso dalla scoperta di William Langston che in tossicomani esposti alla 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP), che è un derivato della meperidina, si sviluppava una forma grave di parkinsonismo. Questa osservazione ha promosso un gran numero di ricerche sul ruolo delle tossine esogene nella patogenesi del morbo di Parkinson e ha condotto allo sviluppo di un modello animale per studiare sperimentalmente questa forma patologica nel Primate non umano. Inizialmente, basandosi sulle ricerche condotte su primati trattati con MPTP, è stato sviluppato un modello ipotetico per spiegare la fisiopatologia del morbo di Parkinson. Secondo questo modello, la perdita delle afferenze dopaminergiche che dalla pars compacta della substantia nigra raggiungono lo striato determina un aumento dell'attività della via indiretta ed una diminuzione dell'attività della via diretta (v. Figura 43.6) a causa delle azioni diverse che la dopamina esercita sulle due vie (attraverso rispettivamente i recettori D1 e D2). Entrambe queste variazioni provocano un aumento dell'attività del segmento interno del pallido, che determina un aumento dell'inibizione sui neuroni talamo-corticali e su quelli del tegmento del mesencefalo e quindi la comparsa delle caratteristiche ipocinetiche della malattia.

Gli esperimenti condotti su scimmie trattate con MPTP hanno documentato l'esistenza di marcate modificazioni dell'attività neuronale a livello della via indiretta. Per esempio, ricerche di registrazione microelettrodica hanno dimostrato che a livello del segmento esterno del pallido l'attività tonica diminuisce, mentre aumenta a livello del nucleo subtalamico e del segmento interno del pallido. Le variazioni dell'attività tonica a livello del pallido si invertono di segno (come pure i segni di attività

 ISBN 88-408-1256-3

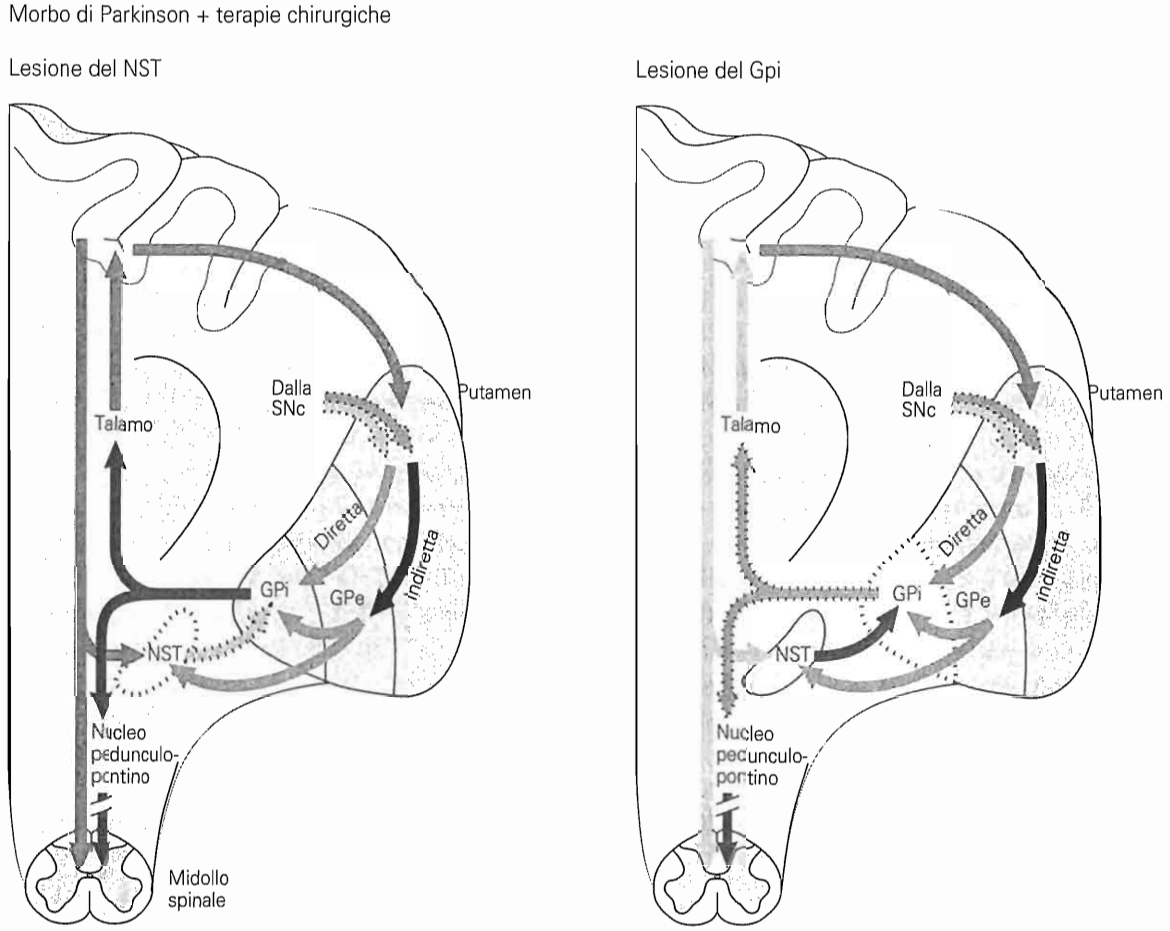


Figura 43.7 Formazioni dei nuclei della base verso le quali viene indirizzato l'intervento chirurgico per la terapia del morbo di Parkinson. Le lesioni del nucleo subtalamico (a sinistra) o del segmento interno del globus pallidus (a destra) riducono la sintomatologia del morbo di Parkinson e delle discinesie rispettivamente normalizzando o eliminando i segnali efferenti patologici e iperattivi del segmento interno del globus pallidus.
GPe = segmento esterno del globus pallidus; GPi = segmento interno del globus pallidus; NST = nucleo subtalamico; SNc = pars compacta della substantia nigra.

motoria patologica) a seguito della somministrazione di apomorfina, che è un agonista dei recettori per la dopamina). L'iperattività della via indiretta a livello del nucleo subtalamico sembra essere un importante fattore per la genesi dei segni parkinsoniani, poiché in scimmie trattate con MPTP la lesione del nucleo subtalamico, che provoca una riduzione dell'eccesso di segnali eccitatori convogliati sul segmento interno del pallido, determina un marcato miglioramento della sintomatologia parkinsoniana. L'inattivazione selettiva della regione *sensitivo-motoria* del nucleo subtalamico o del segmento interno del pallido è sufficiente per ottenere un miglioramento delle manifestazioni patologiche cardinali (acinesia, tremore e rigidità) negli animali trattati con MPTP (Figura 43.7). Anche la lesione chirurgica della regione posteriore (sensitivo-motoria) del segmento interno del pallido (pallidotomia) in pazienti affetti da forme avanzate di morbo di Parkinson che non rispondono più alla terapia medica è notevolmente efficace per ottenere una inversione della sintomatologia. Recentemente la pallidotomia è ritornata di attualità come efficace trattamento di pazienti in stato avanzato i cui sintomi sono difficilmente controllabili con la sola terapia medicamentosa e che sono andati incontro a complicazioni motorie iatrogene (che prenderemo in esame successivamente).

Perciò le manifestazioni ipocinetiche del morbo di Parkinson sembrano dipendere da un aumento dei segnali (inibitori) efferenti del segmento interno del pallido provocato da un aumento dei segnali (eccitatori) provenienti dal nucleo subtalamico. Di conseguenza, l'acinesia e la bradicinesia non vengono più considerate segni negativi indotti dalla perdita delle funzioni dei nuclei della base, ma segni positivi che, al pari della rigidità e del tremore, derivano da un'iperattività abnorme di strutture indenni. L'iperattività motoria può perciò essere controllata riducendo o eliminando i segnali efferenti patologici.

Nelle scimmie trattate con MPTP, oltre all'aumento dell'attività tonica efferente del segmento interno del pallido, si osservano anche variazioni fasiche di attività. È probabile che queste variazioni delle *proprietà* di scarica delle vie efferenti dei nuclei della base siano altrettanto importanti delle variazioni della frequenza di scarica. Infatti, dati recenti suggeriscono che il tremore potrebbe essere dovuto ad un aumento della sincronizzazione delle scariche oscillatorie dei neuroni dei nuclei della base. Alla base delle differenze nelle manifestazioni cliniche

che si osservano nei diversi disturbi ipercinetici potrebbero esservi differenze nelle caratteristiche spazio-temporali dell'attività neuronale.

Nel morbo di Parkinson la concentrazione della dopamina nei nuclei della base è ridotta

Il dosaggio dei livelli di dopamina nello striato e dell'attività metabolica dei nuclei della base in pazienti affetti da morbo di Parkinson hanno dato risultati coerenti con il modello fisiopatologico delineato in precedenza. In questi pazienti la riassunzione di dopamina a livello del putamen è considerevolmente ridotta, come era stato osservato in precedenza mediante tecniche di dosaggio biochimico diretto e come è stato confermato più recentemente dalla misurazione dell'assunzione del precursore ^{18}F-DOPA mediante tomografia ad emissione di positroni (TEP) (v. Capitolo 19). Nei pazienti affetti da morbo di Parkinson mediante tecniche di visualizzazione cerebrale è stata osservata una riduzione dell'attività sinaptica (valutata mediante misurazioni del flusso ematico a livello del putamen, della regione anteriore del giro del cingolo, dell'area motrice supplementare e della corteccia prefrontale dorsolaterale contralaterali) sia quando i pazienti muovevano un *joystick* che quando non eseguivano alcun movimento. La somministrazione di agonisti della dopamina provoca un aumento del flusso ematico nell'area motrice supplementare e nella regione anteriore del giro del cingolo durante l'esecuzione di compiti motori. La distruzione chirurgica del pallido in pazienti affetti da morbo di Parkinson ristabilisce livelli normali di flusso ematico nelle aree motrice supplementare e premotoria durante l'esecuzione degli stessi compiti motori. Queste ricerche di visualizzazione cerebrale hanno fornito ulteriori elementi di supporto all'ipotesi che la componente pallido-talamo-corticale del circuito motorio abbia un importante ruolo funzionale nel movimento normale e nella genesi dell'acinesia e della bradicinesia.

L'ipoattività della via indiretta è uno dei principali fattori responsabili delle forme patologiche ipercinetiche

I movimenti involontari dei pazienti affetti da processi patologici dei nuclei della base possono essere prodotti da lesioni di questi nuclei o da squilibri fra i diversi sistemi di neurotrasmettitori. A parte il parkinsonismo, la malattia dei nuclei della base per la quale si hanno meno dubbi circa il meccanismo fisiopatogenetico è l'emiballismo. Nell'Uomo lesioni localizzate del nucleo subtalamico (in generale provocate da piccoli ictus) possono determinare la comparsa di movimenti involontari, spesso violenti, degli arti contralaterali (il termine "ballismo" viene utilizzato per la somiglianza di questi movimenti ai gesti di lancio). Oltre a movimenti involontari delle regioni prossimali degli arti, si osservano spesso anche movimenti involontari delle parti distali sotto forma di movimenti irregolari (coreici) o di movimenti più protratti di contorsione.

Esperimenti di lesione del nucleo subtalamico eseguiti nella Scimmia hanno dimostrato che le discinesie compaiono solo quando le lesioni interessano esclusivamente questo nucleo e lasciano intatte le fibre di proiezione adiacenti che dal segmento interno del pallido si portano al talamo. Ricerche più recenti condotte utilizzando congiuntamente metodi di lesione selettiva, di registrazione microelettrodica e di visualizzazione cerebrale funzionale hanno fornito nuovi contributi alla comprensione della fisiopatologia del ballismo, in particolare, e dei disturbi ipercinetici, in generale. I segnali di uscita del segmento interno del pallido sono *ridotti* nell'emiballismo, com'era da attendersi se si ammette che le proiezioni provenienti dal nucleo subtalamico siano eccitatorie. Esperimenti di lesione del nucleo subtalamico nella Scimmia hanno dimostrato una significativa riduzione dell'attività tonica dei neuroni del segmento interno del pallido, nonché una riduzione delle risposte fasiche di questi neuroni al movimento passivo degli arti. Perciò l'emiballismo può essere causato dalla disinibizione del talamo conseguente alla riduzione dei segnali efferenti tonici (e forse anche di quelli fasici) del segmento interno del pallido. La riduzione dei segnali inibitori provenienti dal segmento interno del pallido farebbe sì che i neuroni talamo-corticali rispondano in modo esagerato ai segnali afferenti provenienti dalla corteccia cerebrale e da altre fonti o potrebbe provocare un aumento della tendenza di questi neuroni a scaricare spontaneamente, causando così la comparsa di movimenti involontari. Alternativamente, si potrebbe avanzare l'ipotesi che un ruolo significativo sia svolto da variazioni delle caratteristiche della scarica di questi neuroni (piuttosto che dalla semplice riduzione della loro frequenza di scarica). La dimostrazione che la pallidotomia ha un effetto positivo sull'emiballismo e su altre forme di discinesia, nonché sulla sintomatologia del parkinsonismo, è in accordo con questa interpretazione.

Il morbo di Huntington è una forma patologica ipercinetica ereditaria

L'altra forma di disturbo ipercinetico che più frequentemente viene associata ad alterazioni funzionali dei nuclei della base è il morbo di Huntington. Questa malattia colpisce in egual misura uomini e donne ed interessa circa 5-10 individui ogni 100.000. Si presenta con cinque caratteristiche: ereditarietà, corea, disturbi comportamentali e psichiatrici, deterioramento cognitivo (demenza) e morte dopo 15-20 anni dall'esordio. Nella maggior parte dei pazienti l'esordio della malattia avviene fra la terza e la quinta decade di vita. La maggior parte dei pazienti ha già avuto dei figli quando la malattia viene diagnosticata.

 ISBN 88-408-1256-3

Il gene responsabile del morbo di Huntington è stato già identificato

Il morbo di Huntington è stata una delle prime malattie complesse dell'Uomo ad essere fatta risalire all'alterazione di un singolo gene, che è stato identificato mappando polimorfismi genetici (v. Scheda 3-3). Questa malattia è dovuta ad un gene autosomico dominante a penetranza incompleta ma molto alta che si trova nel cromosoma 4. Questo gene codifica una proteina di grandi dimensioni, detta huntingtina, la cui funzione non è stata ancora identificata (Capitolo 3) e che di norma si trova nel citoplasma. Come abbiamo visto nel Capitolo 3, il primo esone del gene contiene repliche della sequenza trinucleotidica ripetuta CAG, che codifica l'aminoacido glutamina. Mentre i soggetti normali possiedono meno di 40 sequenze ripetute CAG nel primo esone, i pazienti affetti da questo morbo ne possiedono più di 40. Quelli che ne possiedono fra 70 e 100 vengono colpiti dalla forma giovanile della malattia. Una volta che le sequenze ripetute hanno superato il numero di 40, diventano instabili e tendono ad aumentare di generazione in generazione, un fenomeno, questo, che spiega la cosiddetta "anticipazione" genetica, cioè l'esordio più precoce della malattia nella prole rispetto ai genitori.

In ricerche intraprese allo scopo di determinare perché le sequenze ripetute CAG del primo esone provochino la malattia, il primo esone della proteina huntingtina andata incontro a mutazione è stato espresso nel Topo ed è stato trovato che ciò è sufficiente per determinare la comparsa di un fenotipo patologico ad evoluzione progressiva. In questi topi l'esone determinava la formazione di numerose inclusioni intranucleari composte da molecole di proteina huntingtina. Un'accumulazione simile di huntingtina è stata trovata successivamente nei nuclei di cellule cerebrali di pazienti affetti da morbo di Huntington.

Nella *Drosophila* è stato messo a punto un modello di morbo di Huntington determinando l'espressione di un frammento di hungtinitina umana contenente l'amino-terminale e che presentava 2, 75 e 120 residui ripetuti di glutamina. Facendo esprimere questo frammento nei fotorecettori dell'occhio composto del moscerino, è stato osservato che l'huntingtina espansa con poliglutamina induceva degenerazione neuronale, in modo analogo a quanto avviene nei neuroni dei pazienti di morbo di Huntington. L'età dell'esordio ed il grado di degenerazione neuronale erano anche in questi casi correlati con la lunghezza della sequenza ripetuta e la localizzazione a livello nucleare della huntingtina era anch'essa un'indicazione che si sarebbe verificata la degenerazione neuronale.

Infine, è stato creato un modello cellulare di morbo di Huntington transfettando il gene mutante di Huntington in neuroni striatali in coltura. In questo caso il gene induceva neurodegenerazione con un meccanismo apoptotico; questa osservazione suffraga l'ipotesi che la proteina di Huntington induca apoptosi agendo a livello del nucleo. Bloccando la localizzazione nucleare della huntingtina mutante si sopprime la sua capacità di formare inclusioni intranucleari e di indurre apoptosi. Tuttavia, la morte cellulare per apoptosi non è correlata con la formazione di inclusioni intranucleari. Quando la huntingtina ha una lunghezza normale, le inclusioni si formano molto raramente, e ciò fa intravedere la possibilità che le inclusioni intranucleari possano non avere un ruolo causale nella morte cellulare indotta dalla huntingtina mutante. Infatti, l'esposizione dei neuroni striatali transfettati a condizioni che impedivano la formazione di inclusioni determinava un aumento della morte cellulare indotta dalla huntingtina. Queste osservazioni suggeriscono che la huntingtina mutante per produrre neurodegenerazione debba agire all'interno del nucleo e che le inclusioni intranucleari siano l'espressione di un meccanismo di difesa messo in atto dalla cellula per proteggersi dalla morte indotta dalla huntingtina e non rappresentino un meccanismo di morte cellulare.

Sebbene il morbo di Huntington sia caratterizzato da perdita diffusa di neuroni in tutto il cervello, questo fenomeno compare più precocemente nello striato. Un meccanismo comune sembra essere alla base sia dei movimenti coreiformi del morbo di Huntington che dei movimenti discinetici dell'emiballismo. Vengono persi preferenzialmente i neuroni striatali da cui origina la via indiretta. Di conseguenza, si ha una riduzione dell'inibizione dei neuroni del segmento esterno del pallido e ciò provoca una scarica eccessiva di questi neuroni e l'inibizione dei neuroni del nucleo subtalamico. La conseguente inattivazione *funzionale* del nucleo subtalamico potrebbe fornire una spiegazione dei sintomi coreiformi che, nelle prime fasi della malattia, assomigliano a quelli dell'emiballismo. La rigidità e l'acinesia che si osservano nei pazienti di morbo d Huntington in stato avanzato sono associate alla perdita dei neuroni striatali che proiettano al segmento interno del pallido. A causa di questa perdita si avrebbe una riduzione dell'inibizione del segmento interno del pallido e quindi un aumento della scarica dei neuroni di questa formazione.

Le discinesie iatrogene assomigliano in misura considerevole alla corea e sono un effetto collaterale della terapia sostitutiva con dopamina utilizzata nel morbo di Parkinson. La fisiopatologia di queste forme di discinesia indotte farmacologicamente può essere in parte simile a quella della corea del morbo di Huntington: vale a dire una eccessiva inibizione dopaminergica dei neuroni striatali che proiettano al segmento esterno del pallido. Tale inibizione riduce infatti l'inibizione dei neuroni del segmento esterno del pallido, e la loro conseguente iperattività si riflette in ultima analisi in un'eccessiva inibizione del nucleo subtalamico. La diminuzione dell'attività del nucleo subtalamico determinerebbe infine una riduzione dei segnali efferenti del segmento interno del pallido con un meccanismo simile a quello operante nel caso dell'inattivazione diretta del nucleo subtalamico

mediante lesioni chirurgiche. Questa riduzione dei segnali eccitatori convogliati al segmento interno del pallido dovrebbe essere associata ad un'eccessiva stimolazione dopaminergica dei neuroni striatali della via diretta e ad un conseguente aumento dei segnali inibitori convogliati al segmento interno del pallido. Poiché la somministrazione di L-DOPA non produce discinesie nei soggetti normali o nei pazienti affetti da morbo di Parkinson all'inizio del trattamento terapeutico, questi sintomi potrebbero essere provocati probabilmente da regolazione incrementale dei recettori, da ipersensibilità e da alterazioni dell'espressione genica causate dalla somministrazione protratta del farmaco. Variazioni intermittenti del dosaggio di L-DOPA sembrano costituire un fattore significativo per la comparsa delle discinesie iatrogene.

All'insorgenza del morbo di Huntington contribuisce una necrosi neuronale indotta dal glutammato

Il glutammato è il principale neurotrasmettitore eccitatorio del sistema nervoso centrale. Esso eccita praticamente tutti i neuroni centrali ed è presente a livello delle terminazioni nervose in concentrazioni notevolmente elevate (10^{-3} M). Quando la trasmissione sinaptica avviene normalmente, si verifica un aumento transitorio del livello extracellulare di glutammato e ciò avviene solo a livello dello spazio sinaptico. Invece, l'aumento persistente dei livelli di glutammato anche al di fuori dello spazio sinaptico provoca la morte delle cellule. Questo meccanismo di morte cellulare si verifica principalmente perché l'azione prolungata del glutammato sui recettori del tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) determina un eccessivo ingresso di Ca^{2+} all'interno della cellula (Capitolo 12). L'eccesso di Ca^{2+} ha sulla cellula effetti tossici che possono condurla a morte. Innanzitutto, quest'eccesso di Ca^{2+} può attivare proteasi Ca^{2+}-dipendenti (calpaine). In secondo luogo, il Ca^{2+} attiva la fosfolipasi A_2, che libera acido arachidonico e ciò induce la produzione di eicosanoidi, che inducono lo sviluppo di processi infiammatori e la formazione di radicali liberi che possono causare lesioni tessutali.

È stata avanzata l'ipotesi che gli eventi tossici causati dal glutammato, denominati *eccito-tossicità da glutammato*, provochino lesioni cellulari e morte cellulare nelle lesioni cerebrali acute, come quelle che si verificano a seguito di ictus cerebrale o di convulsioni eccessive. Inoltre, la eccito-tossicità può contribuire alla patogenesi di malattie degenerative croniche cerebrali, come il morbo di Huntington. È stato dimostrato che l'iniezione di agonisti NMDA nello striato di Ratto determina perdite cellulari simili a quelle che si osservano nel morbo di Huntington. È quindi possibile che il gene abnorme del cromosoma 4 determini un'anomalia che provoca un'attivazione eccessiva dei recettori NMDA o un aumento della liberazione di glutammato.

I nuclei della base sono implicati anche in processi cognitivi, nella regolazione dell'umore ed in forme di comportamento non motorio

Alcuni circuiti dei nuclei della base sono implicati in forme di comportamento non motorio. Questi circuiti prendono origine dalle regioni prefrontali e limbiche della corteccia e comprendono aree specifiche dello striato, del pallido e della substantia nigra.

Il *circuito della corteccia prefrontale dorsolaterale* si origina dalle aree 9 e 10 di Brodmann e proietta alla testa del nucleo caudato, che a sua volta proietta direttamente ed indirettamente alla regione dorsomediale del segmento interno del pallido e alla regione rostrale della pars reticulata della substantia nigra. Le proiezioni di queste regioni terminano a livello dei nuclei talamici ventrale anteriore e dorsomediale, che a loro volta riproiettano all'area prefrontale dorsolaterale. Il circuito prefrontale dorsolaterale è implicato in misura considerevole nelle cosiddette "funzioni esecutive" (Capitolo 19). Queste funzioni assicurano lo svolgimento di compiti cognitivi come l'organizzazione di risposte comportamentali e l'utilizzazione di abilità verbali per la soluzione di problemi. Le lesioni della corteccia prefrontale dorsolaterale o delle regioni sottocorticali di questo circuito determinano la comparsa di varie anormalità comportamentali correlate con queste funzioni cognitive.

Il *circuito orbitofrontale laterale* prende origine dalla corteccia prefrontale laterale e proietta alla regione ventromediale del nucleo caudato. Da questo nucleo la rimanente parte del circuito segue la stessa via del circuito dorsolaterale (attraverso il segmento interno del pallido e la pars reticulata della substantia nigra e da queste formazioni al talamo) e ritorna alla corteccia orbitofrontale. La corteccia orbitofrontale laterale sembra svolgere un importante ruolo funzionale nella mediazione delle risposte empatiche e socialmente appropriate. Le lesioni di quest'area determinano irritabilità, labilità emozionale, incapacità a rispondere agli stimoli sociali e mancanza di empatia. Un disturbo psichiatrico che si ritiene sia associato ad alterazioni della corteccia orbitofrontale laterale e del circuito omonimo è la sindrome ossessivo-compulsiva (Capitolo 61).

Il circuito della *regione anteriore della corteccia del cingolo* prende origine dalla parte anteriore del giro del cingolo e proietta allo striato ventrale. Lo striato ventrale riceve anche proiezioni "limbiche" dall'ippocampo, dall'amigdala e dalle cortecce entorinali. Le proiezioni dello striato ventrale sono dirette al pallido ventrale e rostromediale e alla parte rostrodorsale della pars reticulata della substantia nigra. Da queste formazioni la via prosegue fino ai neuroni della porzione paramediana del nucleo dorsomediale del talamo, che, a sua volta, proietta alla regione anteriore della corteccia del cingolo. Il circuito della regione anteriore della corteccia del cingolo sembra svolgere un importante ruolo nel comportamento

 ISBN 88-408-1256-3

motivato e può ritrasmettere stimoli di rinforzo ad aree diffuse dei nuclei della base e della corteccia cerebrale attraverso segnali ritrasmessi dalle aree tegmentali ventrali e dalla pars compacta della substantia nigra. Questi segnali svolgono un importante ruolo funzionale nell'apprendimento procedurale (v. Capitolo 62). Le lesioni bilaterali della regione anteriore della corteccia del cingolo possono provocare mutismo acinetico, che è una condizione patologica caratterizzata da gravi carenze nella capacità di iniziare il movimento.

In generale, i disturbi conseguenti a disfunzioni della corteccia prefrontale e dei circuiti che mettono in connessione, attraverso i nuclei della base, questa regione corticale con le proiezioni talamo-corticali che ritornano alla medesima regione corticale interessano le azioni piuttosto che le percezioni e le sensazioni. Questi disturbi sono associati sia ad intensificazione delle azioni (impulsività) che ad appiattimento delle azioni (apatia). Il comportamento ossessivo-compulsivo può essere considerato come una forma di iperattività. I disturbi dell'umore che compaiono nelle alterazioni di questi circuiti possono variare all'interno di una gamma che va dalla mania alla depressione. Sia la dopamina che la serotonina, che sono due amine biogene che modulano l'attività neuronale di questi circuiti, sono importanti nella genesi della depressione (Capitolo 61).

Queste osservazioni suggeriscono che i meccanismi neuronali che stanno alla base di alterazioni comportamentali complesse potrebbero essere analoghi a quelli che stanno alla base delle alterazioni funzionali dei circuiti motori descritti in questo capitolo. Perciò, la schizofrenia potrebbe essere considerata come una "malattia parkinsoniana del pensiero". Per analogia, i sintomi schizofrenici potrebbero derivare da alterazioni della modulazione di circuiti prefrontali. Analogamente, altri sintomi di natura cognitiva ed emozionale potrebbero essere equivalenti a disturbi motori quali il tremore, la discinesia e la rigidità.

Una visione d'insieme

Nel 1949 Linus Pauling rivoluzionò il pensiero medico introducendo il termine di "malattia molecolare". Pauling e i suoi collaboratori osservarono una variazione di mobilità elettroforetica dell'emoglobina S e, sulla base di quest'osservazione, conclusero che l'anemia a cellule falciformi, che è una malattia genetica, poteva essere spiegata come la conseguenza di una mutazione di un gene preposto alla sintesi di una particolare proteina. Un decennio dopo, Vernon Ingram dimostrò che la mutazione interessa la sequenza aminoacidica dell'emoglobina S, dove un residuo dell'acido glutammico viene sostituito da una molecola di valina. La sostituzione di un semplice residuo caricato negativamente con un residuo neutro spiega le alterazioni delle proprietà molecolari dell'emoglobina S e queste ultime, a loro volta, spiegano le differenze intermolecolari e le alterazioni dell'aggregazione cellulare che si osservano nelle emazie falciformi. Quindi, la sostituzione di una sola molecola fornisce la spiegazione della patologia, dei sintomi e della prognosi di questa forma patologica.

Sebbene la patogenesi di altre malattie non sia sempre così semplice, costituisce ormai un principio fondamentale della medicina moderna l'assunto che ogni forma patologica ha una base molecolare. Le ricerche sul morbo di Parkinson e sulla miastenia gravis hanno permesso alla classe medica di rendersi conto per la prima volta che ogni elemento costitutivo delle sinapsi chimiche può essere sede specifica di malattia. Nella miastenia gravis l'alterazione molecolare è a livello del recettore per l'acetilcolina. Nelle malattie dei nuclei della base sono alterate alcune componenti implicate nella sintesi, nell'accumulo e nel turnover della dopamina e della serotonina. Le cause delle alterazioni patologiche che avvengono a tale livello, che possono essere genetiche, infettive, tossiche o degenerative, non sono ancora note. Sebbene sia stato identificato il gene che è andato incontro a mutazione nel caso del morbo di Huntington, non abbiamo ancora alcuna idea sulla funzione della molecola che il gene di tipo selvaggio codifica. È chiaro che il trattamento razionale delle malattie del metabolismo dei neurotrasmettitori richiede una approfondita conoscenza della trasmissione sinaptica a livello delle vie nervose colpite dal processo patologico.

Mahlon R. Delong

LETTURE SCELTE

Albin RL. 1995. The pathophysiology of chorea/ballism and parkinsonism. Parkinsonism and Related Disorders 1:3–11.

Brooks DJ. 1995. The role of the basal ganglia in motor control: contributions from PET. J Neurol Sci 128:1–13.

Chesselet MF, Delfs JM. 1996. Basal ganglia and movement disorders: an update. Trends Neurosci 19:417–422.

Graybiel AM. 1995. Building action repertoires: memory and learning functions of the basal ganglia. Curr Opin Neurobiol 5:733–741.

Wichmann T, DeLong MR. 1996. Functional and pathological models of the basal ganglia. Curr Opin Neurobiol 6:751–758.

BIBLIOGRAFIA

Albin RL, Young AB, Penney JB. 1989. The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends Neurosci 12:366–375.

Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. 1990. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, 'prefrontal' and 'limbic' functions. Prog Brain Res 85:119–146.

Baron MS, Vitek JL, Bakay RAE, Green J, Kaneoke Y, Hashimoto T, Turner RS, Woodard JL, Cole SA,

McDonald WM, DeLong MR. 1996. Treatment of advanced Parkinson's disease by GPi pallidotomy: 1 year pilot-study results. Ann Neurol 40:355–366.

Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. 1990. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. Science 249:1436–1438.

Gash DM, Zhang Z, Ovadia A, Cass WA, Yi A, Simmerman L, Russell D, Martin D, Lapchak PA, Collins F, Hoffer BJ, Gerhardt GA. 1996. Functional recovery in parkinsonian monkeys treated with GDNF. Nature 380:252–255.

Gerfen CR. 1995. Dopamine receptor function in the basal ganglia. Clin Neuropharmacol 18:S162–S177.

Hikosaka O, Matsumara M, Kojima J, Gardiner TW. 1993. Role of basal ganglia in initiation and suppression of saccadic eye movements. In: N Mano, I Hamada, M DeLong (eds.). *Role of the Cerebellum and Basal Ganglia in Voluntary Movement.* Amsterdam: Elsevier.

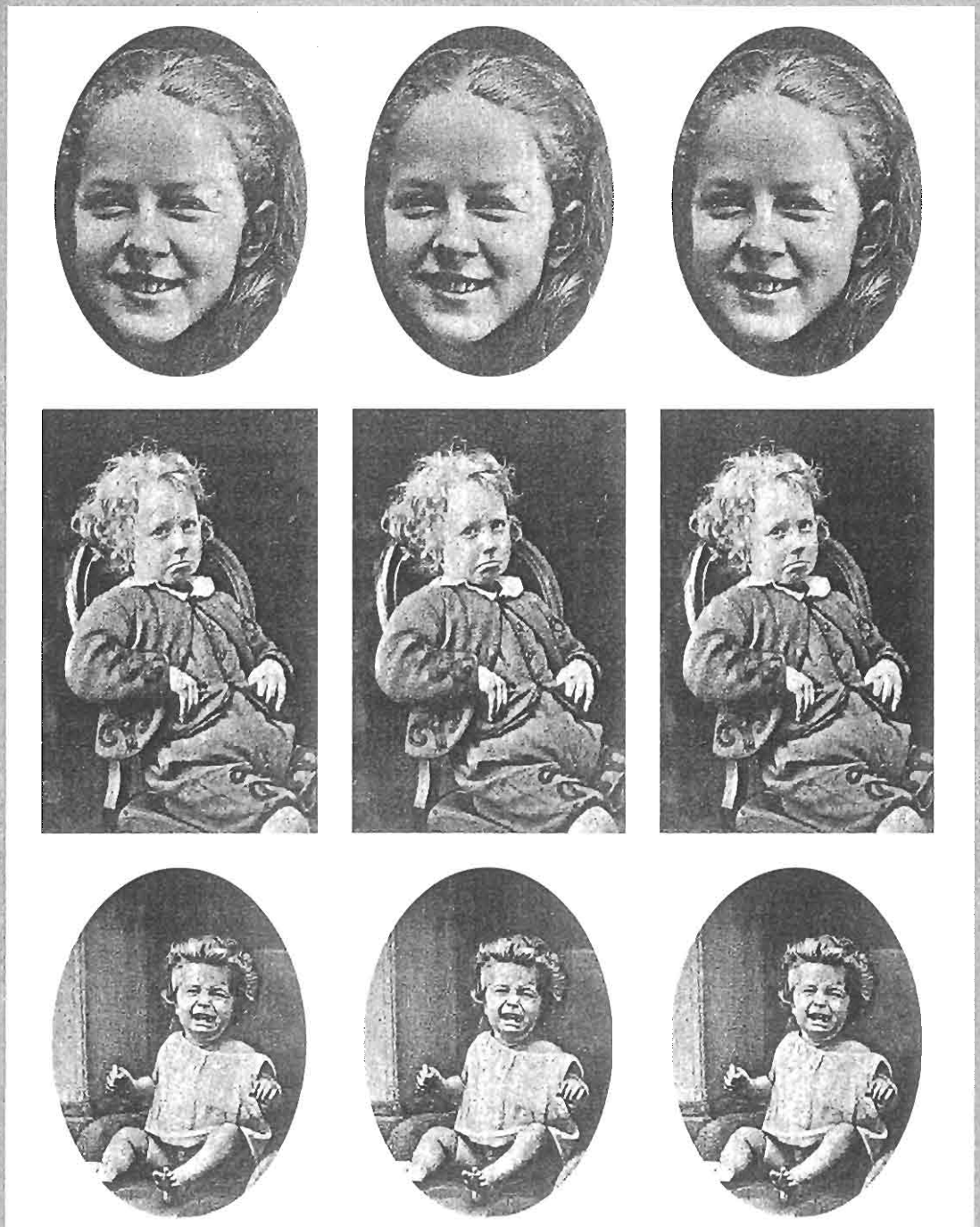
Hoover JE, Strick PL. 1993. Multiple output channels in the basal ganglia. Science 259:819–821.

Kordower JH, et al. 1995. Neuropathological evidence of graft survival and striatal reinnervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient with Parkinson's disease. N Engl J Med 332:1118–1124.

Marsden CD, Obeso JA. 1994. The functions of the basal ganglia and the paradox of sterotaxic surgery in Parkinson's disease. Brain 117:877–897.

Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C. 1981. *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas.* 2nd ed. Berlin: Springer.

Parte VII



Parte VII

Capitolo 44	**Il tronco dell'encefalo, il comportamento riflesso e i nervi cranici**
Capitolo 45	**Modulazione troncoencefalica delle sensazioni, dei movimenti e dello stato di coscienza**
Capitolo 46	**Gli accessi epilettici e l'epilessia**
Capitolo 47	**Sonno e sogni**
Capitolo 48	**Disturbi del sonno e della veglia**
Capitolo 49	**Il sistema nervoso autonomo e l'ipotalamo**
Capitolo 50	**Stati emozionali e sentimenti**
Capitolo 51	**Stati emozionali e stati di assuefazione**

PAGINA PRECEDENTE

Espressione facciale delle emozioni. Osservando i suoi amici ed i loro figli e leggendo i resoconti di esploratori che avevano viaggiato in ogni parte del mondo, Darwin avanzò l'ipotesi che le emozioni abbiano un'espressione universale: il sorriso per esprimere gioia, il muso lungo per esprimere tristezza ed il pianto per esprimere sofferenza. Darwin non solo riteneva che in tutte le società le emozioni vengano espresse allo stesso modo, ma anche che gli animali esprimono le loro emozioni in maniera simile. Infatti scriveva: "Osservare lo sbadiglio di un cane, di un cavallo e di un uomo dà la consapevolezza che tutti gli animali sono composti di un'unica struttura". Alcuni antropologi hanno messo in dubbio che le idee di Darwin sulle emozioni fossero del tutto esatte. Nonostante ciò, è probabile che le espressioni riprodotte in queste fotografie trasmettano gioia, tristezza e sofferenza alla maggior parte di noi lettori. (Riprodotte dal libro di Darwin *The Expression of the Emotions in Man and Animals*, 1872.)

VII Stato di vigilanza, emozioni e comportamento omeostatico

Molti aspetti del comportamento, specialmente quelli dei comportamenti emozionale ed omeostatico, sono inconsci e sono mediati, con meccanismi in larga parte di natura riflessa, da sistemi cerebrali implicati nell'assunzione di cibo e di liquidi, nella regolazione della temperatura corporea e nell'attività sessuale.

Perciò noi proviamo emozioni non solo coscientemente ma anche in maniera inconscia. Gli elementi cognitivi delle emozioni sono mediati da vie che mettono in connessione l'amigdala con la corteccia cerebrale. Le risposte inconsce del sistema nervoso autonomo, del sistema endocrino e del sistema scheletromotorio dipendono da strutture sottocorticali del sistema nervoso, e segnatamente da connessioni fra i nuclei dell'amigdala, l'ipotalamo ed il tronco dell'encefalo. Queste risposte inconsce preparano il corpo all'azione e sono un mezzo per comunicare gli stati emozionali ad altre persone. Un problema fondamentale della neurobiologia delle emozioni è se le risposte somatiche precedano la conoscenza consapevole di uno stato emozionale o se invece promanino da una "idea emozionale" che è in larga misura frutto di un processo cognitivo.

Cominceremo l'esame di questi sistemi dal tronco dell'encefalo. La rilevanza clinica di questa piccola regione del sistema nervoso centrale, che è situata fra il midollo spinale e il diencefalo, è sproporzionata rispetto alle sue dimensioni. Le lesioni del tronco dell'encefalo possono alterare profondamente i processi motori e sensoriali in quanto esso viene attraversato da tutte le vie ascendenti che ritrasmettono informazioni sensoriali dalla superficie del corpo alla corteccia cerebrale e da tutte le vie discendenti che trasmettono comandi motori dalla corteccia cerebrale al midollo spinale. Le lesioni del tronco dell'encefalo provocano anche alterazioni della coscienza in quanto esso contiene il locus coeruleus, che è un centro che viene considerato di importanza cruciale per l'attenzione e, di conseguenza, per le funzioni cognitive. Infatti, oltre la metà dei neuroni noradrenergici cerebrali si trovano in questo piccolo nucleo. Infine, il tronco dell'encefalo contiene neuroni che controllano la respirazione e la frequenza cardiaca nonché gruppi nucleari da cui prende origine la maggior parte dei nervi cranici che innervano il capo ed il collo.

Una delle funzioni del sistema nervoso è quella di mantenere stabile l'ambiente interno. I processi omeostatici del sistema nervoso hanno attratto l'interesse di alcuni dei fondatori della fisiologia moderna, quali Claude Bernard, Walter B. Cannon e Walter Hess. I neuroni che controllano l'ambiente interno si trovano all'interno dell'ipotalamo, che è una piccola area del diencefalo che costituisce meno del 10% del volume totale del cervello. L'ipotalamo, insieme alle strutture del tronco dell'encefalo e del sistema limbico cui è strettamente connesso, agisce direttamente sull'ambiente interno controllando il sistema endocrino ed il sistema nervoso autonomo. Agisce anche in maniera indiretta controllando gli stati emozionali e motivazionali. Oltre a regolare particolari comportamenti motivati, l'ipotalamo, in associazione con

il tronco dell'encefalo disposto caudalmente e la corteccia cerebrale disposta rostralmente, assicura il mantenimento di stati variabili di vigilanza, che possono andare dall'eccitamento e da uno stato di all'erta alla sonnolenza e allo stupore.

Sei sistemi nervosi del tronco dell'encefalo modulano i sistemi sensoriali, i sistemi motori ed il sistema di vigilanza. In questo contesto sono particolarmente importanti le vie dopaminergiche che mettono in connessione il tronco dell'encefalo con il sistema limbico e la corteccia cerebrale in quanto sono implicate nei meccanismi di rinforzo del comportamento e perciò contribuiscono allo stato motivazionale. Si ritiene che le sostanze che inducono assuefazione, quali la nicotina, l'alcool, gli oppioidi e la cocaina, esercitino le loro azioni utilizzando le stesse vie nervose che rinforzano in maniera positiva i comportamenti essenziali per la sopravvivenza.

44 Il tronco dell'encefalo, il comportamento riflesso e i nervi cranici

- **I nervi cranici sono funzionalmente omologhi ai nervi spinali**
  - I nervi cranici lasciano il cranio in gruppi e perciò le lesioni possono interessarne contemporaneamente più di uno
  - I nervi cranici mediano le funzioni sensitive e motorie della faccia e del capo ed alcune funzioni vegetative del corpo
- **I nuclei dei nervi cranici presentano la stessa organizzazione di base delle formazioni sensitive e motorie del midollo spinale**
  - I nuclei sensitivi
  - I nuclei motori
  - L'organizzazione del tronco dell'encefalo differisce da quella del midollo spinale per due importanti aspetti
- **Aggregati di neuroni della formazione reticolare del tronco dell'encefalo coordinano riflessi e comportamenti semplici mediati dai nervi cranici**
- **Una visione d'insieme**

Nei vertebrati primitivi, come i rettili, gli anfibi ed i pesci, il proencefalo costituisce solo una piccola parte del cervello ed è implicato principalmente nell'elaborazione delle informazioni olfattive e nell'integrazione delle funzioni vegetative ed endocrine con i comportamenti di base necessari per la sopravvivenza: l'assunzione di cibo e di liquidi, la riproduzione sessuale, il sonno e le risposte a condizioni di emergenza. Questi comportamenti di base vengono organizzati a livello del tronco dell'encefalo e sono costituiti da risposte motorie stereotipate relativamente semplici. L'assunzione di cibo, per esempio, richiede la coordinazione della masticazione, del leccamento e della deglutizione, che sono tutte risposte motorie controllate da aggregati di neuroni del tronco dell'encefalo.

Anche se siamo abituati a pensare che il comportamento dell'Uomo prenda origine principalmente a livello del proencefalo, molte risposte comportamentali complesse, come l'assunzione di cibo, sono costituite da risposte motorie stereotipate relativamente semplici controllate dal tronco dell'encefalo. Questa caratteristica dell'organizzazione del comportamento dell'Uomo viene confermata in modo particolarmente impressionante dall'osservazione di quei rari casi di neonati che nascono senza il proencefalo (idroencefalo). Risulta estremamente difficile distinguere i neonati idroencefalici dai neonati normali, in quanto anch'essi sono in grado di piangere, sorridere, poppare, muovere gli occhi, la faccia, le braccia e le gambe. Com'è documentato da questi casi patologici, il tronco dell'encefalo è in grado di organizzare praticamente tutto il repertorio comportamentale del neonato.

In questo capitolo e nel successivo prenderemo in esame il ruolo del tronco dell'encefalo nel comportamento. In questo capitolo prenderemo in considerazione i nervi cranici e le formazioni del tronco dell'encefalo da cui si originano, nonché gli aggregati di neuroni del tronco dell'encefalo che formano i circuiti locali responsabili di comportamenti semplici che interessano la faccia ed il capo. Nel capitolo successivo vedremo in che modo operi il tronco dell'encefalo, per il tramite di vie lunghe ascendenti e discendenti destinate rispettivamente al proencefalo ed al midollo spinale, per modulare il comportamento organizzato da altre regioni del sistema nervoso.

Il tronco dell'encefalo e le componenti motoria e sensitiva del midollo spinale hanno un'organizzazione strutturale simile. Tuttavia, la parte del tronco dell'encefalo che è in rapporto con i nervi cranici è più complessa della parte corrispondente del midollo spinale in rapporto con i nervi spinali in quanto i nervi cranici governano sistemi regolatori più complessi. La regione centrale del tronco dell'encefalo, la *formazione reticolare*, è omologa alla sostanza grigia della parte intermedia del midollo spinale e, al pari di questa, ha un'organizzazione più complessa. Ciò nonostante, al pari del midollo spinale, la formazione reticolare del tronco dell'encefalo contiene anche aggregati di interneuroni che formano circuiti locali in grado di generare particolari attività motorie e di coordinare gruppi di riflessi e di comportamenti stereotipati semplici.

 ISBN 88-408-1256-3

Tabella 44.1 Funzioni dei nervi cranici

Nervo cranico	Tipo di nervo	Funzioni
(I) Olfattivo	Sensitivo	Olfatto
(II) Ottico	Sensitivo	Vista
(III) Oculomotore elevatore	Di moto	Movimenti oculari: innerva tutti i muscoli estrinseci dell'occhio ad eccezione dell'obliquo superiore e del retto laterale (v. IV e VI N.); innerva anche il muscolo striato elevatore delle palpebre; media la costrizione della pupilla e l'accomodazione del cristallino nella visione da vicino
(IV) Trocleare	Di moto	Movimenti oculari: innerva il muscolo obliquo superiore
(V) Trigemino	Misto	Sensitivo: media le sensazioni cutanee e propriocettive della cute, dei muscoli e delle articolazioni della faccia e della bocca e l'innervazione sensitiva dei denti e della mandibola Di moto: innerva i muscoli masticatori, nonché il tensore del timpano, il tensore del velo palatino, il miloioideo ed il ventre anteriore del digastrico
(VI) Abducente	Di moto	Movimenti oculari: innerva il muscolo retto laterale
(VII) Facciale	Misto	Sensitivo: media la sensibilità cutanea del canale uditivo interno e la sensibilità gustativa dei due terzi anteriori della lingua Di moto: innerva i muscoli mimici facciali, nonché i muscoli stiloioideo, stapedio e il ventre posteriore del digastrico Vegetativo: innerva tutte le ghiandole salivari ad eccezione della parotide, nonché le ghiandole lacrimali e i vasi cerebrali
(VIII) Vestibolococleare	Sensitivo	Udito e senso del movimento (accelerazione angolare e lineare)
(IX) Glossofaringeo	Misto	Sensitivo: media la sensibilità gustativa del terzo posteriore della lingua e la sensibilità della parte posteriore del palato e delle fosse tonsillari ed innerva il seno carotideo Di moto: innerva il muscolo stiloioideo Vegetativo: innerva la ghiandola parotide
(X) Vago	Misto	Sensitivo: media la sensibilità della parte posteriore della faringe, la sensibilità viscerale della faringe, della laringe e degli organi del torace e dell'addome; la sensibilità gustativa della parte posteriore della lingua e della cavità orale Di moto: innerva i muscoli striati della laringe e della faringe Vegetativo: innerva le fibre muscolari lisce e le ghiandole dei sistemi gastrointestinale, polmonare, cardiovascolare a livello del collo, del torace e dell'addome
(XI) Accessorio spinale	Di moto	Innerva i muscoli trapezio e sternocleidomastoideo
(XII) Ipoglosso	Di moto	Innerva i muscoli intrinseci della lingua

I nervi cranici sono funzionalmente omologhi ai nervi spinali

Poiché i nervi spinali finiscono a livello della seconda vertebra cervicale, sono i nervi cranici che forniscono l'innervazione sensitiva somatica e viscerale e quella motoria del capo. Il IX ed il X nervo cranico forniscono anche l'innervazione sensitiva viscerale e quella motoria del collo, del torace e della maggior parte degli organi addominali ad eccezione di quelli della pelvi. A differenza dei nervi spinali, che mediano tutte le funzioni sensitive e motorie dei singoli segmenti corporei, ogni nervo cranico è implicato in una specifica funzione o gruppi di funzioni e può distribuirsi ad un territorio di maggiori dimensioni (Tabella 44.1). La valutazione dello stato funzionale dei nervi cranici costituisce un'importante componente dell'esame neurologico in quanto l'accertamento delle alterazioni delle funzioni mediate dai nervi cranici può fornire importanti indicazioni sulla sede delle formazioni del sistema nervoso centrale interessate da lesioni o processi patologici. Pertanto, è importante conoscere le origini dei nervi cranici, il loro decorso intracranico e la sede a livello della quale fuoriescono dal cranio.

Tradizionalmente i nervi cranici vengono indicati con i numeri romani che, seguendo una sequenza rostro-caudale, vanno dal I al XII. Ogni nervo cranico fuoriesce dal tronco dell'encefalo a livello di una particolare sede (Figure 44.1 e 44.2). La maggior parte fuoriesce dalla superficie ventrale del tronco dell'encefalo seguendo la stessa sequenza specificata dalla loro numerazione. Fa eccezione il nervo trocleare (IV), che fuoriesce dal mesencefalo a livello della sua superficie dorsale, subito dietro

Esame clinico	Alterazioni funzionali tipiche	Nervo cranico
Sostanze odorose diverse applicate ad ogni narice	Perdita della sensibilità olfattiva (anosmia)	I
Acuità visiva, mappatura del campo visivo	Perdita della visione (anopsia)	II
Reazione alla luce, movimenti oculari mediali e verticali, movimenti delle palpebre	Visione doppia (diplopia); midriasi; dilatazione asimmetrica delle pupille; abbassamento della palpebra (ptosi); deviazione dell'occhio verso l'esterno	III
Movimenti oculari verso il basso e verso l'interno	Diplopia	IV
Stimoli tattili lievi mediante un batuffolo di cotone; stimoli dolorifici mediante puntura di spillo; stimoli termici caldi e freddi; riflesso corneale mediante toccamento della cornea; riflesso mandibolare mediante percussione del mento; movimenti della mandibola	Diminuzione della sensibilità della faccia e suo intorpidimento; attacchi di breve durata di intenso dolore (nevralgia del trigemino); paresi ed atrofia dei muscoli masticatori; masticazione asimmetrica	V
Movimenti laterali degli occhi	Diplopia; deviazione dell'occhio verso l'interno	VI
Movimenti della faccia ed espressioni mimiche facciali; esame della sensibilità gustativa	Paralisi facciale; perdita della sensibilità gustativa dei due terzi anteriori della lingua	VII
Esame dell'udito mediante audiogramma; stimolazione mediante rotazione del paziente ed irrigazione dell'orecchio con acqua calda e fredda (test calorico)	Sordità; sensazioni di rumore nell'orecchio (tinnito); alterazioni dell'equilibrio, senso di disorientamento spaziale	VIII
Esame della sensibilità gustativa della lingua per le sostanze dolci, amare ed acide; esame del riflesso faringeo mediante toccamento delle pareti della faringe	Spasmi dolorosi della parte posteriore della faringe, associati a volte a diminuzione brusca della pressione arteriosa	IX
Osservazione del palato durante la fonazione; riflesso palatale per toccamento del palato	Raucedine, difficoltà nella deglutizione e perdita del riflesso faringeo	X
Movimenti, forza e massa dei muscoli del collo e della spalla	Atrofia del collo con riduzione della capacità di ruotare il collo; incapacità di alzare la spalla	XI
Movimenti della lingua, tremore, atrofia o raggrinzimento della lingua	Atrofia della lingua con deviazione dal lato della lesione nei movimenti di protrusione	XII

il collicolo inferiore, e segue la superficie laterale del tronco dell'encefalo prima di congiungersi con gli altri nervi cranici implicati nel controllo dei movimenti oculari. Il nervo abducente (VI) è il nervo cranico che ha il decorso intracranico più lungo. Di conseguenza, quando aumenta la pressione intracranica, è spesso il primo nervo cranico che va incontro ad alterazioni patologiche, con conseguente incapacità dell'occhio ipsilaterale ad eseguire movimenti di abduzione. Ogni nervo cranico che ha funzioni sensitive (V, VII, IX e X) possiede gangli sensitivi che hanno caratteristiche funzionali simili a quelle dei gangli delle radici dorsali e che sono disposti lungo il decorso del nervo, a livello del suo punto di ingresso all'interno del cranio o subito dopo.

Il nervo olfattivo (I), che è in rapporto con il proencefalo, ed il nervo ottico (II), che è in rapporto con il diencefalo, sono stati descritti in dettaglio nei Capitoli 32 (che tratta dell'olfatto) e 26 (che si occupa della visione). Il nervo accessorio spinale (XI) può essere considerato anatomicamente un nervo cranico, ma in realtà è un nervo spinale, in quanto si origina dalle piccole radici motorie della parte superiore del midollo spinale cervicale che innervano i muscoli trapezio e sternocleidomastoideo del collo.

I nervi cranici lasciano il cranio in gruppi e perciò le lesioni possono interessarne contemporaneamente più di uno

Quando si valutano le alterazioni funzionali dei nervi cranici è importante stabilire se il processo patologico è localizzato all'interno del cervello o lungo il decorso del

 ISBN 88-408-1256-3

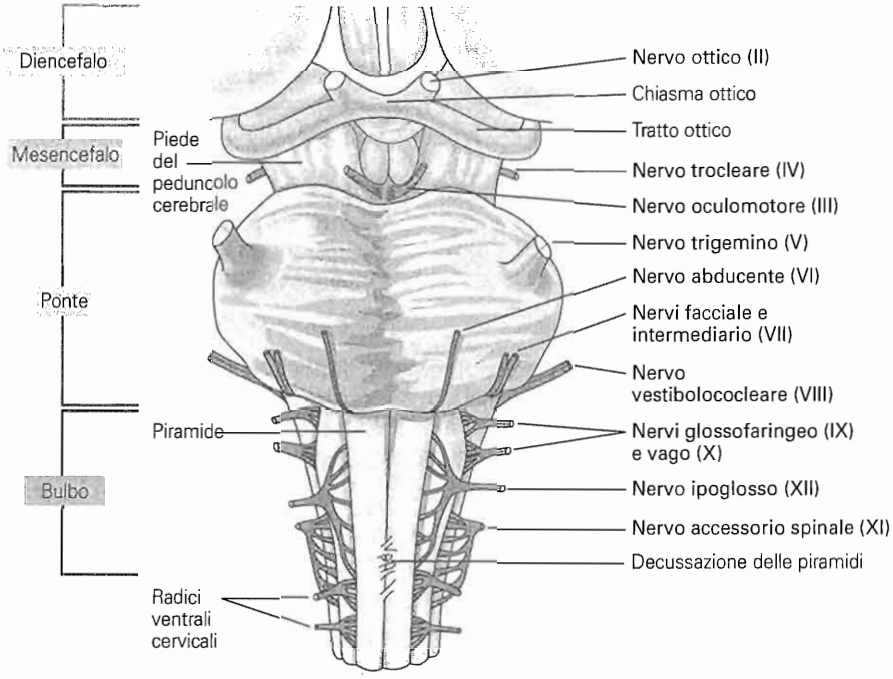


Figura 44.1 Origine dei nervi cranici da una veduta della superficie ventrale del tronco dell'encefalo. Il nervo olfattivo (I) non è stato riportato perché termina nel bulbo olfattivo a livello degli emisferi cerebrali.

nervo. È più agevole operare questa distinzione qualora si tenga conto che i nervi cranici fuoriescono dal cranio in gruppi attraverso particolari forami e perciò, quando le lesioni avvengono a questi livelli, le alterazioni funzionali che si osservano presentano associazioni caratteristiche.

I nervi cranici implicati nella sensibilità dell'orbita e nei movimenti oculari (III, IV VI e ramo oftalmico del nervo trigemino, V_1) si raggruppano fra di loro a livello del *seno cavernoso*, lungo i margini laterali della sella turcica, e poi fuoriescono dal cranio passando per la *fessura orbitale superiore*, che si trova in vicinanza del forame ottico, attraverso il quale fuoriesce il nervo ottico (Figura 44.3). I tumori di questa regione, come quelli che si originano dalla ghiandola pituitaria, spesso segnalano la loro presenza determinando una compressione di questi nervi o dell'adiacente chiasma ottico.

I nervi cranici che fuoriescono dal tronco dell'encefalo a livello dell'angolo ponto-cerebellare sono il VII e VIII (Figura 44.4). Un tumore che si osserva frequentemente e che interessa l'angolo ponto-cerebellare è il "neurinoma dell'acustico", la cui denominazione è in realtà errata in quanto si sviluppa da cellule di Schwann della componente vestibolare dell'VIII nervo. Se il tumore è di grandi dimensioni, può compromettere non solo il VII e l'VIII nervo, ma anche il V, in prossimità del suo punto di emergenza dal peduncolo cerebellare medio, nonché il cervelletto o i suoi peduncoli ipsilaterali, provocando alterazioni dei movimenti.

I *nervi cranici inferiori* (IX, X e XI) possono essere compressi da tumori a livello del *forame giugulare*, attraverso il quale fuoriescono dal cranio (Figura 44.4B). Il XII nervo, che fuoriesce dal cranio attraverso il forame omonimo (ipoglosso), non viene normalmente interessato da tumori, a meno che non siano di grandi dimensioni. Se l'XI nervo non viene interessato, generalmente il processo patologico è intraparenchimale piuttosto che in prossimità del forame.

I nervi cranici mediano le funzioni sensitive e motorie della faccia e del capo ed alcune funzioni vegetative del corpo

I *nervi oculomotori*, e cioè l'oculomotore (III), il trocleare (IV) e l'abducente (VI), controllano i movimenti degli occhi. Il nervo abducente è quello che esercita l'azione più semplice: fa contrarre il muscolo retto laterale e fa deviare lateralmente il globo oculare. Anche il nervo trocleare innerva un unico muscolo, l'obliquo superiore, ma la sua azione provoca, a seconda della posizione dell'occhio, sia il suo abbassamento che la sua rotazione verso l'interno. Il nervo oculomotore innerva tutti gli altri muscoli dell'orbita, compreso l'elevatore delle palpebre. Esso contiene anche la componente parasimpatica responsabile della costrizione della pupilla in risposta a stimoli fotici e dell'accomodazione del cristallino nella visione da vicino. Il sistema oculomotore è stato esaminato in dettaglio nel Capitolo 39.

Il *nervo trigemino* (V) è un nervo misto (in quanto contiene sia una componente sensitiva che una componente motoria) che fuoriesce dal tronco dell'encefalo attraverso due radici. La *radice motoria* innerva i muscoli masticatori (massetere, temporale e pterigoidei) ed alcuni muscoli del palato (tensore del velo palatino), dell'orecchio interno (tensore del timpano) e della parte superiore del collo (ventre anteriore del muscolo digastrico). La *radice sensitiva* contiene il ganglio del trigemino, situato a livello del pavimento del cranio in corrispondenza della fossa cranica media, in prossimità della sella turcica. Da questo ganglio emergono tre rami. Il *ramo oftalmico* (V_1) fuoriesce

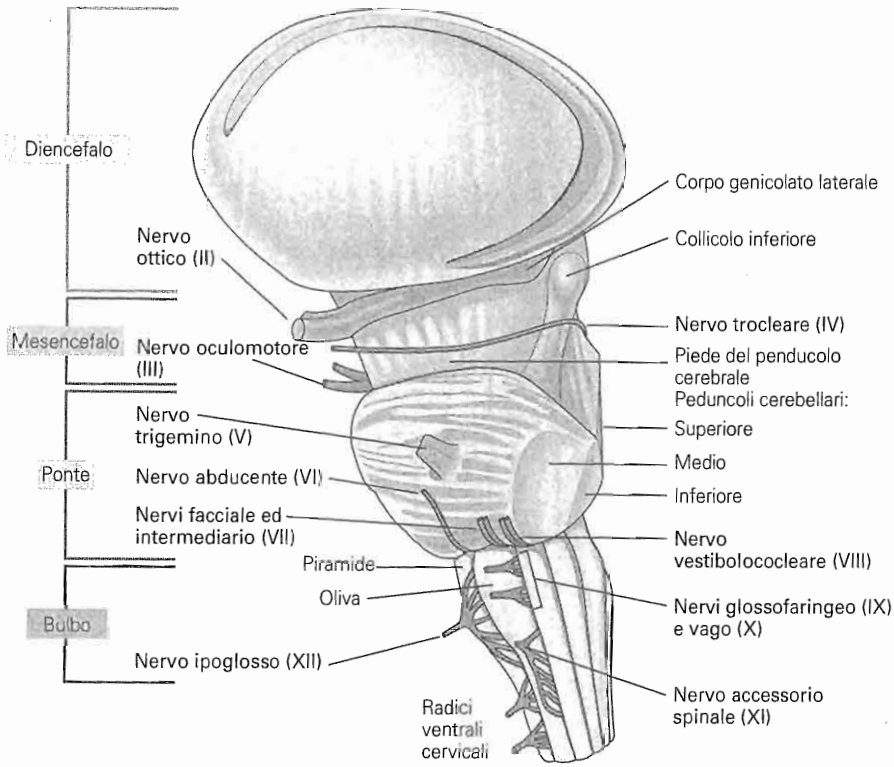


Figura 44.2 Veduta laterale del tronco dell'encefalo che mette in evidenza la sede dei nervi cranici. In questa veduta sono particolarmente evidenti il punto di emergenza del nervo trocleare (IV) in corrispondenza della superficie dorsale del mesencefalo e i punti di emergenza dei nervi facciale (VII) e vestibolococleare (VIII) in corrispondenza dell'angolo ponto-cerebellare.

dal cranio con i nervi oculomotori attraverso la fessura orbitale superiore ed innerva le strutture dell'orbita, il naso e la fronte e la parte posteriore dello scalpo fino al vertice del cranio (Figura 44.5). Alcune fibre del ramo oftalmico innervano anche le meningi ed i vasi sanguigni delle fosse craniche anteriore e media. Il *ramo mascellare* (V_2) passa attraverso il forame rotondo dello sfenoide ed innerva la cute sovrastante le guance e la parte superiore della cavità orale. Il *ramo mandibolare* (V_3) fuoriesce dal cranio insieme con il ramo motorio del trigemino attraverso il forame ovale dello sfenoide ed innerva la cute sovrastante la mandibola, l'area cutanea disposta rostralmente all'orecchio e la parte inferiore della cavità orale, compresa la lingua.

I pazienti con lesione completa del trigemino presentano deficit sensitivi a carico non solo di tutta la faccia ma anche del cavo orale. I pazienti che lamentano disturbi psicosomatici raramente conoscono la distribuzione del nervo trigemino e perciò l'esame della sensibilità orale è molto importante per stabilire se si tratta di una lesione di questo nervo. Le paresi motorie di origine trigeminale, se sono unilaterali, non provocano deficit della chiusura della mandibola in quanto i muscoli masticatori di un solo lato sono sufficienti per poter produrre un'efficace chiusura della mandibola. Ciò nonostante, quando la bocca è aperta la mandibola tende a deviare verso il lato della lesione. Questo sintomo, che a prima vista può sembrare inconsueto, compare perché il muscolo pterigoideo interno del lato contralaterale alla lesione esercita un'azione così efficace quando non è contrastato dal muscolo omonimo dell'altro lato, da determinare la deviazione della mandibola verso il lato paretico.

Il *nervo facciale* (VII) è anch'esso un nervo misto. Il *ramo motorio* innerva i muscoli mimici facciali, nonché il muscolo stapedio dell'orecchio interno, lo stiloioideo ed il ventre posteriore del digastrico nella parte superiore del collo. Il suo *ramo sensitivo* spesso ha un decorso distinto dall'altro ramo e viene denominato nervo intermediario. Il ganglio sensitivo annesso al nervo facciale è il ganglio genicolato situato in corrispondenza dell'orecchio medio. Dopo il ganglio genicolato le fibre sensitive hanno un decorso diverso da quello del ramo motorio. Alcune fibre innervano il meato uditivo esterno, mentre altre formano il nervo della corda del timpano, che si unisce al nervo linguale ed innerva i recettori gustativi dei due terzi anteriori della lingua. La *componente vegetativa* del nervo facciale è costituita da fibre parasimpatiche che innervano le ghiandole lacrimali e salivari (ad eccezione della parotide) ed i vasi cerebrali.

Il nervo facciale può essere interessato isolatamente nella *paralisi di Bell*, che è una complicazione che si osserva comunemente in alcune infezioni virali. Se si verifica un'infezione da herpes zoster del ganglio genicolato, possono formarsi piccole vesciche a livello del meato uditivo esterno, che è innervato dai neuroni del ganglio genicolato. In questo caso si può avere anche la perdita della sensibilità gustativa dei due terzi anteriori della lingua dello stesso lato. Inizialmente i pazienti avvertono principalmente un senso di trazione della faccia verso il lato contralaterale alla lesione a causa della paresi ipsilaterale. Successivamente la paresi interessa tutta la metà ipsilaterale della faccia e la cornea si disidrata perché gli occhi non si chiudono quando i pazienti cercano di ammiccare. Questi pazienti riferiscono a volte di avvertire come più

 ISBN 88-408-1256-3

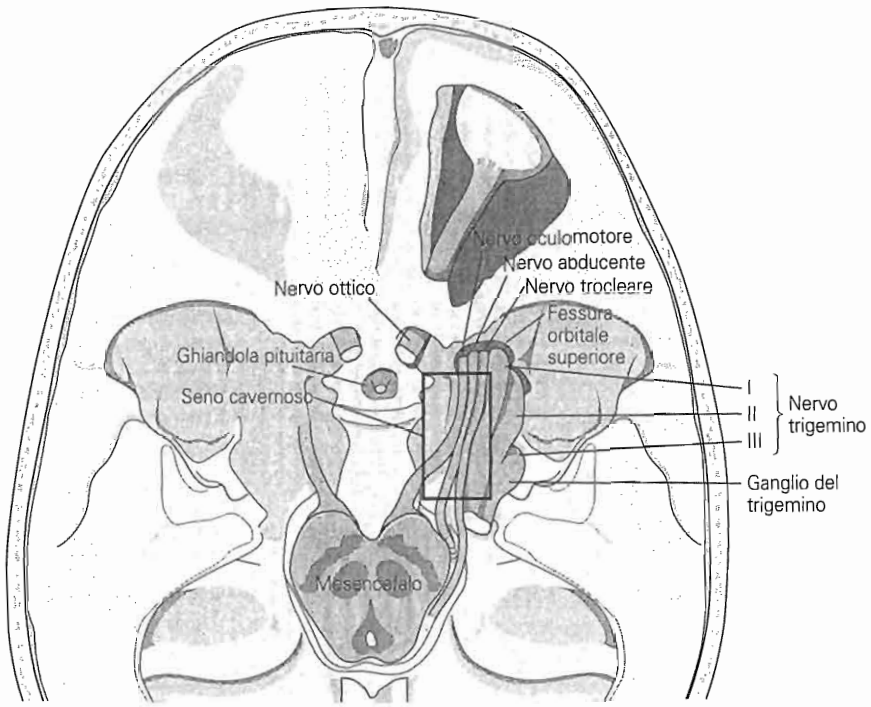


Figura 44.3 I nervi cranici in rapporto con l'occhio fuoriescono dal cranio attraverso la fessura orbitale superiore. Questi nervi possono essere danneggiati da qualsiasi massa che si espande nel seno cavernoso, come un tumore della ghiandola pituitaria o un aneurisma dell'arteria carotide interna.

rimbombanti i suoni che provengono dall'orecchio interessato dall'affezione, a livello del quale il muscolo stapedio non è più in grado di mettere in tensione gli ossicini.

Il *nervo vestibolococleare* (VIII) contiene due fasci distinti di fibre sensitive. Le fibre provenienti dal ganglio vestibolare ritrasmettono informazioni sensitive relative ad accelerazioni lineari ed angolari dei canali semicircolari, dell'utricolo e del sacculo dell'orecchio interno. Le fibre uditive provenienti dal ganglio cocleare ritrasmettono invece informazioni uditive provenienti dalla coclea. Lungo la componente vestibolare dell'VIII nervo, nel suo decorso all'interno del meato uditivo interno, si può formare uno schwannoma vestibolare, che è uno dei più comuni tumori intracranici. In questi casi si può avere solo perdita dell'udito, in quanto il cervello è in grado di compensare la perdita graduale delle informazioni vestibolari.

I *nervi glossofaringeo* (IX) e *vago* (X) sono nervi misti, anche se prevalentemente vegetativi (autonomi). Questi nervi, che dal punto di vista funzionale sono strettamente correlati fra di loro, ritrasmettono informazioni sensitive dalla faringe e dalle vie aeree superiori, nonché informazioni gustative dal terzo posteriore della lingua e della cavità orale. Il glossofaringeo ritrasmette informazioni viscerali provenienti dal collo (per esempio, informazioni sulla crasi sanguigna e sulla pressione sanguigna dai barocettori e dai glomi carotidei), mentre il vago ritrasmette informazioni viscerali dai rimanenti organi respiratori, cardiovascolari e gastrointestinali (fino al colon trasverso). Entrambi i nervi contengono fibre effettrici parasimpatiche; il nervo glossofaringeo assicura il controllo parasimpatico della ghiandola parotide, mentre il vago innerva i rimanenti organi interni del collo, del torace e dell'addome. Il glossofaringeo innerva solo un muscolo del palato, lo stilofaringeo, che innalza e dilata la faringe, mentre gli altri muscoli della laringe e della faringe sono controllati dal vago.

Poiché molte funzioni del IX e del X nervo sono bilaterali, le lesioni unilaterali possono provocare modesti deficit. I pazienti con lesione unilaterale del X nervo sono rauchi per la paralisi delle corde vocali di un lato e possono avere difficoltà nella deglutizione. All'esame dell'orofaringe si rileva paresi e intorpidimento unilaterale del palato.

Il *nervo accessorio spinale* (XI) è un nervo puramente motore, che si origina da motoneuroni della parte più craniale del midollo spinale cervicale e innerva i muscoli trapezio e sternocleidomastoideo. Lo sternocleidomastoideo è l'unico muscolo la cui azione è diretta verso il lato contralaterale (fa ruotare il capo verso il lato opposto). Perciò le lesioni dell'XI nervo di destra provocano deficit nei movimenti del capo verso sinistra. Al contrario, le lesioni corticali di sinistra, che determinano paresi dei muscoli di tutto il lato destro del corpo, compromettono il muscolo sternocleidomastoideo *sinistro* (perché in generale la corteccia cerebrale di sinistra controlla i movimenti diretti verso la destra). Lo sternocleidomastoideo è l'unico muscolo con un controllo corticale predominantemente ipsilaterale.

Il *nervo ipoglosso* (XII) è anch'esso un nervo puramente motore ed innerva i muscoli della lingua. Quando questo nervo viene leso, per esempio nel corso di un intervento chirurgico per un tumore del capo e del collo, la lingua diventa atrofica dal lato della lesione. Si osservano scosse di fascicoli di fibre muscolari (*fascicolazioni*), che possono essere chiaramente visibili attraverso la sottile mucosa linguale.

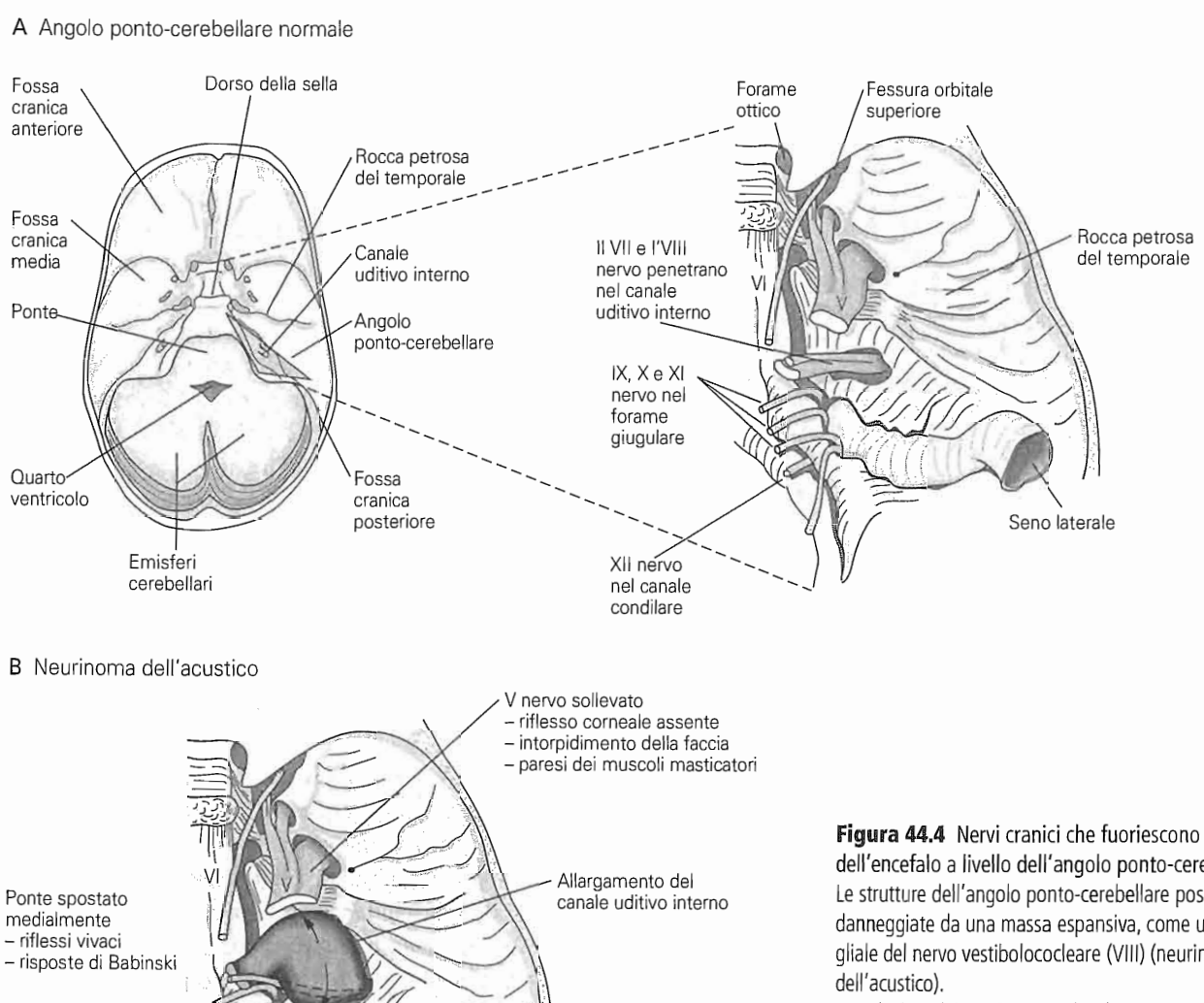


Figura 44.4 Nervi cranici che fuoriescono dal tronco dell'encefalo a livello dell'angolo ponto-cerebellare. Le strutture dell'angolo ponto-cerebellare possono essere danneggiate da una massa espansiva, come un tumore gliale del nervo vestibolococleare (VIII) (neurinoma dell'acustico).
A. Relazioni dei nervi cranici che decorrono a livello dell'angolo ponto-cerebellare con il forame giugulare illustrate da una veduta della superficie interna del cranio dopo che sono stati asportati il tronco dell'encefalo ed il cervelletto.
B. Effetti dell'espansione di un neurinoma dell'acustico sulle strutture adiacenti dell'angolo ponto-cerebellare. (Modificata, da Patten, 1977.)

I nuclei dei nervi cranici presentano la stessa organizzazione di base delle formazioni sensitive e motorie del midollo spinale

Come i nervi cranici sono omologhi dei nervi spinali, anche i nuclei sensitivi e motori del tronco dell'encefalo sono simili a quelli del midollo spinale. Al pari dei neuroni delle lamine sensitive e motorie del midollo spinale, anche i neuroni dei nuclei dei nervi cranici sono organizzati in colonne longitudinali (Figura 44.6). Anche se queste colonne non sono sempre continue lungo l'asse longitudinale del tronco dell'encefalo, i nuclei che svolgono funzioni simili (sensitive o motrici, somatiche o viscerali) tendono ad essere localizzati in posizioni caratteristiche ad ogni livello del tronco dell'encefalo. All'interno dei singoli nuclei dei nervi cranici i neuroni sono organizzati in colonne longitudinali organizzate in modo topografico. Per esempio, i nuclei motori sono costituiti da aggregati di forma allungata di motoneuroni che innervano singoli muscoli. Analogamente, aggregati longitudinali di neuroni dei nuclei sensitivi tendono ad essere disposti in modo tale da formare mappe topografiche della superficie del corpo che innervano. Queste caratteristiche dell'organizzazione dei nuclei dei nervi cranici possono essere apprezzate in modo ottimale alla luce del piano organizzativo di base del midollo spinale.

Nel corso dello sviluppo il tubo neurale viene suddiviso dal *solco limitante*, che è una fessura longitudinale disposta in corrispondenza della parete del canale centrale, in una placca *alare* (dorsale) ed una placca *basale* (ventrale) (Figura 44.7). La placca alare si differenzia nelle strutture sensitive del corno dorsale del midollo spinale e la placca basale nelle strutture motorie del corno ventrale. La sostanza grigia della regione intermedia del midollo spinale contiene interneuroni che coordinano i riflessi spinali e le risposte motorie.

 ISBN 88-408-1256-3

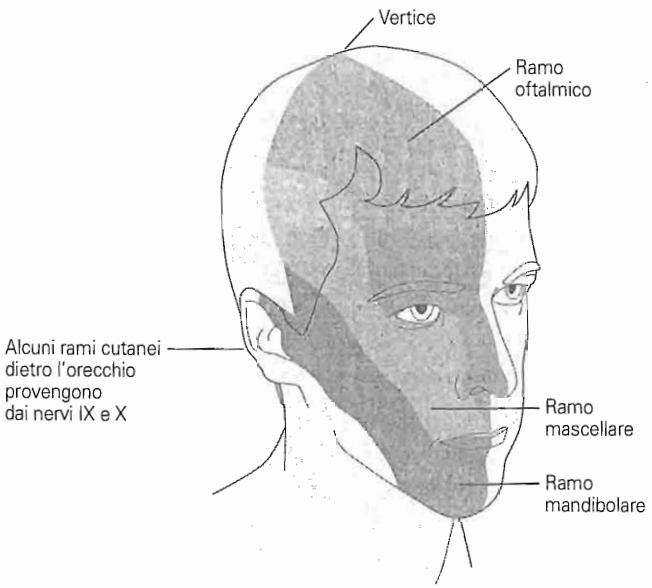


Figura 44.5 Aree di innervazione dei tre rami sensitivi del nervo trigemino (V).

Questo piano organizzativo è presente anche nel tronco dell'encefalo. Per tutta la sua estensione rostrale, lungo la parete del quarto ventricolo e dell'acquedotto cerebrale e fino al diencefalo, il solco limitante costituisce il confine fra i nuclei sensitivi (dorsali) e quelli motori (ventrali). I nuclei somatici e viscerali, sensitivi e motori, vengono suddivisi ulteriormente in nuclei generali, che assolvono funzioni simili a quelle dei nervi spinali, e nuclei speciali, che assolvono funzioni specifiche del capo (come l'udito, l'equilibrio ed il gusto) (Tabella 44.2).

I nuclei sensitivi

Colonna afferente somatica generale

La colonna afferente somatica generale occupa la porzione più laterale della placca alare e comprende i nuclei sensitivi del trigemino. Il *nucleo spinale del trigemino* è essenzialmente la continuazione a livello del bulbo delle lamine superficiali del corno dorsale del midollo spinale (Figura 44.8). La sua superficie esterna è ricoperta da un tratto superficiale di fibre, il tratto spinale del trigemino, che è una continuazione diretta del tratto di Lissauer del midollo spinale (Capitolo 23). Grazie a questa disposizione anatomica, le fibre sensitive trigeminali e cervicali superiori possono ascendere o discendere per parecchi segmenti. Inoltre, le informazioni sensitive ritrasmesse dai nervi spinali e dal trigemino possono congiungersi fra di loro formando una mappa ininterrotta di tutta la superficie corporea.

Il nucleo spinale del trigemino riceve anche fibre sensitive provenienti da altri nervi cranici che mediano la sensibilità di particolari regioni del capo, quali le fibre del nervo facciale che ritrasmettono informazioni sensitive provenienti dal meato uditivo esterno, le fibre del nervo glossofaringeo che ritrasmettono segnali provenienti dalla parte posteriore del palato e dalla fossa tonsillare e le fibre del nervo vago che ritrasmettono informazioni provenienti dalla parete posteriore della faringe. Questo nucleo contiene perciò una mappa di tutta la cavità orale, oltreché della superficie della faccia. È organizzato in modo topografico, con la fronte rappresentata ventralmente e la regione orale dorsalmente. La rappresentazione della lingua è disposta medialmente rispetto a quella della bocca, in direzione della rappresentazione della sensibilità gustativa a livello del nucleo del tratto solitario.

Il *nucleo sensitivo principale del trigemino*, che è disposto a livello medio-pontino, lateralmente al nucleo motore del trigemino, riceve dalla faccia lo stesso tipo di informazioni sensitive che vengono ritrasmesse dal corpo nelle colonne dorsali. Le fibre del nucleo sensitivo principale del trigemino si congiungono con quelle provenienti dai nuclei delle colonne dorsali, che formano il lemnisco mediale, e salgono fino al nucleo posteroventrale mediale del talamo. Un'altra componente del sistema sensitivo trigeminale, situata a livello mesencefalico in corrispondenza della superficie laterale della sostanza grigia periacqueduttale, è il *nucleo mesencefalico del trigemino*, che riceve informazioni propriocettive dai muscoli masticatori. Le cellule di grandi dimensioni di questo nucleo non sono neuroni centrali, ma sono invece cellule gangliari trigeminali migrate all'interno del sistema nervoso centrale. I rami centrali degli assoni di queste cellule unipolari, stabiliscono contatti sinaptici con i motoneuroni del nucleo motore del trigemino, formando così un arco monosinaptico riflesso a feed-back per il controllo dei movimenti della mandibola, che sono di fondamentale importanza per il mantenimento di un preciso controllo dei movimenti necessari per addentare e masticare.

Colonna afferente somatica speciale

La colonna afferente somatica speciale riceve informazioni dai nervi acustico e vestibolare e si sviluppa dalla porzione intermedia della placca alare. I *nuclei cocleari*, che sporgono dal margine laterale del tronco dell'encefalo a livello della giunzione bulbopontina come le orecchie flosce di un cane, ricevono afferenze uditive dal ganglio spirale della coclea. Questi nuclei proiettano, attraverso il ponte, al nucleo dell'oliva superiore e al corpo trapezoide e poi bilateralmente al collicolo inferiore (v. Capitolo 30). I *nuclei vestibolari* hanno un'organizzazione più complessa. Sono costituiti da quattro gruppi cellulari distinti che ritrasmettono informazioni provenienti dal ganglio vestibolare e dirette a diversi nuclei motori ed oculomotori del tronco dell'encefalo, al cervelletto ed al midollo spinale per il mantenimento dell'equilibrio e la coordinazione dei movimenti degli occhi e del capo (v. Capitolo 41).

Colonna afferente viscerale

La colonna afferente viscerale è implicata nella ritrasmissione di informazioni sensitive viscerali speciali

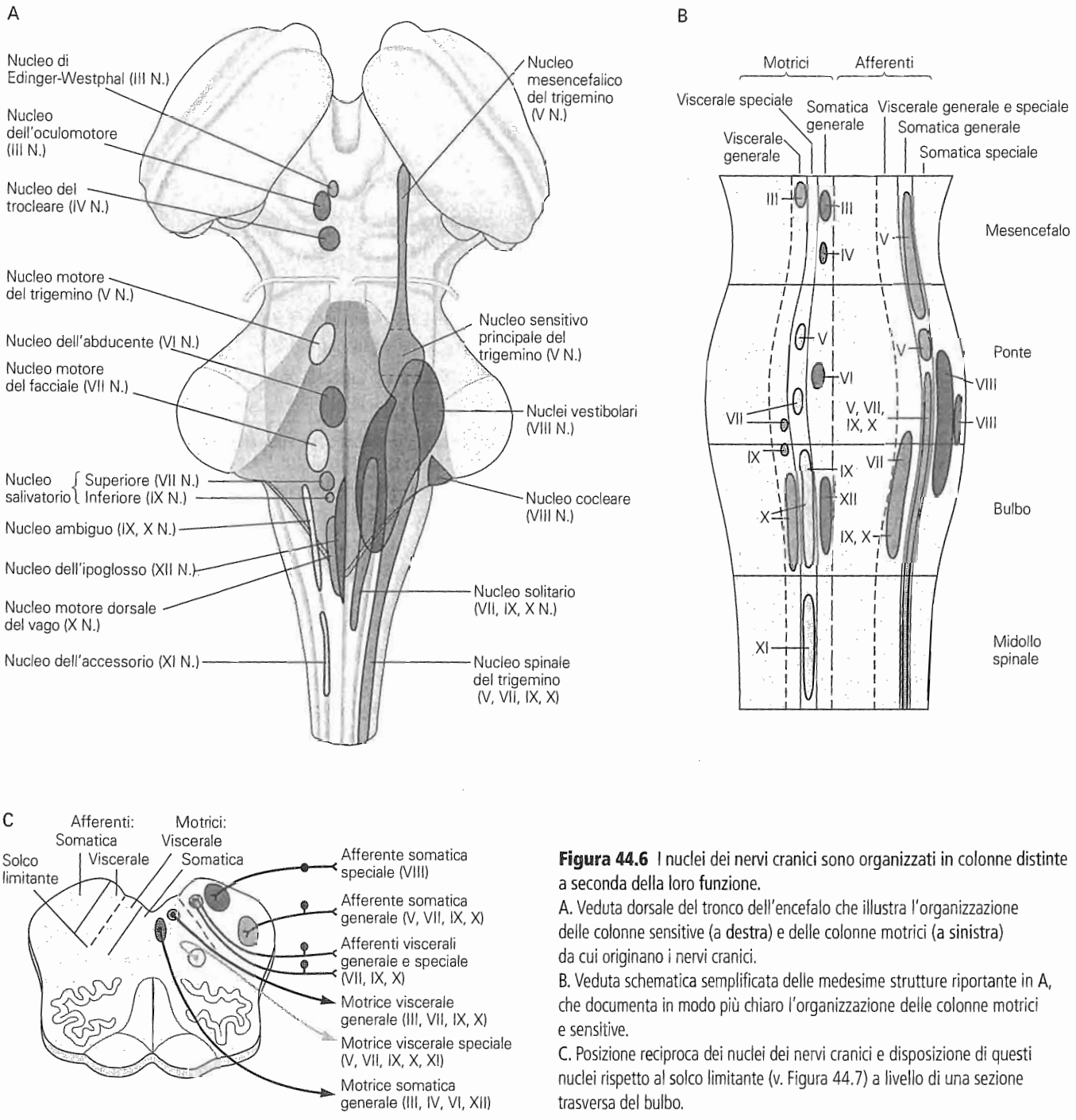


Figura 44.6 I nuclei dei nervi cranici sono organizzati in colonne distinte a seconda della loro funzione.
A. Veduta dorsale del tronco dell'encefalo che illustra l'organizzazione delle colonne sensitive (a destra) e delle colonne motrici (a sinistra) da cui originano i nervi cranici.
B. Veduta schematica semplificata delle medesime strutture riportante in A, che documenta in modo più chiaro l'organizzazione delle colonne motrici e sensitive.
C. Posizione reciproca dei nuclei dei nervi cranici e disposizione di questi nuclei rispetto al solco limitante (v. Figura 44.7) a livello di una sezione trasversa del bulbo.

(gustative) e di informazioni sensitive viscerali generali provenienti dai nervi facciale, glossofaringeo e vago e deriva dal gruppo più mediale dei neuroni della placca alare. Tutte le fibre afferenti a questa colonna terminano a livello di un solo nucleo, il *nucleo del tratto solitario*. Il tratto solitario è analogo al tratto spinale del trigemino e al tratto di Lissauer, in quanto è costituito da fibre afferenti provenienti da diversi nervi cranici che si portano sia in direzione rostrale che in direzione caudale per tutta l'estensione del nucleo. Di conseguenza, le informazioni sensitive viscerali ritrasmesse da nervi diversi interagiscono a livello del nucleo del tratto solitario, generando un'unica mappa della sensibilità viscerale del corpo.

Le fibre afferenti viscerali speciali (gustative) provenienti dai due terzi anteriori della lingua raggiungono il nucleo del tratto solitario decorrendo nel nervo facciale, mentre quelle provenienti dalla parte posteriore della cavità orale raggiungono il nucleo decorrendo nei nervi glossofaringeo e vago. Queste fibre afferenti terminano in modo grossolanamente topografico a livello del terzo anteriore del nucleo. Le fibre afferenti viscerali generali decorrono nei nervi glossofaringeo e vago. Quelle provenienti dalle rimanenti parti del tratto gastrointestinale (fino al colon trasverso) terminano a livello della porzione media del nucleo seguendo un ordine topografico, mentre quelle provenienti dai sistemi cardiovascolare e respiratorio terminano nella porzione posteriore.

 ISBN 88-408-1256-3

Tabella 44.2 Classificazione funzionale delle fibrenici

Classi	Funzioni	Strutture innervate	Nervi cranici
Sensitive			
Somatiche generali	Sensibilità tattile, dolorifica, termica e propriocettiva	Cute, muscoli del capo e del collo, mucosa della bocca e denti	V, VII, IX, X
Somatiche speciali[1]	Udito, equilibrio	Coclea, apparato vestibolare	VIII
Viscerale generale	Sensibilità meccanica e chimica	Faringe, laringe, collo, visceri	V, VII, IX, X
Viscerale speciale	Olfatto, gusto	Bottoni gustativi, epitelio olfattivo	I, VII, IX, X
Motrici			
Somatiche generali	Controllo di muscoli scheletrici (somiti)	Muscoli estrinseci dell'occhio e muscoli della lingua	III, IV, VI, XII
Viscerali generali	Controllo di funzioni viscerali	Ghiandole lacrimali e sudoripare, visceri	III, VII, IX, X
Viscerali speciali	Controllo di muscoli scheletrici (branchiomerici)	Muscoli mimici facciali, masticatori, del collo, della laringe e della faringe	V, VII, IX, X, XI

1. Le fibre del nervo ottico (II) vengono considerate fibre afferenti somatiche, ma non sono state riportate in tabella in quanto non sono fibre afferenti primarie ma assoni di neuroni di terzo ordine delle vie visive.

Il nucleo del tratto solitario proietta direttamente ai neuroni prangliari parasimpatici e ortosimpatici del bulbo e del midollo spinale che mediano vari riflessi vegetativi, oltre che a zone della formazione reticolare che coordinano le risposte vegetative. La maggior parte delle proiezioni ascendenti che ritrasmettono informazioni viscerali al proencefalo vengono convogliate attraverso il nucleo parabrachiale del ponte, anche se alcune di esse raggiungono il proencefalo direttamente dal nucleo del tratto solitario. Nel loro insieme, i due gruppi cellulari inviano informazioni sensitive viscerali all'ipotalamo, al proencefalo basale, all'amigdala, al talamo e alla corteccia cerebrale.

I nuclei motori

La placca basale del tronco dell'encefalo dà origine a tre colonne motrici.

Colonna motrice somatica generale

La colonna motrice somatica generale è composta da nuclei che si sviluppano dalla base del canale centrale e rimangono in prossimità della linea mediana in corrispondenza del pavimento del sistema ventricolare. I *nuclei dell'oculomotore* (III) e *del trocleare* (IV) sono situati a livello mesencefalico, in posizione appena ventrale all'acquedotto cerebrale (Figura 44.8). Il *nucleo dell'abducente* (VI) è situato a livello medio-pontino, al di sotto del pavimento del quarto ventricolo. Il *nucleo dell'ipoglosso* (XII) è situato in prossimità della linea mediana, al di sotto del pavimento del quarto ventricolo e del canale centrale del bulbo.

Colonna motrice viscerale speciale

La colonna motrice viscerale speciale comprende i nuclei motori che innervano i muscoli derivati dagli archi branchiali. Nel corso dello sviluppo questi gruppi cellulari si originano da neuroni disposti appena dorsalmente ai nuclei motori somatici e migrano in direzione ventro-laterale verso il tegmento. Il *nucleo motore del trigemino* (V), che innerva i muscoli masticatori, è disposto a livello medio-pontino, in posizione ventro-laterale. A questo nucleo sono associati i nuclei trigeminali accessori, che innervano i muscoli tensore del timpano, tensore del velo palatino e miloioideo ed il ventre anteriore del muscolo digastrico.

Il *nucleo motore del facciale* (VII) è disposto caudalmente al nucleo motore del trigemino, a livello della parte caudale del ponte, e contiene i motoneuroni dei muscoli che controllano le espressioni mimiche facciali. Il nucleo facciale accessorio, che è adiacente al nucleo motore, innerva i muscoli stiloioideo e stapedio e il ventre posteriore del muscolo digastrico.

I motoneuroni che inviano i loro assoni nei nervi glossofaringeo e vago formano un aggregato longitudinale di cellule, il *nucleo ambiguo*, che si estende per tutta la lunghezza della parte ventro-laterale del bulbo. Il nucleo ambiguo è un gruppo cellulare misto, che contiene motoneuroni branchiali, che innervano i muscoli striati della laringe e della faringe, e neuroni parasimpatici prangliari, che innervano gli organi toracici (v. infra).

Colonna motrice viscerale generale

La colonna motrice viscerale generale prende origine, nel corso dello sviluppo, dalla parte più dorsale della placca basale, appena al di sotto del solco limitante. I neuroni del nucleo di Edinger-Westphal e dei nuclei motore dorsale del vago e salivatorio inferiore conservano questa posizione, mentre i neuroni parasimpatici prangliari del nucleo ambiguo e del nucleo salivatorio inferiore durante lo sviluppo seguono i neuroni dei nuclei motori branchiali e migrano nel tegmento ventro-laterale.

Il *nucleo di Edinger-Westphal* è disposto a livello del mesencefalo, lungo il margine dorso-mediale del complesso dell'oculomotore, appena al di sotto del pavimento dell'acquedotto cerebrale. Questo nucleo contiene i neuroni preganglionari che controllano la costrizione della pupilla e l'accomodazione del cristallino; gli assoni di questi neuroni decorrono nel nervo oculomotore.

Il *nucleo salivatorio superiore* è situato a livello del ponte, in vicinanza del nucleo del facciale. I suoi neuroni, i cui assoni fuoriescono dal cranio decorrendo nel nervo facciale, innervano le ghiandole salivari (ad eccezione della parotide), le ghiandole lacrimali e i vasi cerebrali.

I neuroni preganglionari che controllano il tratto gastrointestinale formano una colonna cellulare a livello del bulbo, dorsalmente al nucleo dell'ipoglosso e ventralmente al nucleo del tratto solitario. La parte più rostrale di questa colonna costituisce il *nucleo salivatorio inferiore*, che contiene i neuroni preganglionari che decorrono nel nervo glossofaringeo ed innervano la ghiandola parotide. La parte rimanente della colonna forma il *nucleo motore dorsale del vago*. La maggior parte dei neuroni preganglionari di questo nucleo innerva il tratto gastrointestinale, mentre alcuni neuroni innervano il cuore. Gli assoni di questi neuroni decorrono nel nervo vago.

Il *nucleo ambiguo*, che si trova nella parte ventro-laterale del bulbo, contiene neuroni preganglionari che innervano organi toracici, quali l'esofago, il cuore ed il sistema respiratorio. Questi neuroni sono organizzati in maniera topografica, con l'esofago rappresentato più rostralmente, e sono strettamente associati con i motoneuroni viscerali speciali che innervano la laringe e la faringe.

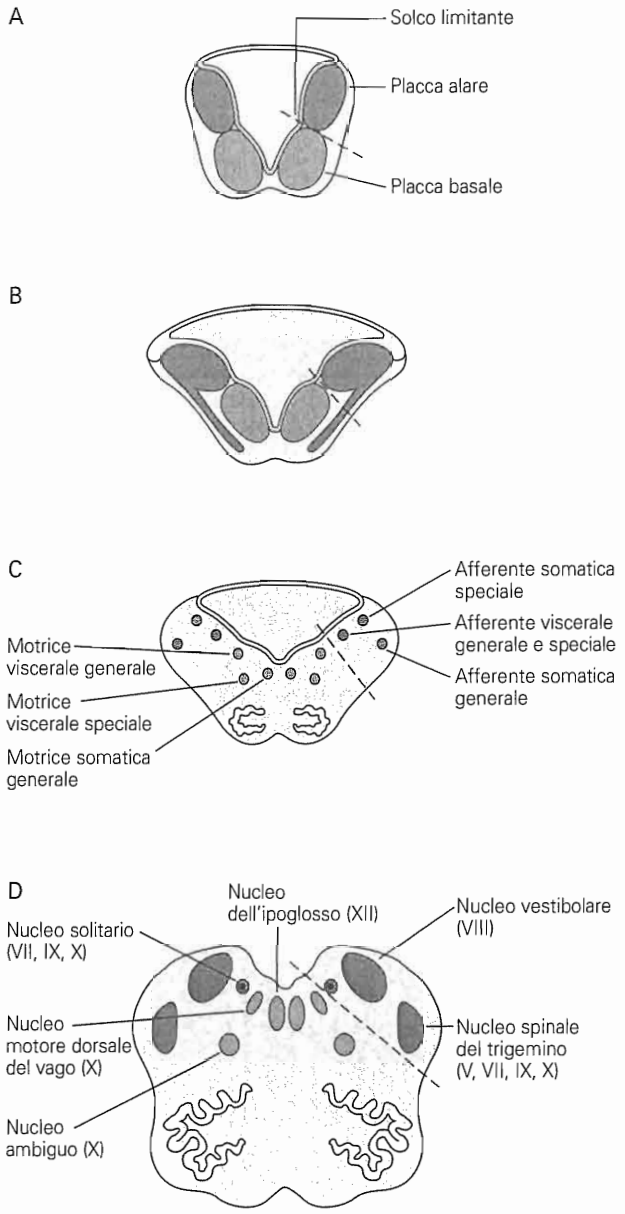


Figura 44.7 Il tronco dell'encefalo si sviluppa seguendo lo stesso piano generale di sviluppo del midollo spinale.
A. Il tubo neurale viene suddiviso in una porzione dorsale sensitiva (placca alare) ed una porzione ventrale motoria (placca basale) da un infossamento longitudinale della sua parete, il solco limitante (linea tratteggiata).
B-D. Nel corso dello sviluppo i neuroni di queste strutture migrano leggermente verso la posizione che occuperanno alla fine del processo di maturazione. Nell'adulto (D) il solco limitante è ancora riconoscibile a livello della parete del terzo e del quarto ventricolo e dell'acquedotto cerebrale e costituisce ancora il confine fra le strutture dorsali sensitive (color arancio) e le strutture ventrali motorie (in verde).

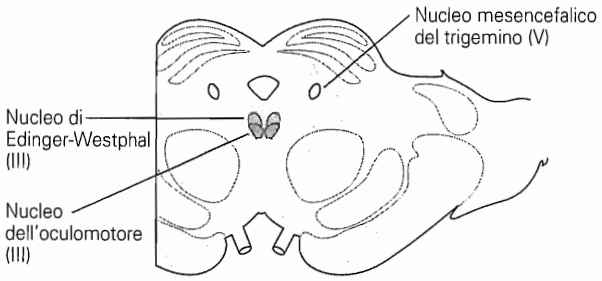
L'organizzazione del tronco dell'encefalo differisce da quella del midollo spinale per due importanti aspetti

La prima differenza fra l'organizzazione del tronco dell'encefalo e quella del midollo spinale è costituita dalla posizione che occupano i tratti sensitivi lunghi ascendenti e discendenti, che nel midollo spinale decorrono all'esterno della sostanza grigia, mentre nel tronco dell'encefalo decorrono all'interno di essa. Perciò, i tratti lemniscali sensitivi ascendenti (il lemnisco mediale ed il tratto spinotalamico) passano attraverso la formazione reticolare, al pari delle vie sensitive uditive, vestibolari e viscerali.

La seconda importante differenza è costituita dal fatto che nel tronco dell'encefalo il cervelletto e le sue vie si sovrappongono al piano organizzativo di base. Le fibre dei tratti cerebellari e quelle provenienti dai nuclei cerebellari si congiungono con i sistemi motori piramidale ed extrapiramidale, formando buona parte della porzione ventrale del tronco dell'encefalo. Perciò, nel tronco dell'encefalo, dal mesencefalo al bulbo, si distinguono una porzione dorsale, il tegmento, che segue il piano organizzativo di base dei segmenti spinali, ed una porzione ventrale, che contiene le formazioni dei sistemi motori discendenti. A livello del mesencefalo la porzione ventrale (motoria) comprende i peduncoli cerebrali, la substantia nigra ed il nucleo rosso. A livello del ponte le strutture motorie, che occupano la porzione ventrale o base del ponte, comprendono i nuclei pontini, il tratto corticospinale ed il peduncolo cerebellare medio. Nel bulbo le strutture motorie sono costituite dal tratto piramidale e dai nuclei olivari inferiori.

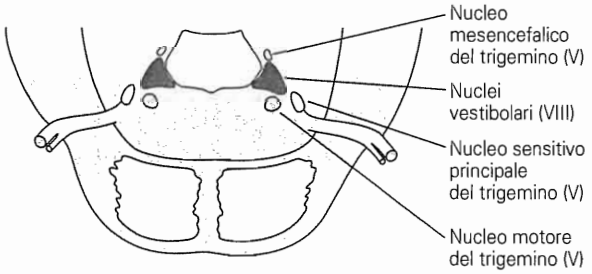
 ISBN 88-408-1256-3

Sezione passante per il collicolo superiore

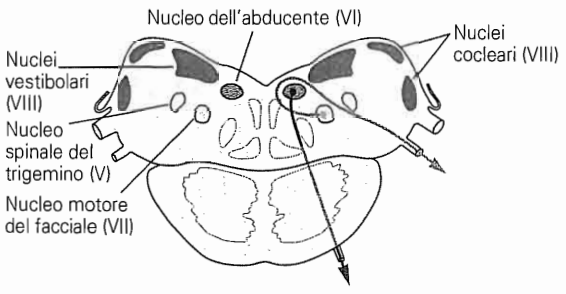


Sezione passante per il collicolo inferiore

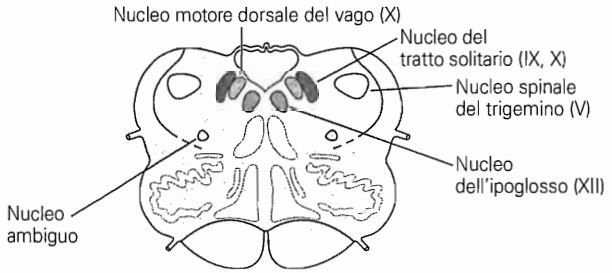
Sezione passante per il peduncolo cerebellare medio



Sezione passante per i nuclei cocleari e il corpo trapezoide



Sezione passante per il midollo allungato



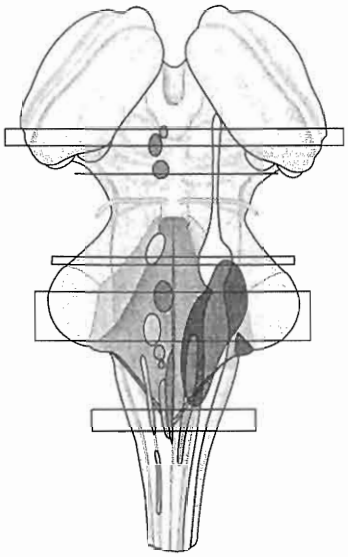


Figura 44.8 I nuclei dei nervi cranici ai vari livelli del tronco dell'encefalo.

Aggregati di neuroni della formazione reticolare del tronco dell'encefalo coordinano riflessi e comportamenti semplici mediati dai nervi cranici

La regione centrale del tegmento del tronco dell'encefalo viene denominata formazione reticolare. Questa regione è omologa alla sostanza grigia della parte intermedia del midollo spinale, che contiene gli interneuroni responsabili della genesi dei riflessi spinali e di schemi motori semplici. Inizialmente la formazione reticolare è stata descritta come una formazione scarsamente organizzata in quanto i suoi aggregati cellulari non presentano confini ben distinti e vengono attraversati da fasci di fibre lunghe, ascendenti e discendenti, che le conferiscono il caratteristico aspetto reticolare. Tuttavia, è ora divenuto chiaro che la formazione reticolare presenta un elevato grado di organizzazione e differenziazione, in quanto è costituita da popolazioni distinte di neuroni che svolgono funzioni specifiche.

La formazione reticolare può essere suddivisa, dal punto di vista funzionale, in una regione laterale ed una regione mediale (Figura 44.10). Gruppi di neuroni disposti in prossimità dei nuclei motori dei nervi cranici coordinano i riflessi e le forme di comportamento stereotipato semplice mediati dai nervi cranici stessi. Di norma, questi neuroni, che formano circuiti locali, sono situati nella formazione reticolare *laterale* e sono di dimensioni relativamente piccole. Al contrario, i neuroni della formazione reticolare *mediale* tendono ad avere grandi dimensioni e possiedono lunghi assoni ascendenti e discendenti che modulano le azioni dei neuroni implicati nel movimento e nella postura, nel dolore, nelle funzioni vegetative e nello stato di vigilanza. In questo capitolo passeremo in rassegna brevemente le azioni degli interneuroni implicati nelle funzioni dei nervi cranici. Nel ca-

Scheda 44.1

Determinazione della sede delle lesioni del tronco dell'encefalo

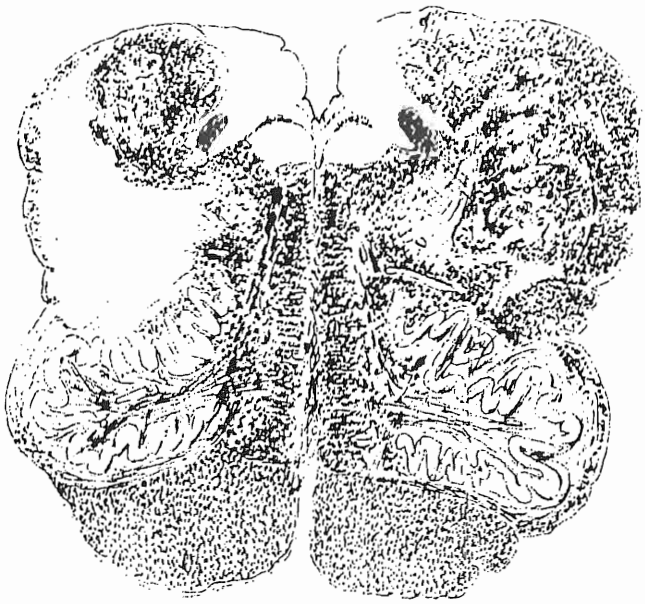
Il livello del tronco dell'encefalo interessato da una lesione viene determinato generalmente in base ai nervi cranici colpiti, mentre la sede di una lesione che interessa un dato livello del tronco dell'encefalo viene determinata attraverso l'identificazione dei tratti lunghi che sono stati danneggiati.

Per esempio, una comune sindrome clinica è caratterizzata da (1) vertigini, che suggeriscono un interessamento della componente vestibolare dell'VIII nervo, (2) raucedine e difficoltà nella deglutizione, che indicano un interessamento del IX e del X nervo, e (3) perdita della sensibilità dolorifica e termica della faccia, che indica un interessamento del nucleo spinale del trigemino. Tutti i nuclei dei nervi cranici il cui coinvolgimento è indicato da questi sintomi sono situati a livello del bulbo.

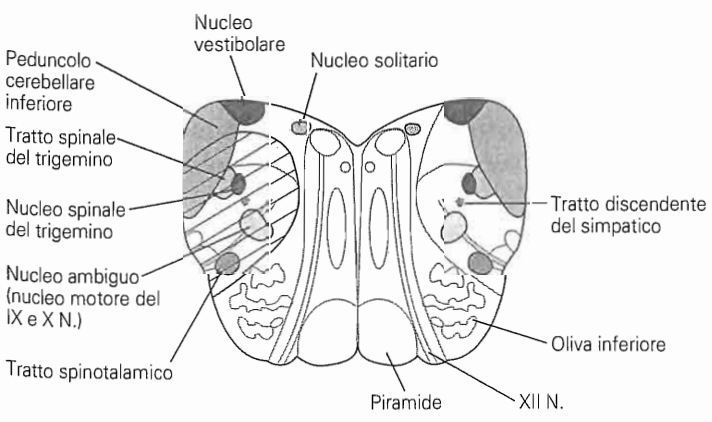
I pazienti affetti da questa sindrome generalmente presentano perdita della sensibilità dolorifica e termica contralaterale per via della lesione del tratto spinotalamico. Inoltre, in questa condizione è tipica anche la presenza di deficit motori a carico del braccio e della gamba ipsilaterali rispetto alla lesione a causa dell'interessamento del peduncolo cerebellare inferiore. Anche la pupilla dal lato della lesione può essere miotica e si può avere anidrosi per lesione del tratto discendente ipotalamo-spinale.

Tutte queste formazioni sono localizzate nella parte laterale del tronco dell'encefalo. Perciò, quest'insieme di sintomi, al quale è stato dato il nome di *sindrome di Wallembeg*, indica con precisione la presenza di una lesione della parte laterale del bulbo. Adolph Wallemberg, che per primo descrisse questa sindrome, ha dimostrato che essa si verifica quando l'arteria cerebellare postero-inferiore si occlude (Figura 44.9).

A Disegno di Wallemberg



B Area interessata nella sindrome bulbare laterale



C Irrorazione ematica del bulbo

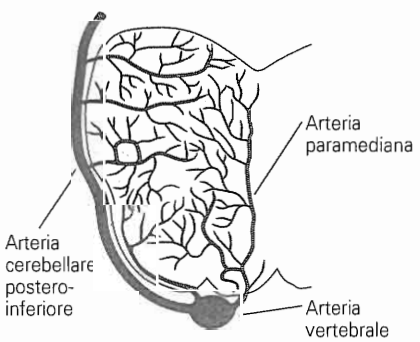


Figura 44.9 La sindrome di Wallemberg è un insieme di sintomi che si manifestano a seguito di lesioni che interessano nuclei di nervi cranici e tratti di fibre localizzati nella parte laterale del bulbo. Nella parte A è riportato il disegno di Wallemberg dell'area interessata dalla lesione nella sindrome omonima. Nella parte B sono indicati i nuclei ed i tratti di fibre presenti in questa regione. Nella parte C è illustrato lo schema del territorio di irrorazione dell'arteria cerebellare postero-inferiore.

 ISBN 88-408-1256-3

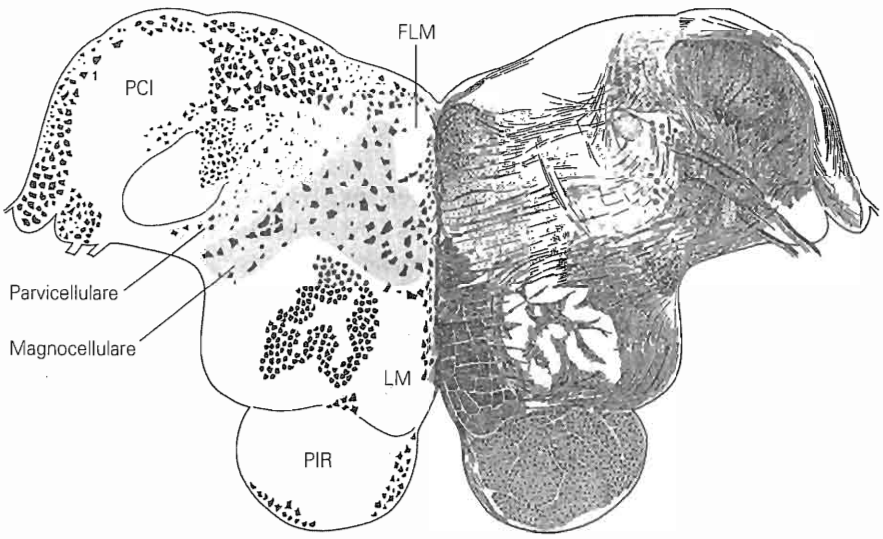


Figura 44.10 Formazione reticolare del tronco dell'encefalo a livello del bulbo. I neuroni magnocellulari della regione mediale danno origine a vie discendenti lunghe, mentre i neuroni parvicellulari della regione laterale sono implicati principalmente nella modulazione di riflessi mediati dai nervi cranici IX, X e XII. FLM = fascicolo longitudinale mediale; LM = lemnisco mediale; PCI = peduncolo cerebellare inferiore; PIR = piramide.

pitolo successivo descriveremo i sistemi modulatori del tronco dell'encefalo.

I neuroni della *formazione reticolare bulbare ventrolaterale* sono importanti per la coordinazione di diverse forme di schemi e comportamenti motori stereotipati concernenti le funzioni viscerali del nervo vago, quali le risposte gastrointestinali (come la deglutizione ed il vomito), le attività respiratorie (come la genesi e la modulazione del ritmo respiratorio, la tosse, il singhiozzo e lo starnuto), le risposte cardiovascolari (come i riflessi barocettivi e le risposte all'ischemia e all'ipossia cerebrali). Molte componenti di queste risposte richiedono la coordinazione di parecchi organi e comportano l'esecuzione di schemi complessi di risposte motorie vegetative e somatiche che sono organizzate da aggregati di neuroni della formazione reticolare. I meccanismi che stanno alla base dei riflessi vegetativi e respiratori verranno presi in esame più dettagliatamente nel Capitolo 49.

La *formazione reticolare pontina* e quella *bulbare laterale* si estendono dalla regione disposta lateralmente al nucleo dell'ipoglosso ed al nucleo ambiguo all'area circostante il nucleo del facciale e fino all'area adiacente al nucleo motore del trigemino. I neuroni di questa regione sono implicati nella coordinazione delle risposte motorie orofacciali. Fra queste le più importanti sono le attività motorie implicate nell'assunzione del cibo: la masticazione è coordinata da neuroni disposti in prossimità del nucleo motore del trigemino, i movimenti delle labbra sono coordinati da neuroni situati in vicinanza del nucleo motore del facciale e quelli della lingua da neuroni disposti in vicinanza del nucleo dell'ipoglosso. Tutti questi movimenti non solo debbono essere coordinati fra di loro (e con i movimenti respiratori) ma debbono essere modificabili da segnali a feed-back provenienti dal nucleo del tratto solitario (gustativi) e dai nuclei sensitivi del trigemino (relativi alle caratteristiche della consistenza del cibo e alla sua temperatura, nonché alla posizione della mandibola).

I neuroni della formazione reticolare che circondano il nucleo motore del facciale sono importanti anche per l'organizzazione delle espressioni mimiche facciali, quali il sorriso o il pianto. È estremamente difficile generare queste espressioni volontariamente (per questo motivo il sorriso che si fa quando si è davanti alla macchina fotografica appare artificiale). Gli attori imparano ad esprimere le emozioni con il viso immaginando situazioni che innescano schemi motori controllati dalla formazione reticolare. Il controllo da parte del sistema nervoso autonomo delle espressioni facciali è documentabile nei pazienti affetti da paralisi unilaterale dei movimenti volontari della faccia conseguente ad un ictus cerebrale. Nonostante la paralisi, questi pazienti sono in grado di sorridere *in modo simmetrico* quando viene raccontata loro una barzelletta. Questa risposta apparentemente paradossale viene data perché le vie discendenti destinate alla formazione reticolare da cui originano le espressioni facciali sono bilaterali e le espressioni facciali possono essere innescate da entrambi gli emisferi.

La *formazione reticolare paramediana* del ponte adiacente al nucleo dell'abducente e quella del mesencefalo adiacente al nucleo dell'oculomotore coordinano i movimenti oculari. La formazione reticolare pontina paramediana di ciascun lato del tronco dell'encefalo controlla i movimenti oculari orizzontali diretti verso il lato ipsilaterale dello spazio. I neuroni del mesencefalo disposti lateralmente al nucleo dell'oculomotore coordinano i movimenti oculari verticali e i movimenti di vergenza, che consentono di mettere a fuoco gli oggetti situati in vicinanza dell'osservatore.

Per poter fare la diagnosi di sede delle lesioni del tronco dell'encefalo occorre conoscere l'anatomia dei nervi cranici e dei tratti lunghi di fibre. A questo argomento è dedicata la Scheda 44.1.

Una visione d'insieme

Come i nervi spinali sono implicati in funzioni specifiche che sono in rapporto con il loro livello segmentale, così i nervi cranici sono implicati in funzioni specifiche del

capo, del collo e degli organi interni. L'organizzazione dei nuclei dei nervi cranici segue anch'essa lo schema di base del midollo spinale, con le funzioni sensitive localizzate dorsalmente e quelle motorie ventralmente. Infine, al pari della parte intermedia della sostanza grigia del midollo spinale, la formazione reticolare del tronco dell'encefalo contiene aggregati di neuroni che coordinano i riflessi e gli schemi motori stereotipati semplici mediati dai nervi cranici.

Queste risposte motorie semplici, che vanno dalle espressioni mimiche facciali ai movimenti respiratori e a quelli necessari per l'assunzione del cibo, possono essere assemblate in forme di comportamento più complesse sotto il controllo volontario del proencefalo. Pur tuttavia, i complessi schemi motori di queste risposte vengono organizzati localmente a livello della formazione reticolare del tronco dell'encefalo.

Clifford B. Saper

LETTURE SCELTE

Carpenter MB, Sutin J. 1983. The medulla, the pons and the mesencephalon. In *Human Neuroanatomy*, 8th ed., pp. 315–453. Baltimore: Williams and Wilkins.

Leigh RJ, Zee DS. 1982. The diagnostic value of abnormal eye movements: a pathophysiological approach. Johns Hopkins Med J 151:122–135.

Martin JH (ed). 1996. General organization of the cranial nerve nuclei and the trigeminal system, and the somatic and visceral motor functions of the cranial nerves. In: *Neuroanatomy, Text and Atlas*, pp. 291–347. New York: Elsevier.

Miller NR. 1985. The autonomic nervous system: Pupillary function, accommodation and lacrimation, and the ocular motor system: Embryology, anatomy, physiology and topographic diagnosis. In: Walsh FB, Hoyt WF. Vol. 2, *Clinical Neuro-Ophthalmology*, 4th ed., pp. 385–995. Baltimore: Williams and Wilkins.

Saper CB. 1995. The central autonomic system. In: G Paxinos (ed). *The Rat Nervous System*, 2nd ed., pp. 107–135. San Diego: Academic.

BIBLIOGRAFIA

Altschuler SM, Bao XM, Bieger D, Hopkins DA, Miselis RR. 1989. Viscerotopic representation of the upper alimentary tract in the rat: sensory ganglia and nuclei of the solitary and spinal trigeminal tracts. J Comp Neurol 283:248–268.

Berlit P. 1991. Isolated and combined pareses of cranial nerves III, IV, and VI: a retrospective study of 412 patients. J Neurol Sci 103:10–15.

Bieger D, Hopkins DA. 1987. Viscerotopic representation of the upper alimentary tract in the medulla oblongata in the rat: the nucleus ambiguus. J Comp Neurol 262:546–562.

Blessing WW, Li Y-W. 1989. Inhibitory vasomotor neurons in the caudal ventrolateral region of the medulla oblongata. Prog Brain Res 81:83–97.

Braun JP, Tournade A, Adynowski J. 1984. A comparative anatomical CT study of the vascular and nervous structures of the cerebello-pontine angle. Neuroradiology 26:3–7.

Fukushima K. 1991. The interstitial nucleus of Cajal in the midbrain reticular formation and vertical eye movement. Neurosci Res 10:159–187.

Haxhiu MA, Jansen AS, Cherniack NS, Loewy AD. 1993. CNS innervation of airway-related parasympathetic preganglionic neurons: a transneuronal labeling study using pseudorabies virus. Brain Res 618:115–134.

Herbert H, Moga MM, Saper CB. 1990. Connections of the parabrachial nucleus with the nucleus of the solitary tract and the medullary reticular formation in the rat. J Comp Neurol 293:540–580.

Jenny AB, Saper CB. 1987. Organization of the facial nucleus and corticofacial projection in the monkey: a reconsideration of the upper motor neuron facial palsy. Neurology 37:930–939.

Kolb B, Whishaw IQ. 1990 and 1996. *Fundamentals of Human Neuropsychology*, 1990, 3rd ed.; 1996, 4th ed. New York: Freeman.

Kruse MN, Mallory BS, Noto H, Roppolo JR, deGroat WC. 1992. Modulation of the spinobulbospinal micturition reflex pathway in cats. Am J Physiol 262:R478–R484.

Kuypers HGJM. 1958. Corticobulbar connexions to the pons and lower brain stem in man. Brain 81:364–388.

Patten J. 1977. *Neurological Differential Diagnosis*. New York: Springer.

Rinaman L, Card JP, Schwaber JS, Miselis RR. 1989. Ultrastructural demonstration of a gastric monosynaptic vagal circuit in the nucleus of the solitary tract in rat. J Neurosci 9:1985–1996.

Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyi K, Richter DW, Feldman JL. 1991. Pre-Bötzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. Science 254:726–729.

Spencer SE, Sawyer WB, Wada H, Platt KB, Loewy AD. 1990. CNS projections to the pterygopalatine parasympathetic preganglionic neurons in the rat: a retrograde transneuronal viral cell body labeling study. Brain Res 534:149–169.

Svien HJ, Baker HL, Rivers MH. 1963. Jugular foramen syndrome and allied syndromes. Neurology 13:797–809.

Wallenberg A. 1971. Acute disease of the medulla: Embolus to the posterior inferior cerebellar artery? In: JK Wolf, ed. *The Classical Brain Stem Syndromes*, pp. 119–136. Springfield, IL: Thomas.

Wallin BG, Westerberg CE, Sundlöf G. 1984. Syncope induced by glossopharyngeal neuralgia: sympathetic outflow to muscle. Neurology 34:522–524.

45 Modulazione troncoencefalica delle sensazioni, dei movimenti e dello stato di coscienza

- **Nel tronco dell'encefalo i diversi gruppi di cellule dotate di proiezioni lunghe possono essere distinti a seconda dei neurotrasmettitori sintetizzati**
- **L'attività delle vie sensitive e motorie viene modulata da proiezioni che dal tronco dell'encefalo discendono al midollo spinale**
  - Il dolore viene modulato da proiezioni discendenti monoaminergiche
  - La postura, il cammino e il tono muscolare sono modulati da due tratti reticolospinali
- **Lo stato di vigilanza e gli stati di coscienza vengono modulati da proiezioni ascendenti del tronco dell'encefalo**
  - Lo stato di coscienza è in rapporto con l'attività globale della corteccia cerebrale
  - L'EEG è il risultato di due modalità di scarica dei neuroni talamici
  - Le lesioni di entrambi i rami del sistema ascendente di vigilanza possono determinare alterazioni dello stato di coscienza
  - Lesioni bilaterali del proencefalo possono provocare coma, uno stato vegetativo persistente o la comparsa di segni di morte cerebrale
- **Una visione d'insieme**
- **Appendice: esame clinico del paziente in coma**
  - Clinicamente gli stati di coscienza vengono valutati in base alla capacità di risposta dei pazienti agli stimoli ambientali
  - La perdita di coscienza può dipendere da fattori strutturali o da fattori di origine metabolica
  - Importanti indicazioni sulle cause che determinano il coma di origine strutturale vengono fornite dall'esame di quattro sistemi funzionali
  - Le terapie di pronto soccorso dei pazienti in coma possono salvare loro la vita

Nel capitolo precedente abbiamo preso in esame i gruppi di interneuroni della formazione reticolare del tronco dell'encefalo che circondano i nuclei dei nervi cranici. Questi interneuroni hanno proiezioni locali che mediano riflessi e comportamenti stereotipati semplici, quali la masticazione e la deglutizione. In questo capitolo ci occuperemo dei *sistemi dotati di proiezioni lunghe* della formazione reticolare, vale a dire di quei neuroni i cui assoni ascendono al proencefalo o discendono al midollo spinale. Questi neuroni regolano funzioni complesse, quali la percezione del dolore, il controllo della postura e lo stato di veglia. Attraverso questi sistemi dotati di proiezioni lunghe il tronco dell'encefalo assicura il mantenimento del livello di attività necessario per avere consapevolezza degli stimoli sensoriali, per l'esecuzione delle risposte motorie e per lo stato di vigilanza richiesto dalle diverse condizioni comportamentali.

Nel tronco dell'encefalo i diversi gruppi di cellule dotate di proiezioni lunghe possono essere distinti a seconda dei neurotrasmettitori sintetizzati

Benché secondo la neuroanatomia classica la formazione reticolare venisse considerata scarsamente organizzata, l'introduzione dei metodi neuroanatomici moderni ha dimostrato che questa formazione è composta da sistemi di neuroni dotati di neurotrasmettitori particolari e di connessioni specifiche. I neuroni di questi sistemi spesso sono presenti anche al di fuori dei confini dei nuclei definiti mediante i tradizionali metodi di colorazione delle cellule e delle fibre. Per ovviare a questa discrepanza, inizialmente gli studiosi utilizzarono lettere e numeri per identificare i diversi aggregati di neuroni dotati di particolari neurotrasmettitori: le lettere venivano usate per definire i vari neurotrasmettitori ed i numeri per indicare la sequenza rostrocaudale dei gruppi cellulari. Sebbene questa nomenclatura si sia rivelata utile e venga ancora oggi utilizzata, essa tende a non evidenziare con sufficiente chiarezza le relazioni funzionali esistenti fra questi gruppi cellulari ed i nuclei definiti facendo uso del metodo di colorazione di Nissl.

La prima popolazione di cellule del tronco dell'encefalo che è stata definita in base al neurotrasmettitore è stata identificata utilizzando un metodo di istofluorescenza mediante il quale vengono visualizzate le cellule

nervose contenenti noradrenalina, dopamina e serotonina. L'organizzazione di questi sistemi monoaminergici è stata in seguito meglio definita mediante tecniche di immunocitochimica, utilizzando antisieri contro particolari neurotrasmettitori o enzimi implicati nella sintesi dei diversi neurotrasmettitori. Ulteriori indagini hanno dimostrato che alcuni neuroni catecolaminergici del bulbo utilizzano come neurotrasmettitore l'adrenalina e non la noradrenalina o la dopamina e che un quinto sistema monoaminergico di neuroni del tronco dell'encefalo utilizza l'istamina. Infine, è stato scoperto un sistema di neuroni colinergici. Ciascuno di questi sei sistemi neuronali stabilisce connessioni diffuse con la maggior parte delle aree cerebrali e svolge un ruolo particolare nella modulazione dell'attività dei sistemi sensoriali e motori e nel livello di vigilanza. Le principali componenti di questi sistemi sono descritte sinteticamente nella Scheda 45.1.

L'aggregato cellulare più ricco di *neuroni noradrenergici* si trova a livello del ponte, nel locus coeruleus (Figure 45.1 e 45.2). È singolare il fatto che nell'Uomo il locus coeruleus di ciascun lato, pur proiettando a tutte le principali regioni del cervello e del midollo spinale, contiene soltanto circa 10.000 neuroni. Il locus coeruleus è implicato nel mantenimento dello stato di vigilanza e della capacità di rispondere a stimoli nuovi. Perciò influenza sia lo stato di vigilanza, agendo sul proencefalo, che la percezione sensoriale ed il tono muscolare, agendo sul tronco dell'encefalo e sul midollo spinale.

Il gruppo più numeroso di *neuroni dopaminergici* si trova nel mesencefalo, a livello della substantia nigra e dell'area tegmentale ventrale (Figura 45.3). Le principali proiezioni ascendenti di questi neuroni raggiungono la corteccia cerebrale ed i nuclei della base e sono particolarmente importanti per il processo d'avvio delle risposte comportamentali. I neuroni dopaminergici dell'ipotalamo prendono parte alla regolazione dell'attività vegetativa e di quella endocrina.

I *neuroni serotoninergici* si trovano principalmente nei nuclei del rafe, che sono situati in prossimità della linea mediana del tronco dell'encefalo, dal mesencefalo al bulbo (Figura 45.4). La componente rostrale di questo sistema proietta principalmente al proencefalo, a livello del quale contribuisce a regolare il ciclo sonno-veglia, il comportamento affettivo, l'assunzione di cibo, la termoregolazione ed il comportamento sessuale. Al contrario, i neuroni del rafe localizzati a livello della parte inferiore del ponte e a livello del bulbo proiettano al tronco dell'encefalo ed al midollo spinale, dove partecipano alla regolazione del tono muscolare e della percezione del dolore (v. Capitolo 24).

Il gruppo più numeroso di *neuroni colinergici* cerebrali (a parte i motoneuroni) si trova nel mesencefalo e nel proencefalo basale (Figura 45.5). I neuroni dei nuclei peduncolo-pontino e tegmentale latero-dorsale del mesencefalo forniscono l'innervazione colinergica del tronco dell'encefalo e del talamo e sono importanti per l'induzione dello stato di vigilanza corticale sia durante la veglia che durante il sonno. Anche i neuroni colinergici del proencefalo basale, che nell'Uomo si trovano principalmente nel nucleo basale di Meynert, sono implicati in questa funzione. Essi proiettano diffusamente alla corteccia cerebrale, a livello della quale potenziano le risposte corticali agli stimoli sensoriali.

I *neuroni istaminergici* si trovano nel nucleo tuberomammillare dell'ipotalamo postero-laterale (Figura 45.6). Questi neuroni, al pari di quelli del locus coeruleus, proiettano alle principali regioni del sistema nervoso centrale e si ritiene che abbiano importanza per la regolazione del livello di vigilanza comportamentale.

L'attività delle vie sensitive e motorie viene modulata da proiezioni che dal tronco dell'encefalo discendono al midollo spinale

Il dolore viene modulato da proiezioni discendenti monoaminergiche

Le proiezioni monoaminergiche che raggiungono il corno dorsale del midollo spinale provengono dal nucleo serotoninergico rafe magno, che si trova in corrispondenza della linea mediana della parte rostrale del bulbo, e dai gruppi di neuroni noradrenergici del ponte. L'attivazione di ciascuna di queste vie monoaminergiche può inibire la ritrasmissione delle informazioni nocicettive (v. Capitolo 24).

I neuroni serotoninergici del nucleo rafe magno ricevono afferenze da neuroni encefalinergici della sostanza grigia periacqueduttale. La stimolazione elettrica della sostanza grigia periacqueduttale induce analgesia, che può essere bloccata con la somministrazione di naloxone, un antagonista degli oppioidi, a livello del nucleo rafe magno. Questo fatto suggerisce che gli oppioidi endogeni liberati a questo livello attivino la via discendente che modula la percezione del dolore.

Altri neuroni non serotoninergici della parte mediale della formazione reticolare bulbare adiacente al nucleo rafe magno hanno un'attività che è correlata con le risposte riflesse agli stimoli dolorifici. Anche questi neuroni possono contribuire alla modulazione discendente della nocicezione.

La postura, il cammino e il tono muscolare sono modulati da due tratti reticolospinali

Due vie discendenti lunghe provenienti dalla formazione reticolare sono implicate nel controllo della postura: i tratti reticolospinali mediale e laterale. Queste vie ed il loro ruolo nel controllo motorio sono stati presi in esame in maniera dettagliata nel Capitolo 41.

Il *tratto reticolospinale mediale* si origina da neuroni di grandi dimensioni della parte rostrale della formazione reticolare del ponte e facilita i motoneuroni spinali che innervano i muscoli assiali e le risposte estensorie delle gambe in modo tale da fornire un supporto per il mante-

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 45.1

I principali sistemi modulatori cerebrali

Gruppi cellulari noradrenergici

I neuroni noradrenergici formano due colonne cellulari, una dorsale e l'altra ventrale (Figura 45.1). A livello del bulbo la colonna ventrale è formata dai neuroni del *nucleo ambiguo* (gruppo A1), mentre quella dorsale comprende i neuroni del nucleo del tratto solitario ed il nucleo motore dorsale del vago (gruppo A2). Entrambi questi gruppi proiettano all'ipotalamo e controllano i sistemi cardiovascolare ed endocrino. Nel ponte la colonna ventrale è costituita dai gruppi cellulari A5 e A7, situati nella formazione reticolare ventrolaterale del ponte. Questi gruppi inviano proiezioni principalmente a quella parte del midollo spinale che modula i riflessi vegetativi e la sensibilità dolorifica. Il gruppo cellulare A6, il *locus coeruleus*, è disposto dorsalmente e lateralmente alla sostanza grigia periacqueduttale e periventricolare (Figura 45.2). Il locus coeruleus, che è implicato nel mantenimento dello stato di vigilanza e della capacità di rispondere a stimoli ambientali inattesi, invia proiezioni diffuse alla corteccia cerebrale ed al cervelletto, nonché proiezioni discendenti al tronco dell'encefalo e al midollo spinale.

Gruppi cellulari adrenergici

Alcuni neuroni delle due colonne cellulari del bulbo che inizialmente erano stati identificati come neuroni catecolaminergici in ricerche successive sono risultati essere adrenergici. Il gruppo cellulare adrenergico C1 è composto da neuroni che formano l'estensione rostrale della colonna A1 ed è disposto a livello della parte rostrale della regione ventrolaterale del bulbo (Figura 45.1). Molti neuroni di C1 proiettano al midollo spinale, in particolare alla colonna simpatica preganglìare, a livello della quale si ritiene che forniscano segnali eccitatori tonici ai neuroni vasomotori. Altri neuroni di C1 proiettano all'ipota-

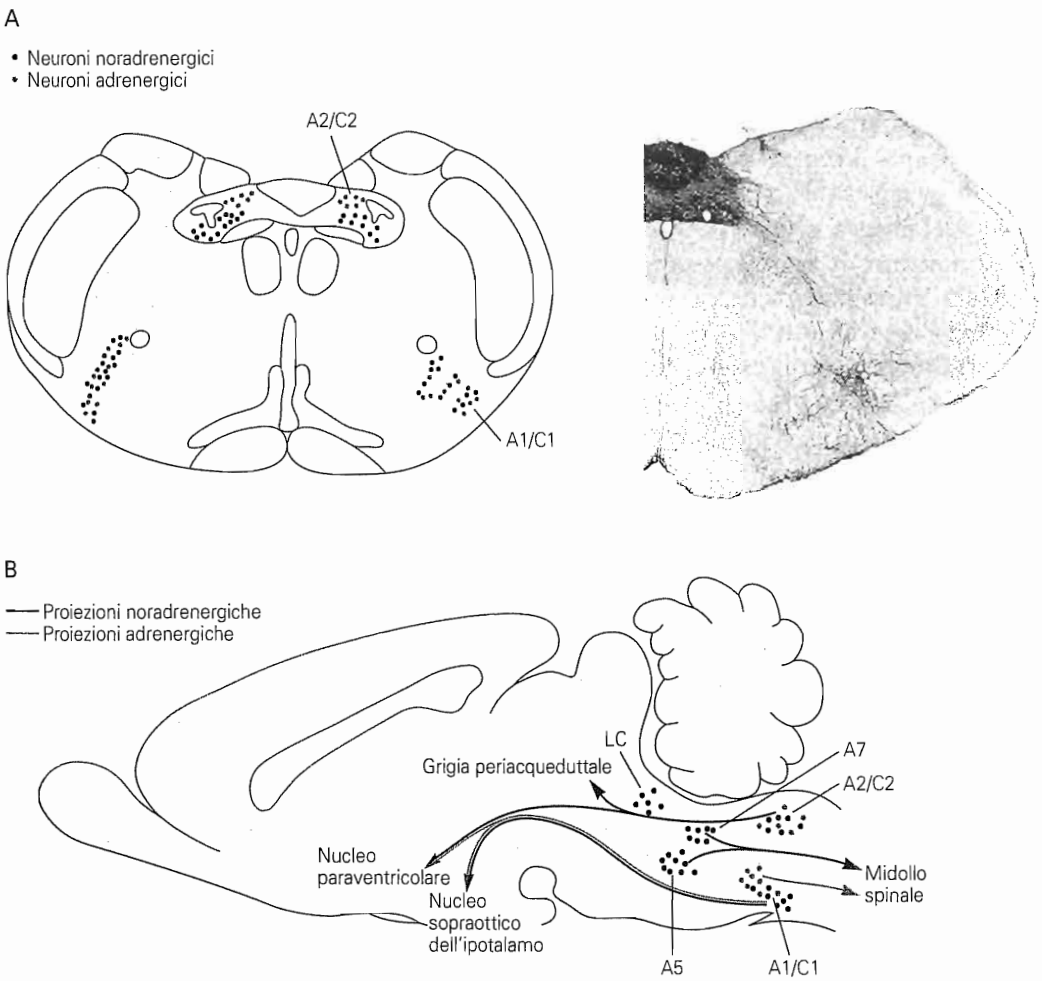


Figura 45.1 Neuroni noradrenergici e adrenergici del bulbo e del ponte.
A. I neuroni catecolaminergici della parte dorsale del bulbo (gruppi cellulari A2, noradrenergico, e C2, adrenergico) fanno parte del nucleo del tratto solitario. Quelli della parte ventrolaterale del bulbo (gruppi cellulari A1, noradrenergico, e C1, adrenergico) sono situati in vicinanza del nucleo ambiguo. B. Le proiezioni adrenergiche al midollo spinale prendono origine dai neuroni C1, mentre quelle noradrenergiche provengono dai gruppi cellulari A5 e A7, nonché dal locus coeruleus (LC) (gruppo A6) del ponte. Le proiezioni ascendenti all'ipotalamo prendono origine sia dal gruppo cellulare A1 che da quello A2, mentre quelle adrenergiche provengono dal gruppo cellulare C1.

lamo, dove modulano le risposte cardiovascolari ed endocrine. I neuroni adrenergici C2, che formano una componente del *nucleo del tratto solitario*, contribuiscono alla formazione della via ascendente che raggiunge il *nucleo parabrachiale* (Figura 45.1), che si ritiene sia implicato nella ritrasmissione di informazioni provenienti dall'apparato gastrointestinale. Il gruppo adrenergico C3 è situato in corrispondenza della linea mediana a livello dell'estremità rostrale del bulbo. Neuroni dei gruppi C3 e C1 contribuiscono alla formazione di una importante via afferente al locus coeruleus, ma la maggior parte dei neuroni di questa via non sono adrenergici.

Gruppi cellulari dopaminergici

I gruppi cellulari dopaminergici del mesencefalo e del proencefalo sono stati inizialmente numerati come se fossero la continuazione rostrale del sistema noradrenergico in quanto la loro identificazione era stata effettuata mediante istofluorescenza, che è una tecnica che non permette di distinguere la dopamina dalla noradrenalina.

I gruppi cellulari A8-A10 comprendono la pars reticulata della substantia nigra e le aree adiacenti del tegmento del mesencefalo (Figura 45.3). Essi formano le principali vie ascendenti dopaminergiche destinate al telencefalo, delle quali fa parte la via nigrostriatale che innerva, appunto, lo striato e si ritiene sia implicata nel processo d'avvio delle risposte motorie. Le vie dopaminergiche mesocorticale e mesolimbica, che si originano dal gruppo A10, innervano le cortecce frontale e temporale e le formazioni limbiche del proencefalo basale. Queste vie sono implicate nell'emozione, nell'ideazione e nell'immagazzinamento delle tracce mnemoniche. I gruppi cellulari A11 e A13, che si trovano nell'ipotalamo dorsale, inviano importanti proiezioni dopaminergiche discendenti al midollo spinale. Si ritiene che queste vie regolino l'attività dei neuroni

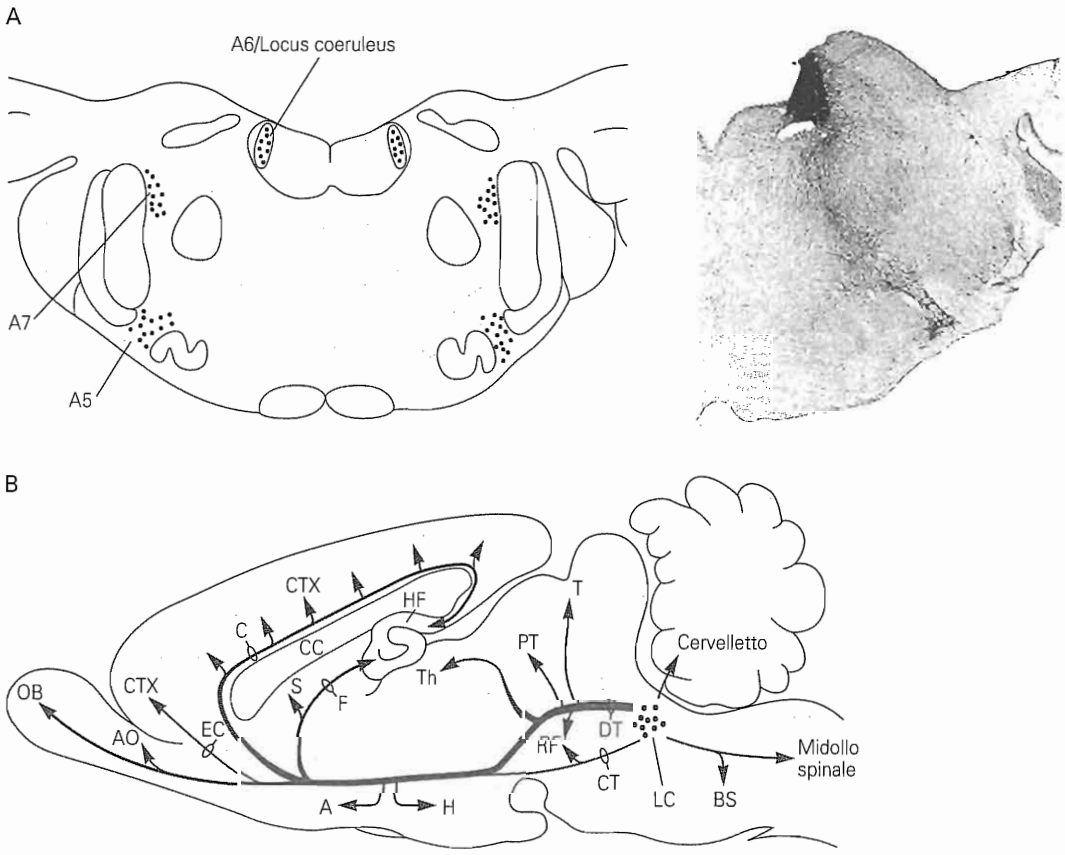


Figura 45.2 Neuroni noradrenergici del ponte.
A. I neuroni noradrenergici del ponte formano tre gruppi cellulari più o meno distinti: il locus coeruleus (gruppo A6), in corrispondenza della sostanza grigia periacqueduttale, il gruppo A7, situato più ventralmente, e il gruppo A5, disposto lungo il margine ventrolaterale del tegmento pontino.
B. I neuroni dei gruppi A5 e A7 innervano principalmente il tronco dell'encefalo ed il midollo spinale, mentre il locus coeruleus invia un'importante proiezione ascendente al talamo e alla corteccia cerebrale, nonché proiezioni discendenti al tronco dell'encefalo e al midollo spinale.
A = amigdala; AO = nucleo olfattivo anteriore; BS = tronco dell'encefalo; C = fascio del cingolo; CC = corpo calloso; CT = tratto tegmentale centrale; CTX = corteccia cerebrale; DT = fascicolo tegmentale dorsale; EC = capsula esterna; F = fornice; H = ipotalamo; HF = formazione dell'ippocampo; LC = locus coeruleus; OB = bulbo olfattivo; PT = nuclei pretettali; RF = formazione reticolare; S = setto; T = tetto; Th = talamo.

 ISBN 88-408-1256-3

▶ **Scheda 45.1**

pregangliari simpatici. I gruppi cellulari A12 e A14, situati lungo la parete del terzo ventricolo, fanno parte dei sistema neuroendocrino ipotalamico tubero-infundibolare. Neuroni dopaminergici sono stati identificati anche nel sistema olfattivo (il gruppo cellulare A15 nel tubercolo olfattivo e il gruppo cellulare A16 nel bulbo olfattivo) e nella retina (gruppo cellulare A17).

Gruppi cellulari serotoninergici

La maggior parte dei neuroni serotoninergici si trovano lungo la linea mediana del tronco dell'encefalo, a livello dei *nuclei del rafe* (dalla parola francese *raphé*, che vuol dire *giunzione*). I neuroni dei nuclei del rafe che formano i gruppi cellulari B1-B3, che si trovano in corrispondenza della linea mediana della parte caudale del bulbo (Figura 45.4), inviano proiezioni discendenti al sistema motorio e a quello autonomo del midollo spinale. Il nucleo rafe magno (B4), situato a livello della parte rostrale del bulbo, proietta al corno dorsale del midollo spinale e si ritiene che sia implicato nella modulazione della percezione del dolore. I gruppi serotoninergici del ponte e del mesencefalo (B5-B9) sono costituiti dai nuclei pontino, dorsale e mediale del rafe e proiettano praticamente a tutto il proencefalo. Le vie serotoninergiche svolgono importanti ruoli regolato-

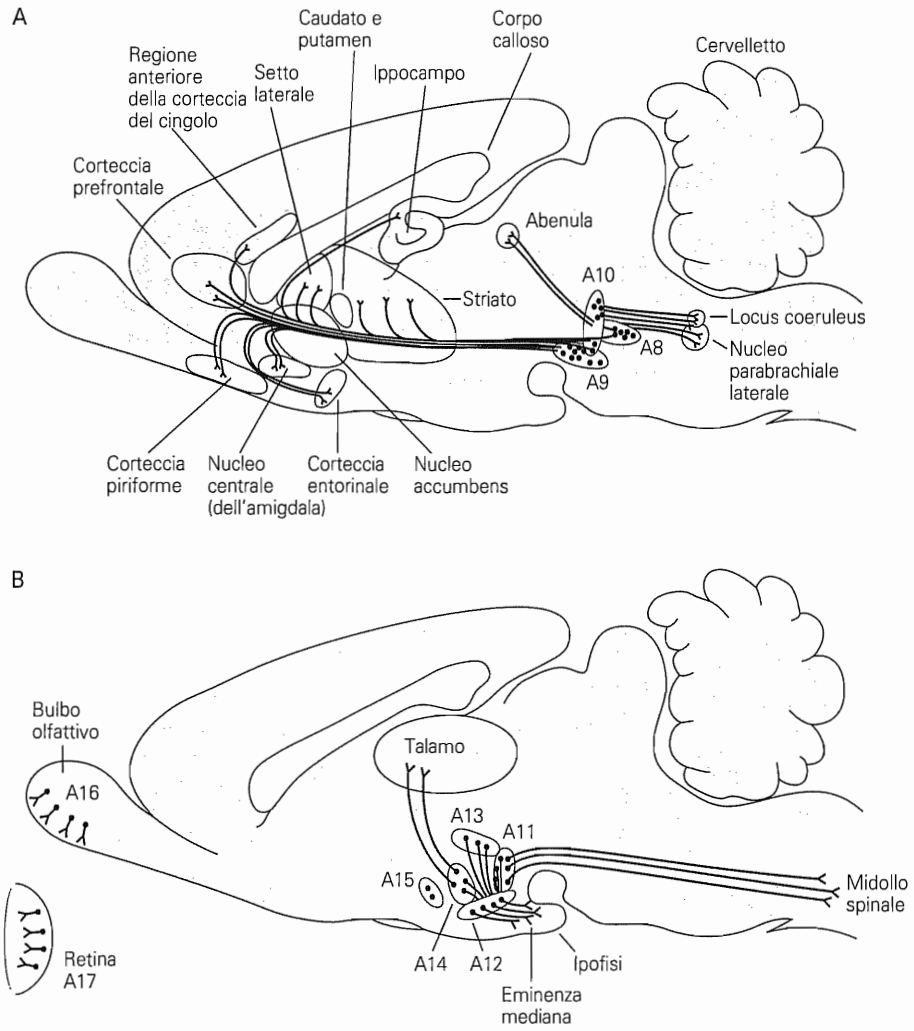


Figura 45.3 Neuroni dopaminergici del tronco dell'encefalo e dell'ipotalamo.
A. I neuroni dopaminergici della substantia nigra (gruppo A9), dell'adiacente campo retrorubrale (gruppo A8) e dell'area tegmentale ventrale (gruppo A10) formano un importante fascio di fibre ascendenti che termina nello striato, nella corteccia fronto-temporale e nel sistema limbico, compreso il nucleo centrale dell'amigdala e il setto laterale.
B. I neuroni dopaminergici dei gruppi cellulari A11 dell'ipotalamo e A13 della zona incerta danno origine a proiezioni discendenti lunghe che raggiungono le aree del sistema nervoso autonomo della parte inferiore del bulbo e del midollo spinale. I neuroni dei gruppi A12 e A14, disposti lungo la parete del terzo ventricolo, sono implicati nel controllo del sistema endocrino. Alcuni di essi liberano dopamina, che funge da fattore inibente la liberazione di prolattina, nel circolo portale ipofisario.

ri dei sistemi ipotalamici che controllano l'apparato cardiovascolare e la termoregolazione e modulano la responsività dei neuroni corticali.

Gruppi cellulari colinergici

L'acetilcolina è il neurotrasmettitore sia dei motoneuroni somatici che dei neuroni pregangliari del sistema autonomo. A livello del tronco dell'encefalo e del proencefalo sono state identificate alcune popolazioni di interneuroni colinergici e i neuroni colinergici di grandi dimensioni del tegmento mesopontino e del proencefalo basale danno origine a proiezioni ascendenti lunghe (Figura 45.5). I neuroni colinergici mesopontini vengono suddivisi in una colonna ventrolaterale (gruppo cellulare Ch6 o *nucleo peduncolo-pontino*), disposta in vicinanza del margine laterale del peduncolo cerebellare superiore, e in una colonna dorsomediale (gruppo cellulare Ch5 o *nucleo tegmentale latero-dorsale*) che fa parte della sostanza gri-

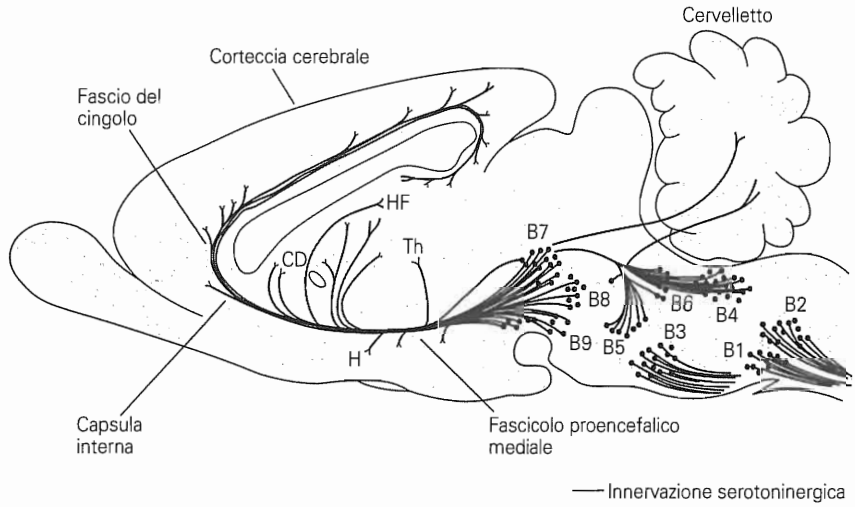


Figura 45.4 I neuroni serotoninergici sono disposti lungo la linea mediana del tronco dell'encefalo. I neuroni dei gruppi B1-3, che corrispondono ai nuclei rafe magno, rafe pallido e rafe oscuro del bulbo, proiettano alla parte caudale del bulbo e al midollo spinale. I neuroni dei gruppi B4-9, che comprendono i nuclei rafe pontino, rafe mediano e rafe dorsale, proiettano alla parte rostrale del tronco dell'encefalo, all'ipotalamo, al talamo e alla corteccia cerebrale. CD = nucleo caudato; HF = formazione dell'ippocampo; H = ipotalamo; Th = talamo.

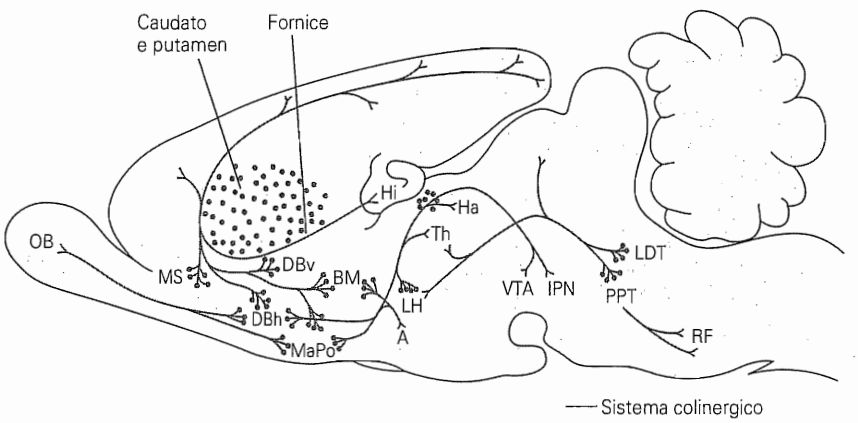


Figura 45.5 I neuroni colinergici della parte rostrale del tegmento pontino e del proencefalo basale innervano diffusamente la maggior parte del tronco dell'encefalo e del proencefalo. I gruppi colinergici del proencefalo basale sono costituiti dal setto mediale (MS) (gruppo Ch1), dai nuclei dei bracci verticale e orizzontale della banda diagonale (DBv e DBh) (gruppi Ch2 e Ch3) e dal nucleo basale di Meynert (BM) (gruppo Ch4), che innervano in maniera topografica tutta la corteccia cerebrale, nonché l'ippocampo (Hi) e l'amigdala (Am). I neuroni colinergici del ponte, situati nei nuclei tegmentali latero-dorsale (LDT) (gruppo Ch5) e peduncolo-pontino (PPT) (gruppo Ch6), innervano la formazione reticolare del tronco dell'encefalo (RF) e il talamo (Th). Ha = nucleo dell'abenula; IPN = nucleo interpeduncolare; LH = ipotalamo laterale; MaPo = nucleo preottico magnocellulare; OB = bulbo olfattivo; VTA = area tegmentale ventrale.

►

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 45.1

gia periacqueduttale ed è situata rostralmente al locus coeruleus. Questi due gruppi cellulari inviano una cospicua proiezione discendente alla formazione reticolare del ponte e del bulbo ed una proiezione ascendente diffusa al talamo. Si ritiene che queste proiezioni svolgano un importante ruolo nella regolazione del ciclo sonno-veglia (Capitolo 47).

Gruppo cellulare istaminergico

Nei mammiferi i neuroni istaminergici cerebrali formano un esteso aggregato cellulare a livello della parte postero-laterale dell'ipotalamo, il *nucleo tubero-mammillare*, e parecchi altri aggregati cellulari più piccoli, strettamente associati fra di loro (gruppi cellulari E1-E5) (Figura 45.6). Il numero dei neuroni istaminergici del nucleo tubero-mammillare è all'incirca uguale a quello dei neuroni noradrenergici del locus coeruleus e le proiezioni di questi neuroni sono altrettanto diffuse, in quanto le sedi di terminazione vanno dal midollo spinale a tutto il mantello corticale. I neuroni istaminergici del nucleo tubero-mammillare contribuiscono al mantenimento dello stato di vigilanza del proencefalo. Anche altri neuroni dell'area ipotalamica laterale, che contengono il neurotrasmettitore peptidico orexina o l'ormone che concentra la melanina, hanno proiezioni diffuse alla corteccia cerebrale, al tronco dell'encefalo e al midollo spinale (v. Figura 45.10) e contribuiscono alle risposte caratteristiche dello stato di vigilanza.

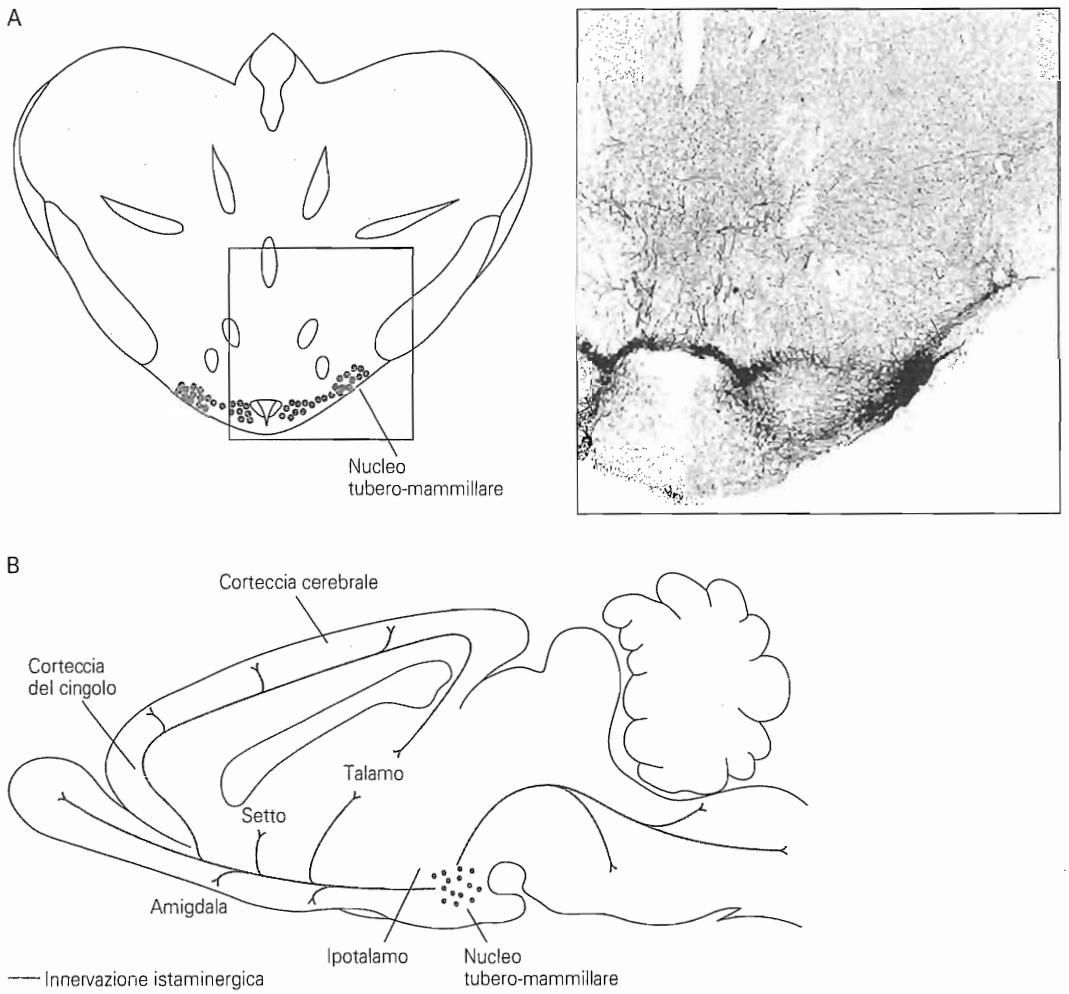


Figura 45.6 Tutti i neuroni istaminergici del cervello si trovano nell'ipotalamo.
A. Le cellule istaminergiche sono raccolte nel nucleo tubero-mammillare dell'ipotalamo postero-laterale. Si distinguono due aggregati di cellule, uno è localizzato ventrolateralmente lungo il margine del cervello e l'altro dorsomedialmente lungo il margine del recesso mammillare del terzo ventricolo. La microfotografia a destra documenta che alcune cellule sono disposte a mo' di ponte fra questi due gruppi cellulari.
B. I neuroni istaminergici innervano tutto il nevrasse, dalla corteccia cerebrale al midollo spinale.

nimento della postura. Alcuni neuroni della formazione reticolare mesopontina sono anche in grado di generare schemi di movimenti stereotipati. Per esempio, è possibile indurre movimenti locomotori stimolando elettricamente la regione locomotoria mesencefalica, che è un'area adiacente al nucleo colinergico peduncolo-pontino che riceve numerose afferenze dal sistema extrapiramidale (v. Capitolo 37).

Il *tratto reticolospinale laterale* si origina da neuroni della formazione reticolare bulbare mediale ed inibisce l'attività dei motoneuroni spinali e di quelli dei nuclei dei nervi cranici. L'attivazione di neuroni glicinergici di questa via induce la comparsa di salve di potenziali sinaptici inibitori nei motoneuroni ed in questo modo si ha perdita del tono muscolare, o *atonia*. Intense scariche dei neuroni della formazione reticolare bulbare si osservano nel corso dell'atonia che si verifica nel corso del sonno accompagnato da movimenti oculari rapidi o sonno REM (*rapid eye movement*). Si ritiene che queste scariche siano controllate da neuroni colinergici del nucleo peduncolo-pontino.

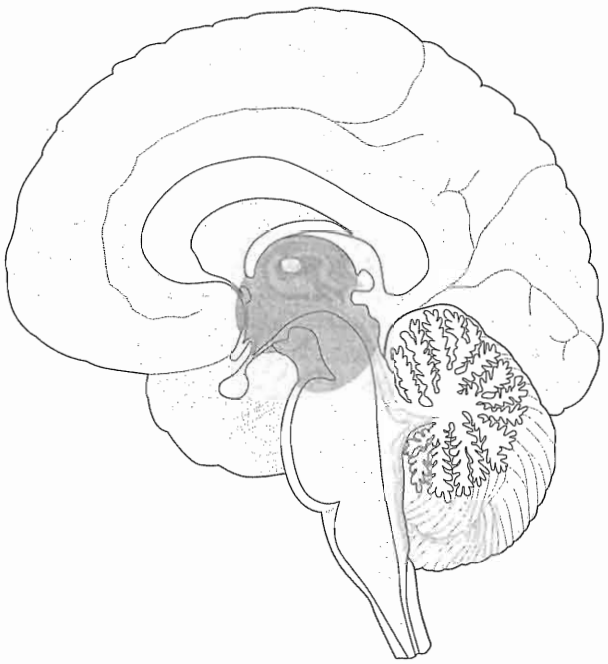


Figura 45.7 Le lesioni del sistema ascendente di vigilanza, dalla parte rostrale del ponte fino al talamo e all'ipotalamo (area più scura), possono determinare perdita di coscienza.

Lo stato di vigilanza e gli stati di coscienza vengono modulati da proiezioni ascendenti del tronco dell'encefalo

Le vie ascendenti che prendono origine dai gruppi cellulari monoaminergici del tronco dell'encefalo e dell'ipotalamo e terminano a livello della corteccia cerebrale e del talamo aumentano lo stato di veglia e di vigilanza, nonché la responsività dei neuroni corticali e talamici agli stimoli sensitivi; tale stato di all'erta viene anche denominato *arousal* o stato di vigilanza. Queste vie si congiungono con le vie ascendenti colinergiche provenienti dai nuclei peduncolo-pontino e tegmentale latero-dorsale e con fibre provenienti da altri gruppi cellulari situati fra il nucleo parabrachiale e la formazione reticolare paramediana del mesencefalo e formano il *sistema ascendente di vigilanza*.

Il sistema ascendente di vigilanza si divide in due rami principali a livello della giunzione del mesencefalo con il diencefalo. Un ramo penetra nel talamo, a livello del quale attiva e modula i nuclei talamici di ritrasmissione nonché i nuclei intralaminari ed i nuclei con questi correlati che inviano ampie proiezioni diffuse alla corteccia cerebrale. L'altro ramo passa attraverso l'area ipotalamica laterale e si congiunge con le proiezioni ascendenti provenienti dai gruppi cellulari dell'ipotalamo e del proencefalo basale, che innervano tutte in modo diffuso la corteccia cerebrale. Le lesioni di ciascuno di questi due rami provocano alterazioni dello stato di coscienza (Figura 45.7).

Lo stato di coscienza è in rapporto con l'attività globale della corteccia cerebrale

La natura della coscienza è stata oggetto di un grande interesse filosofico almeno sin dai tempi del *Menone* di Platone. Tuttavia, solo negli ultimi cento anni le ipotesi sulle basi della coscienza sono state influenzate dalle conoscenze sui meccanismi funzionali del sistema nervoso centrale. Attualmente c'è un consenso generale nel considerare la coscienza come la proprietà dell'essere consapevoli di se stessi e del posto dove stiamo. Queste proprietà sono tuttavia molto difficili da precisare scientificamente (v. Capitolo 20).

Di conseguenza, i clinici si basano su una definizione di natura pragmatica fondata sulla capacità dell'individuo di rispondere in modo appropriato agli stimoli ambientali. Accurate osservazioni cliniche hanno dimostrato che la capacità di orientarsi in modo appropriato verso gli stimoli dipende dall'attività globale dei due emisferi cerebrali. Quando vengono lese alcune regioni della corteccia cerebrale la capacità di elaborare certi tipi di informazione va perduta e perciò viene a mancare la consapevolezza di alcuni aspetti dell'ambiente. Per esempio, un paziente con lesione dell'area di Wernicke dell'emisfero dominante non è più consapevole del contenuto semantico del linguaggio e perciò tende ad usare ed interpretare il linguaggio solo per la sua componente di gestualità emozionale. Questa perdita "frazionata" della coscienza è stata analizzata dettagliatamente nel Capitolo 19. Secondo questa concezione, perché si manifestino disturbi generalizzati della coscienza è necessario sia presente un'alterazione funzionale diffusa di entrambi gli emisferi cerebrali.

Uno dei problemi che scaturiscono da una definizione della coscienza basata sulla capacità di rispondere agli stimoli ha attratto l'attenzione dei ricercatori all'inizio del ventesimo secolo allorquando cominciarono ad esse-

 ISBN 88-408-1256-3

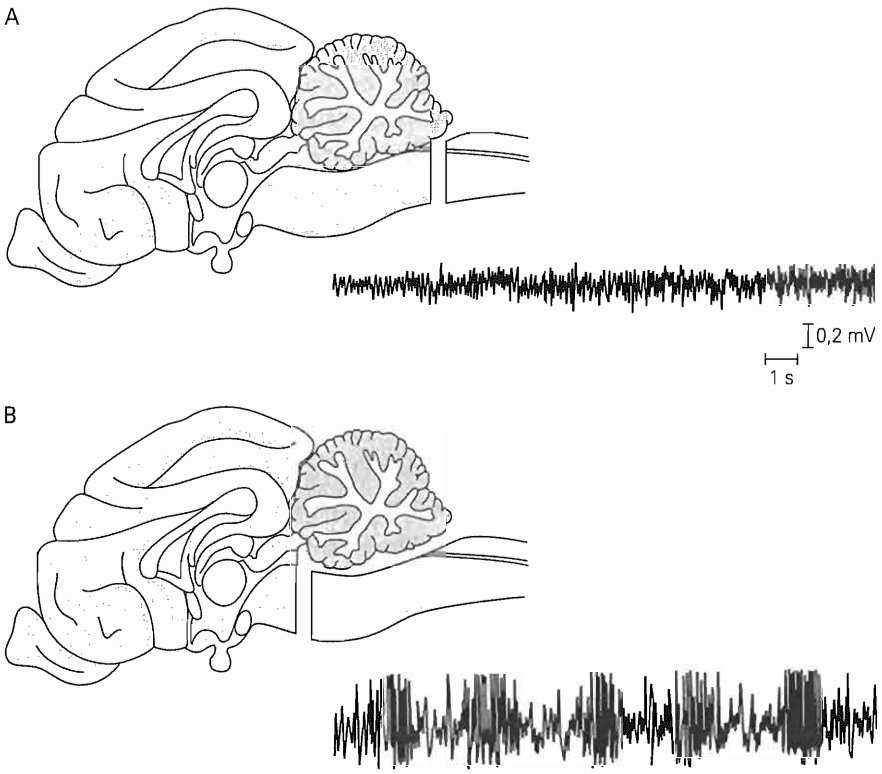


Figura 45.8 L'elettroencefalogramma è una tecnica di registrazione dell'attività elettrica della corteccia cerebrale.
A. Una sezione della parte inferiore del tronco dell'encefalo eseguita al livello riportato nel disegno priva il cervello dei segnali sensitivi provenienti dal midollo spinale. A questo preparato sperimentale il neurofisiologo belga Frederic Bremer diede il nome di preparato *encephale isolé*. Questi preparati animali sono svegli, rispondono agli stimoli sensitivi trigeminali e a quelli visivi ed uditivi e sono in grado di muovere in maniera normale la faccia e gli occhi. Il loro elettroencefalogramma (EEG) è caratterizzato da un'attività elettrica di basso voltaggio e rapida, cioè si tratta di un tracciato *desincronizzato* tipico dello stato di veglia.
B. Quando viene fatta una sezione al livello indicato nel disegno, fra i collicoli superiori ed i collicoli inferiori, il gatto sembra dormire e non è in grado di rispondere con movimenti oculari agli stimoli visivi. Il suo EEG è caratterizzato da un'attività di elevato voltaggio e lenta, cioè presenta un tracciato *sincronizzato*, caratteristico di una condizione di sonno.

re pubblicati casi di pazienti con lesioni del tronco dell'encefalo che non si estendevano agli emisferi cerebrali e che non erano più in grado di rispondere agli stimoli ambientali. La maggior parte degli studiosi ritennero che l'incapacità di rispondere agli stimoli fosse dovuta ad alterazioni delle vie sensoriali e motorie. Tuttavia, per la mancanza di tecniche in grado di misurare l'attività corticale era piuttosto difficile dimostrare la infondatezza di questa concezione.

Fortunatamente, alla fine degli anni intorno al 1920 lo psichiatra svizzero Hans Berger mise a punto la tecnica dell'elettroencefalografia, che consiste nella registrazione dell'attività elettrica della corteccia cerebrale (v. Scheda 46.1). Durante la veglia vigile l'elettroencefalogramma (EEG) registra un'attività elettrica rapida ($\gg$ 12 Hz) di basso voltaggio, che è stata denominata *desincronizzata*. Durante il sonno profondo l'EEG è dominato da un'attività elettrica lenta ($\ll$ 3 Hz) di elevato voltaggio, detta *sincronizzata* (Figura 45.8). Queste caratteristiche dell'attività EEG verranno prese in esame in modo dettagliato nel Capitolo 47.

L'EEG è il risultato di due modalità di scarica dei neuroni talamici

L'EEG è importante per la valutazione dello stato di veglia perché l'attività elettrica della corteccia cerebrale dipende dalle caratteristiche di scarica del sistema talamocorticale, che è una componente indispensabile per il mantenimento della condizione di veglia. Come vedremo nei due capitoli successivi, l'attività elettrica registrata dalla superficie del cranio dipende dalla sommazione dei potenziali sinaptici che insorgono nei dendriti dei neuroni corticali. Perciò il ritmo dell'EEG dipende dalla sincronizzazione delle onde che derivano dalla sommazione dei potenziali sinaptici generati dall'attività dei neuroni talamo-corticali. La ritmicità dell'attività talamica, a sua volta, dipende da due importanti proprietà dei neuroni talamici di ritrasmissione.

In primo luogo, i neuroni talamici di ritrasmissione possono trovarsi in due diversi stati fisiologici: una modalità di trasmissione ed una modalità di scarica a raffica (Figura 45.9). Quando il potenziale di membrana di un neurone talamico di ritrasmissione è prossimo alla soglia di scarica, il neurone si trova nella *modalità di trasmissione*: i potenziali sinaptici eccitatori generati dai segnali afferenti generano nei neuroni una scarica le cui caratteristiche dipendono dalle caratteristiche dello stimolo sensoriale. Quando il neurone talamico è iperpolarizzato da segnali afferenti inibitori, esso si trova nella modalità di scarica a raffica.

Come vedremo in maniera dettagliata nel Capitolo 46, i neuroni talamici di ritrasmissione possiedono uno speciale canale voltaggio-dipendente per il calcio che si inattiva quando il potenziale di membrana è prossimo alla soglia. Al contrario, quando il neurone di ritrasmissione è iperpolarizzato, i potenziali sinaptici eccitatori generati dai segnali afferenti determinano l'apertura transitoria di questi canali per il calcio e la comparsa di una corrente di Ca^{2+} che porta il potenziale di membrana del neurone oltre la soglia necessaria per la genesi dei potenziali d'azione. Di conseguenza, il neurone genera una raffica di potenziali d'azione che determina un'ulte-

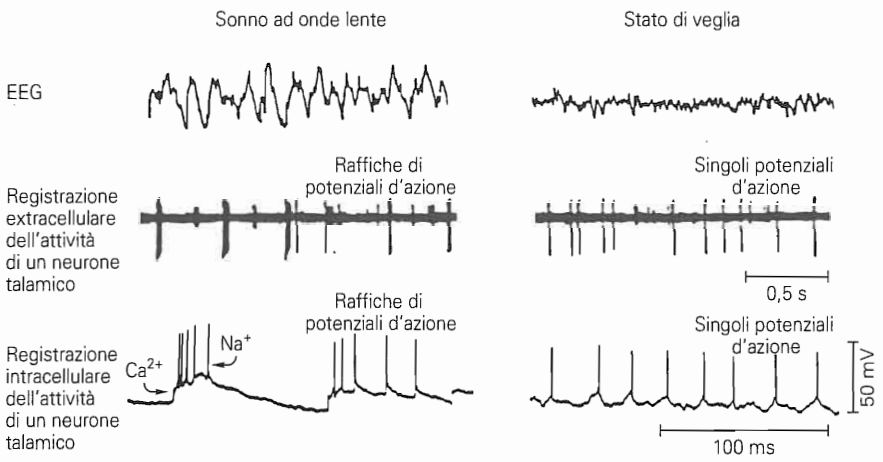


Figura 45.9 L'attività dei neuroni talamici di ritrasmissione può presentarsi in due diverse modalità: modalità di scarica a raffica e modalità di trasmissione.
A sinistra. Modalità di scarica a raffica. Quando i neuroni talamici sono iperpolarizzati da potenziali postsinaptici inibitori, rispondono a depolarizzazioni di breve durata con una raffica di potenziali d'azione. Ogni raffica di potenziali d'azione genera una salva di potenziali postsinaptici eccitatori nei dendriti dei neuroni corticali, producendo un'attività EEG ad onde lente detta attività sincronizzata.
A destra. Modalità di trasmissione. Quando i neuroni talamici sono in uno stato di leggera depolarizzazione, i potenziali sinaptici prodotti dai segnali afferenti generano singoli potenziali d'azione. In questa modalità il neurone talamico ritrasmette fedelmente gli impulsi sensoriali alla corteccia cerebrale, ma queste complesse caratteristiche di scarica dei neuroni talamici generano solo modificazioni quasi costanti e di piccola ampiezza dei potenziali dendritici dei neuroni corticali. Il tracciato EEG che viene registrato in queste condizioni è caratterizzato da onde di piccolo voltaggio e viene detto desincronizzato.

riore apertura di canali del calcio, finché la quantità di calcio entrata all'interno della cellula non diviene tale da innescare una corrente potassica calcio-attivata. La corrente potassica iperpolarizza la cellula, riportando il suo potenziale al livello iniziale al quale si genera un nuovo ciclo di scarica a raffica.

Questo meccanismo pone due problemi. In che modo le cellule talamiche di ritrasmissione vengono iperpolarizzate all'inizio? Qual è la natura del segnale inibitorio? I neuroni talamici di ritrasmissione hanno potenti interazioni reciproche con interneuroni inibitori GABAergici del nucleo reticolare del talamo. Il nucleo reticolare è formato da una sottile lamina di neuroni GABAergici disposta in corrispondenza della superficie del talamo. I dendriti dei suoi neuroni ricevono collaterali provenienti dagli assoni dei neuroni talamocorticali e corticotalamici che attraversano il nucleo. Il nucleo reticolare è organizzato in maniera topografica e i suoi neuroni proiettano ai nuclei di ritrasmissione dai quali ricevono afferenze. Quando i neuroni del nucleo reticolare entrano in attività, iperpolarizzano i neuroni talamici di ritrasmissione e quindi la capacità di questi ultimi di raggiungere la soglia di scarica in risposta ai segnali sensoriali afferenti dipende dall'attività dei neuroni del nucleo reticolare.

Quando vengono iperpolarizzati, sia i neuroni dei nuclei talamici di ritrasmissione che quelli inibitori del nucleo reticolare entrano nella modalità di scarica a raffica. Nei neuroni di ritrasmissione le afferenze provenienti dal nucleo reticolare generano potenziali sinaptici inibitori mediati da recettori $GABA_B$. Questi segnali inibitori rimuovono l'inattivazione dei canali del calcio e la conseguente modificazione del potenziale di membrana genera una raffica di potenziali d'azione. A loro volta, i neuroni talamici di ritrasmissione inviano segnali eccitatori ai neuroni reticolari, che innescano un'altra raffica di attività nei neuroni reticolari stessi.

La conseguente scarica ritmica e sincrona dei neuroni talamici di ritrasmissione produce onde di potenziali sinaptici eccitatori a livello dei dendriti dei neuroni corticali. I cicli di depolarizzazione vengono registrati nell'EEG come onde lente, ritmiche e questo tipo di tracciato indica che il talamo non è in grado di ritrasmettere informazioni sensoriali alla corteccia (Figura 45.9). Questo tracciato sincronizzato dell'EEG si osserva nel sonno profondo (Capitolo 47) e si registra anche in altre condizioni patologiche nelle quali si produce il blocco della trasmissione talamocorticale, come avviene nel coma o durante certi tipi di accessi epilettici (v. Capitolo 46). Al contrario, quando il talamo è nella modalità di trasmissione (per es., durante lo stato di veglia), il tracciato desincronizzato dell'EEG indica che vengono ritrasmesse informazioni sugli stimoli sensoriali.

Durante il normale stato di veglia il talamo viene mantenuto nella modalità di trasmissione dall'azione delle afferenze colinergiche provenienti dalla parte rostrale del ponte e dal proencefalo basale. Le principali afferenze colinergiche ai nuclei talamici di ritrasmissione originano dai nuclei peduncolo-pontino e tegmentale latero-dorsale del tronco dell'encefalo. Questi nuclei, insieme ai neuroni colinergici del proencefalo basale, innervano il nucleo reticolare del talamo, riducendone l'attività e impedendo perciò che esso iperpolarizzi i neuroni talamici di ritrasmissione durante lo stato di veglia.

 ISBN 88-408-1256-3

Le lesioni di entrambi i rami del sistema ascendente di vigilanza possono determinare alterazioni dello stato di coscienza

Esperimenti di lesione condotti sugli animali da esperimento e osservazioni cliniche hanno dimostrato che lesioni di uno dei due rami del sistema ascendente di vigilanza, cioè del ramo passante per il talamo o di quello passante per l'ipotalamo, possono provocare alterazioni dello stato di coscienza (Figura 45.10). La sezione del tronco dell'encefalo al di sotto della parte rostrale del ponte non ha alcuna influenza sullo stato di coscienza. Le sezioni acute eseguite rostralmente al collicolo inferiore causano sempre coma, che è una condizione caratterizzata dalla completa mancanza di coscienza. Anche lesioni circoscritte che interessano la formazione reticolare paramediana del mesencefalo sono sufficienti per determinare questa condizione, mentre lesioni di maggiore estensione del tegmento laterale della parte rostrale del tronco dell'encefalo non causano coma. Infatti le lesioni della formazione reticolare paramediana fino alla giunzione del mesencefalo con il diencefalo determinano alterazioni dello stato di coscienza in quanto interessano gli assoni provenienti da entrambi i rami del sistema ascendente di vigilanza.

Le lesioni dell'ipotalamo postero-laterale interrompono il ramo passante per l'ipotalamo e provocano un marcato rallentamento dell'EEG e assenza dello stato di vigilanza comportamentale, anche se rimane integro il ramo passante per il talamo. Al contrario, le lesioni del talamo o delle sue afferenze provenienti dal nucleo reticolare impediscono al cervello di mantenere uno stato desincronizzato o di veglia. Se le lesioni sono sufficientemente estese, il ritmo EEG scompare del tutto.

Lesioni bilaterali del proencefalo possono provocare coma, uno stato vegetativo persistente o la comparsa di segni di morte cerebrale

Il coma può essere provocato anche da lesioni bilaterali degli emisferi cerebrali. Per esempio, ematomi subdurali bilaterali (accumuli di sangue nello spazio tra la dura madre e l'aracnoide, che in generale sono provocati da traumi cranici) o tumori cerebrali a focolai multipli (o molto estesi) o aree multiple di edema possono comprimere entrambi gli emisferi. Più spesso, un interessamento bilaterale del proencefalo può verificarsi a seguito di un processo metabolico diffuso, quale uno squilibrio elettrolitico o l'anossia. Se le alterazioni metaboliche persistono, possono provocare una condizione permanente di lesione corticale diffusa.

I neuroni piramidali di grandi dimensioni della formazione dell'ippocampo e della corteccia cerebrale (segnatamente quelli della III e della V lamina) sono le cellule che soffrono maggiormente per un'ossigenazione inadeguata (*ipossia*) o per un apporto insufficiente di sangue (*ischemia*). Se molti neuroni di questo tipo vengono danneggiati, il numero dei neuroni ancora funzionanti può non essere sufficiente per mantenere lo stato di coscienza. Dopo un periodo di coma di 1-2 settimane questi pazienti entrano in un ciclo sonno-veglia piatto detto *stato vegetativo persistente*. Sembrano svegli e possono perfino mangiare se il cibo viene loro posto in bocca, sorridono e piangono, e fissano gli oggetti dell'ambiente circostante come fanno i neonati idroencefalici. Tuttavia, le loro azioni non hanno nessuna finalità cognitiva e nessuna relazione con gli eventi che accadono attorno a loro.

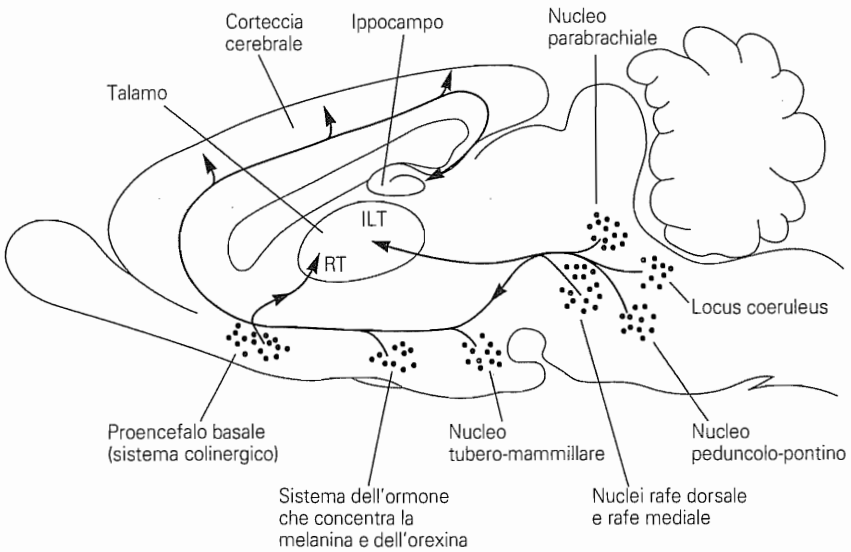


Figura 45.10 Il sistema ascendente di vigilanza è composto dagli assoni di popolazioni di cellule situate a livello della parte superiore del tronco dell'encefalo, dell'ipotalamo e del proencefalo basale. Queste vie innervano in maniera diffusa il talamo e la corteccia cerebrale e mantengono sia il talamo che la corteccia cerebrale in uno stato che permette loro rispettivamente di ritrasmettere informazioni sensoriali e di rispondere in modo appropriato alle informazioni sensoriali che ricevono. Le lesioni sia della via principale che compone questo sistema a livello del tronco dell'encefalo che dei suoi rami a livello del talamo o dell'ipotalamo possono provocare perdita di coscienza. RT = nucleo reticolare del talamo; ILT = nuclei intralaminari del talamo.

Lo stato vegetativo persistente dev'essere distinto dalla *morte cerebrale*, nella quale si verifica la scomparsa di tutte le funzioni cerebrali. I pazienti che si trovano in una condizione di morte cerebrale possono essere in grado di dare risposte motorie organizzate a livello spinale, che possono comprendere anche schemi motori di attività quali movimenti di retrazione o, in rari casi, di sollevamento del tronco o movimenti delle braccia (sindrome di Lazzaro). Anche in questi casi non si osservano movimenti finalizzati delle braccia, della faccia o degli occhi, nessuna risposta riflessa mediata dal tronco dell'encefalo a stimoli sensoriali (v. infra) e nessun movimento respiratorio.

Una visione d'insieme

Nell'Uomo il tronco dell'encefalo è in grado di organizzare molte forme di comportamento stereotipato che vanno dai movimenti oculari, dalle risposte orofacciali e dai movimenti respiratori al controllo posturale e perfino al cammino. Queste forme di comportamento sono controllate da vie motorie discendenti provenienti dal proencefalo. Inoltre, il tronco dell'encefalo regola il livello complessivo dell'attività del proencefalo, controllando il ciclo sonno-veglia e modulando la ritrasmissione delle informazioni sensoriali, in special modo di quelle dolorifiche, alla corteccia cerebrale.

Il contributo del tronco dell'encefalo a questi processi regolatori è documentato in modo significativo dai pazienti portatori di lesioni della parte inferiore del tronco dell'encefalo. Questi pazienti sono in uno stato di veglia, ma il proencefalo, che è rimasto intatto, non è più in grado di interagire con il mondo esterno; questa sindrome viene denominata condizione del *soggetto chiuso dentro* (*locked-in*). Questa condizione patologica è l'esatto opposto di quella dei pazienti che si trovano in uno stato vegetativo persistente, che presentano alterazioni estese del proencefalo provocate da ipossia e sembrano essere svegli ma sono completamente privi di coscienza.

Le tristi conseguenze di questi casi clinici sottolineano l'importanza del ruolo del tronco dell'encefalo nella modulazione dei sistemi motori e sensoriali attraverso le sue vie discendenti e nella regolazione dello stato di veglia del proencefalo attraverso le sue vie ascendenti.

Appendice: esame clinico del paziente in coma

La valutazione del paziente in coma deve basarsi, più di ogni altra parte dell'esame neurologico, sulle conoscenze dell'anatomia funzionale del tronco dell'encefalo. Per capire quali siano le cause del coma bisogna tener conto di due principi organizzativi. In primo luogo, le alterazioni dello stato di coscienza si verificano quando viene interessato il sistema ascendente di vigilanza a livello della porzione paramediana della parte superiore del ponte e del mesencefalo e le formazioni del talamo e dell'ipotalamo alle quali essa proietta o quando vengono interessati entrambi gli emisferi cerebrali. In secondo luogo, la presenza di manifestazioni patologiche a carico dei nervi cranici indica che la lesione interessa i nervi cranici stessi o i loro nuclei o gli interneuroni locali che li controllano. Poiché i nervi cranici ed i loro nuclei occupano sedi particolari, le loro alterazioni patologiche possono indicare il livello della lesione del tronco dell'encefalo.

Clinicamente gli stati di coscienza vengono valutati in base alla capacità di risposta dei pazienti agli stimoli ambientali

Lo stato di coscienza viene valutato clinicamente in base alla capacità dei pazienti di rispondere in modo appropriato agli stimoli ambientali. In generale, la perdita di questa capacità viene considerata come un'alterazione dello stato di coscienza. Debbono essere valutati due importanti aspetti dello stato di coscienza. In primo luogo, il *livello* dello stato di coscienza è in rapporto con la capacità di risveglio del paziente. Quando lo stato di coscienza è leggermente depresso, si parla di una condizione di *letargia*; i pazienti che si trovano in questa condizione possono essere facilmente risvegliati fino al raggiungimento di uno stato di veglia completo. I pazienti che non possono essere risvegliati del tutto vengono considerati in una condizione di *ottundimento* e quelli che rimangono in uno stato di son-

Tabella 45.1 Cause più comuni di encefalopatie metaboliche che inducono coma

Mancanza di substrati per il metabolismo cerebrale
Ipossia
Ipoglicemia
Ischemia globale
Ischemia multifocale provocata da emboli o da coagulazione intravascolare diffusa
Ischemia multifocale provocata da vasculite cerebrale
Alterazioni delle condizioni fisiologiche
Iponatriemia o ipernatriemia
Iperglicemia /iperosmolarità
Ipercalcemia
Ipermagnesiemia
Accessi epilettici ripetuti
Stato postaccessuale
Stato postconvulsivo
Ipotiroidismo
Ipocortisolismo
Tossine
Farmaci
Ipercarbia
Insufficienza epatica
Insufficienza renale
Sepsi
Meningite /encefalite
Emorragia subaracnoidea

 ISBN 88-408-1256-3

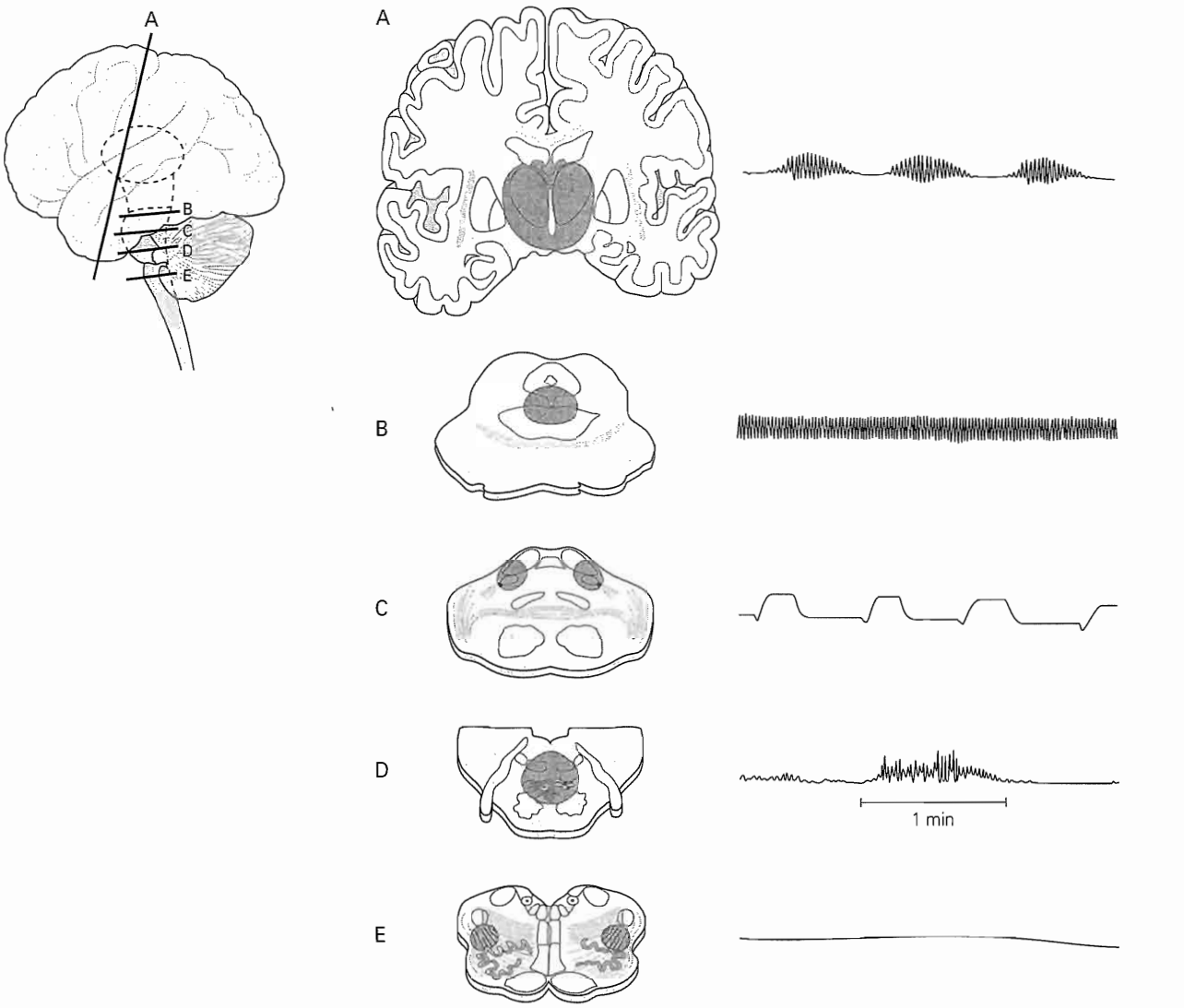


Figura 45.11 Nel paziente in coma le caratteristiche del respiro sono un indicatore fondamentale del livello cerebrale interessato da alterazioni funzionali. Quando si verifica una depressione diffusa del proencefalo (A), come avviene nel caso di una encefalopatia metabolica conseguente ad insufficienza epatica, può comparire un tipo particolare di respiro caratterizzato da oscillazioni ritmiche degli atti respiratori, intervallate da periodi di apnea, che è stato denominato *respiro di Cheynes-Stokes*. Le lesioni del mesencefalo (B) provocano iperventilazione. Le lesioni della parte superiore del ponte provocano la comparsa di un tipo respirazione particolare detto *apneusi* (C), in cui il respiro si arresta brevemente al culmine della fase di inspirazione. Quando la lesione interessa la parte inferiore del ponte o la parte superiore del bulbo, il respiro diventa irregolare e di profondità variabile e viene denominato respiro *atassico* (D). Questo tipo di respiro spesso prelude ad un suo arresto (E).

nolenza vengono considerati in una condizione di *stupore*. I pazienti che non sono in grado di dare alcuna risposta finalizzata vengono considerati in una condizione di *coma*.

In secondo luogo, il *contenuto* della coscienza può essere valutato prendendo in esame la pertinenza delle risposte del paziente. Abbiamo visto nei Capitoli 19 e 20 che la capacità di dare risposte comportamentali precise e finalizzate dipende dalle condizioni funzionali dei processi cognitivi di ordine superiore localizzati nel proencefalo. L'interessamento di particolari sistemi cognitivi può far perdere al paziente la capacità di valutare o di rispondere a determinati tipi di stimoli. Per esempio, il paziente con un'estesa lesione del lobo parietale destro e negligenza per il lato sinistro non ha consapevolezza del lato sinistro del suo corpo e del mondo esterno che sta alla sua sinistra (Capitolo 19). Processi patologici acuti, sia multifocali che diffusi, che determinano alterazioni del contenuto della coscienza vengono indicati dai neurologi con il termine di *encefalopatia*, mentre vengono denominati come *sindrome cerebrale organica acuta* dagli psichiatri. Al contrario, per indicare le alterazioni croniche si usa il termine di *demenza*. Si parla di *delirio* quando il paziente con alterazioni corticali diffuse misinterpreta le informazioni sensoriali e questa misinterpretazione induce uno stato di eccitamento e di vigilanza inconsulti.

La perdita di coscienza può dipendere da fattori strutturali o da fattori di origine metabolica

Poiché il livello di vigilanza del proencefalo viene regolato dal sistema ascendente di vigilanza, le alterazioni dello stato di coscienza possono essere causate sia da lesioni

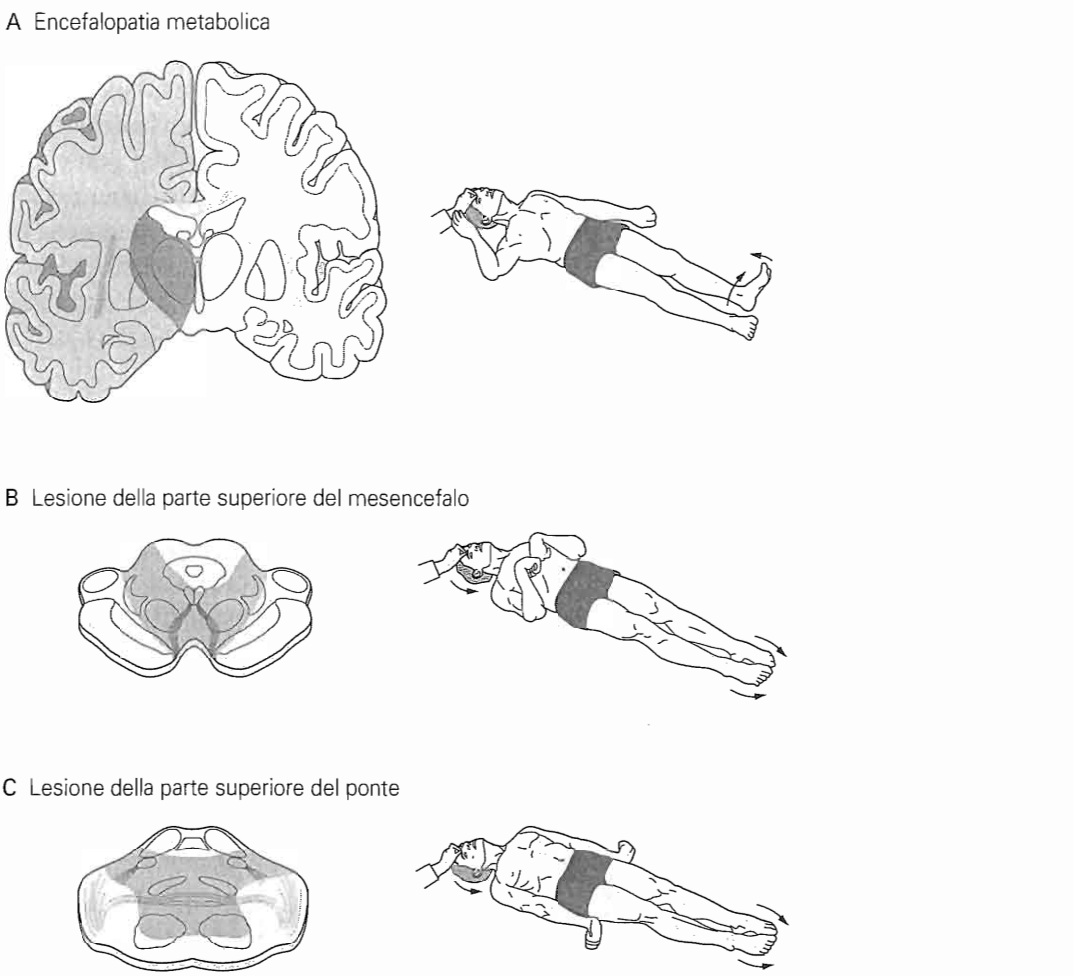


Figura 45.12 La risposta motoria alla stimolazione dolorifica costituisce un indicatore fondamentale della sede anatomica dell'alterazione funzionale cerebrale che è la causa del coma.
A. Un paziente affetto da encefalopatia metabolica diffusa può rispondere alla stimolazione dolorifica tentando di allontanare la mano dell'esaminatore (nel caso riportato nella figura l'esaminatore esercita una pressione a livello della cresta sovraorbitale, appena al di sopra dell'occhio). Se la lesione di un emisfero è di maggiori dimensioni di quella dell'altro emisfero, la risposta motoria può essere asimmetrica. L'arto contralaterale può non rispondere, la gamba è spesso ruotata verso l'esterno e la stimolazione della pianta del piede può provocare la flessione verso l'alto dell'alluce (riflesso di Babinski).
B. La lesione della parte superiore del mesencefalo si accompagna spesso ad una postura da decorticazione: estremità superiori flesse, estremità inferiori estese e dita dei piedi flessi verso il basso.
C. Le lesioni della parte inferiore del mesencefalo o della parte superiore del ponte fanno assumere una postura da decerebrazione, che è caratterizzata da estensione sia delle estremità superiori che di quelle inferiori. Il passaggio da una postura da decorticazione ad una postura da decerebrazione indica un deterioramento del tronco dell'encefalo che procede in direzione rostro-caudale e può condurre in pochi minuti ad insufficienza bulbare ed arresto del respiro.

di questo sistema che da processi patologici che interessano le sue strutture bersaglio del proencefalo.

Un interessamento patologico di entrambi gli emisferi cerebrali si verifica nella maggior parte dei casi a seguito di processi patologici di natura metabolica o tossica che colpiscono tutto il cervello. Le cause più comuni di encefalopatia metabolica sono elencate nella Tabella 45.1. Una caratteristica di questi pazienti è costituita dal fatto che le risposte riflesse mediate dal tronco dell'encefalo sono normali.

Al contrario, le lesioni del sistema ascendente di vigilanza a livello del tronco dell'encefalo o del diencefalo dipendono spesso da alterazioni strutturali. Poiché il sistema ascendente di vigilanza si trova in prossimità dei nuclei di molti nervi cranici, la presenza di alterazioni a carico di particolari riflessi mediati dal tronco dell'encefalo costituisce un segno distintivo di coma causato da un processo patologico di natura strutturale. Nel tronco dell'encefalo, inoltre, le strutture che sono di importanza cruciale per la vita sono raccolte le une vicino alle altre all'interno di uno spazio molto piccolo; pertanto anche una lesione poco estesa può mettere in pericolo la vita dei pazienti. Di conseguenza, è essenziale per il medico riconoscere le alterazioni focali del tronco dell'encefalo per poter intervenire il più rapidamente possibile.

Importanti indicazioni sulle cause che determinano il coma di origine strutturale vengono fornite dall'esame di quattro sistemi funzionali

L'esame del paziente in coma non è difficile e non richiede neppure molto tempo a patto che si conosca bene l'or-

 ISBN 88-408-1256-3

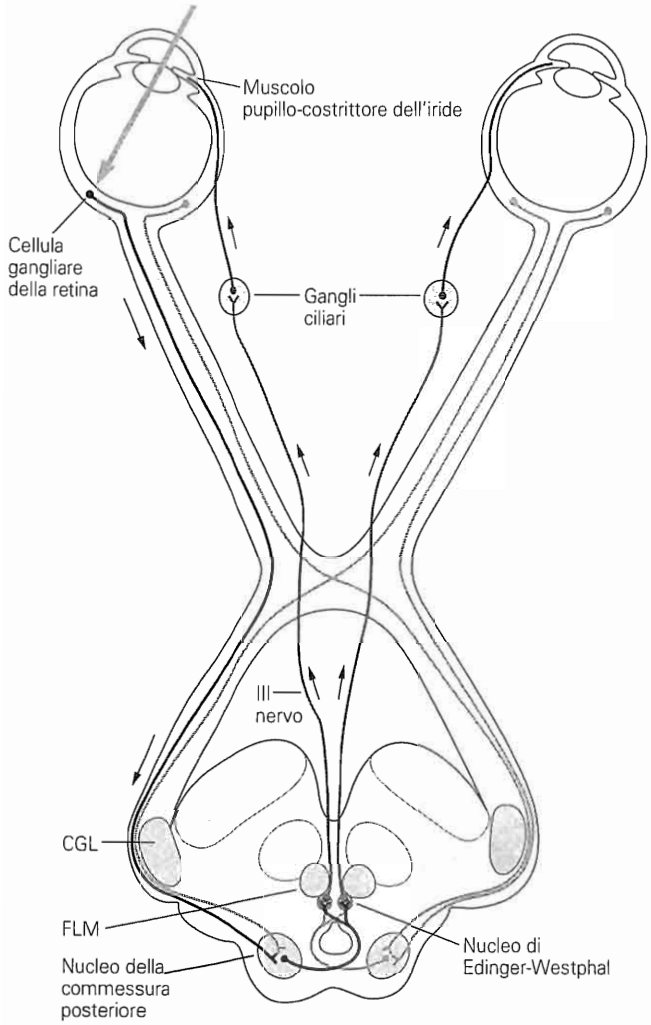


Figura 45.13 Il diametro della pupilla dipende dalle opposte influenze che esercitano il tono del sistema parasimpatico pupillo-costrittore (riprodotto schematicamente in questa figura) e quello del sistema ortosimpatico pupillo-dilatatore (Figura 45.14). La costrizione della pupilla alla luce viene provocata dalle cellule gangliari della retina che proiettano, attraverso il tratto ottico, ai nuclei pretettali, situati a livello della giunzione del talamo con il mesencefalo. I nuclei pretettali proiettano, attraverso la commessura posteriore, ai neuroni pregangliari parasimpatici del nucleo di Edinger-Westphal contralaterale. Questi neuroni, a loro volta, innervano i neuroni del ganglio ciliare che controllano il muscolo pupillo-costrittore dell'iride. FLM = fascicolo longitudinale mediale; CGL = corpo genicolato laterale.

ganizzazione del tronco dell'encefalo. La perdita delle funzioni cerebrali costituisce un evento importante e tutti i medici dovrebbero essere in grado di valutare i pazienti che sono in stato di coma e di approntare immediatamente tutte le terapie che possono salvar loro la vita.

Alterazioni del respiro

I primi sistemi che debbono essere esaminati in un paziente in coma sono sempre quello cardiovascolare e quello respiratorio. In ogni paziente con alterazioni dello stato di coscienza la prima cosa da fare è accertarsi che sia la perfusione che l'ossigenazione del cervello siano adeguate. Alterazioni patologiche diffuse del proencefalo senza una concomitante lesione del tronco dell'encefalo inducono spesso la comparsa del respiro di Cheynes-Stokes, caratterizzato da oscillazioni ritmiche della profondità del respiro interrotte da periodi di apnea (Figura 45.11). Le lesioni del ponte possono provocare apneusi (crampi inspiratori), mentre la presenza di un ciclo respiratorio irregolare suggerisce l'interessamento della parte inferiore del tronco dell'encefalo. Solo le lesioni bilaterali a livello della regione ventrolaterale del bulbo o a livello più caudale possono provocare una completa apnea.

Livello della capacità di risveglio e risposte motorie

Il paziente dovrebbe essere in grado di rispondere ad istruzioni verbali o a stimoli dolorifici (per es., strofinamento dello sterno, pressione sul letto ungueale) con movimenti appropriati dei quattro arti (Figura 45.12). Una riduzione della capacità di rispondere agli stimoli dolorifici indica la profondità del coma. Le risposte motorie asimmetriche, per es. l'incapacità a muovere gli arti di un lato, sono un segno infausto, in quanto indicano che c'è una lesione focale che interessa i sistemi discendenti del controllo motorio. Analogamente, un'asimmetria dei riflessi da stiramento (rilevata con la percussione sui tendini del bicipite, del tricipite, del ginocchio o della caviglia) o delle risposte plantari alla stimolazione dolorifica indica una lesione focale del sistema motorio discendente.

Le lesioni della parte superiore del tronco dell'encefalo possono provocare l'assunzione di particolari posture sia spontanee che in risposta a stimoli dolorifici. Per esempio, il paziente può giacere a braccia e gambe estese (*postura da decerebrazione*) o mantenere flesse le braccia ed estese le gambe (*postura da decorticazione*) bilateralmente o unilateralmente. Queste posture sono un segno infausto che indica la presenza di una lesione della parte superiore della formazione reticolare del tronco dell'encefalo e richiedono un intervento immediato se si vuol salvare il paziente.

Risposta pupillare alla luce

La risposta pupillare alla luce viene evocata indirizzando un fascio di luce viva verso un occhio. Gli assoni di alcune cellule gangliari della retina, dopo il loro decorso nel nervo ottico, nel chiasma ottico e nel tratto ottico, si portano all'area pretettale, che a sua volta proietta ai neuroni parasimpatici pregangliari che si trovano nel complesso dell'oculomotore, a livello del nucleo di Edinger-Westphal e dell'area adiacente del mesencefalo. Questi neuroni innervano le cellule gangliari parasimpatiche presenti nelle orbite, che a loro volta attivano bilateralmente i muscoli costrittori dell'iride, con conseguente costrizione delle due pupille (Figura 45.13).

La dilatazione della pupilla è mediata dall'innervazione ortosimpatica dell'iride che proviene dal ganglio cervicale superiore (Figura 45.14). I neuroni pregangliari che controllano la pupilla si trovano a livello della parte supe-

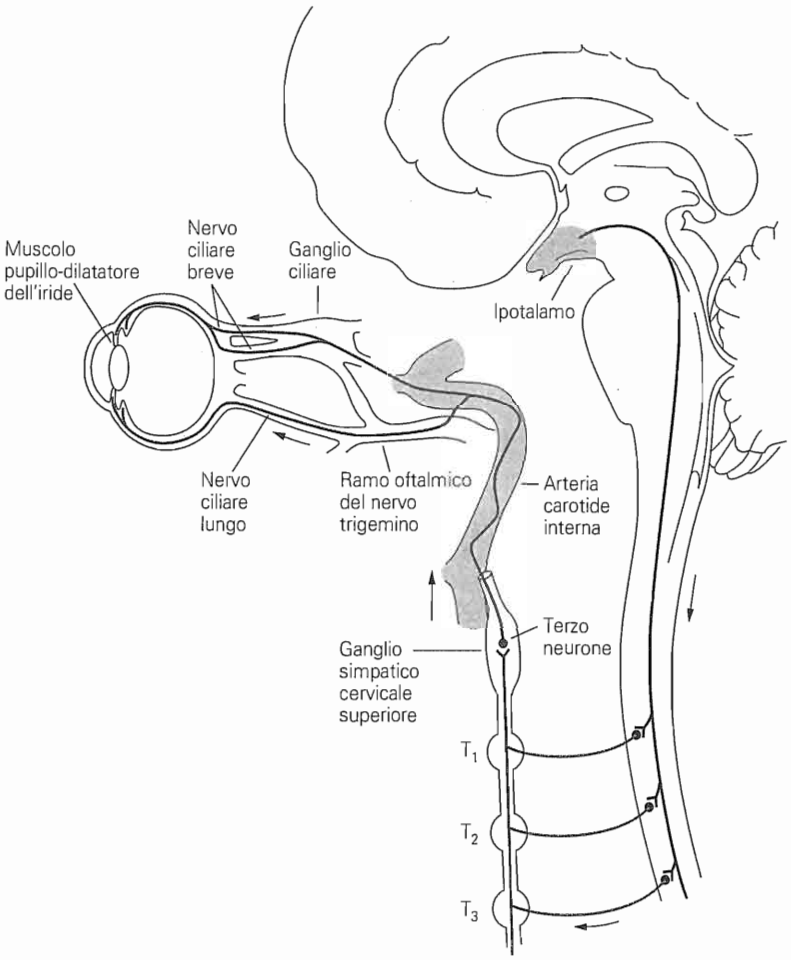


Figura 45.14 La dilatazione della pupilla è mediata da una via discendente proveniente dall'ipotalamo. Questa via decorre a livello della parte laterale del tronco dell'encefalo e raggiunge i neuroni pregangliari ortosimpatici dei primi tre segmenti toracici della colonna intermedio-laterale. Questi neuroni proiettano al ganglio cervicale superiore, i cui neuroni danno origine ad assoni che decorrono lungo l'arteria carotide fino all'orbita, dove innervano il muscolo pupillo-dilatatore dell'iride.

riore del midollo spinale e sono sotto il controllo di segnali eccitatori tonici provenienti dall'ipotalamo. Nel caso di alterazioni diffuse del proencefalo (per es., nell'encefalopatia metabolica) le pupille sono miotiche ma reagiscono alla luce (Figura 45.15). Anche le lesioni del ponte possono provocare una marcata miosi con pupille reattive perché sono state interrotte le vie che mediano la loro dilatazione. Anche i sedativi, ed in modo particolare gli oppioidi, possono provocare miosi con pupille reattive.

Al contrario, la perdita delle risposte pupillari alla luce quasi sempre è causata da alterazioni strutturali. Quando la lesione si verifica nel mesencefalo ed interessa l'area pretettale, le pupille assumono un diametro intermedio (o un po' più grande della norma) e non reagiscono alla luce. Le lesioni del mesencefalo a livello del terzo nervo provocano la perdita completa delle risposte pupillari (perché in questi casi, in generale, viene lesionato sia il sistema ortosimpatico discendente pupillo-dilatatore, che attraversa il mesencefalo lateralmente ai nuclei del terzo nervo, che il sistema pupillo-costrittore).

Una midriasi unilaterale si può verificare a seguito di lesioni del nervo oculomotore a livello del punto in cui fuoriesce dal mesencefalo (il fatto che il sistema ortosimpatico rimanga intatto fa sì che la pupilla che ha perso il controllo parasimpatico abbia un diametro maggiore). Le cause più comuni di compressione unilaterale del nervo oculomotore nei pazienti in coma sono da ascrivere ad un aneurisma dell'arteria comunicante posteriore o alla compressione del nervo oculomotore per erniazione del lobo temporale attraverso il forame delimitato dal tentorio causata, per esempio, da un tumore. L'erniazione del lobo temporale o dell'uncus (dislocazione dell'uncus, o margine mediale del lobo temporale) può condurre rapidamente a morte.

Movimenti oculari

Le vie che mediano i movimenti oculari, più di qualsiasi altra via, decorrono parallelamente al sistema ascendente di vigilanza a livello del tegmento paramediano della parte superiore del tronco dell'encefalo. Nei pazienti con interessamento diffuso del proencefalo gli occhi vagano spesso senza scopo nello spazio o non si muovono affatto spontaneamente. Tuttavia, quando viene applicato uno stimolo vestibolare, facendo ruotare il capo o irrigando il canale uditivo esterno con acqua fredda o calda, si dovrebbero osservare movimenti oculari congruenti con lo stimolo utilizzato (Figura 45.16). La rotazione del capo verso destra o verso sinistra, oppure verso l'alto o verso il basso, evoca movimenti oculari in direzione opposta. L'irrigazione del canale uditivo esterno con acqua fredda induce moti convettivi nei canali semicircolari, che provocano la deviazione degli occhi dal lato dell'orecchio irrigato; l'irrigazione con acqua calda ha effetti opposti.

 ISBN 88-408-1256-3

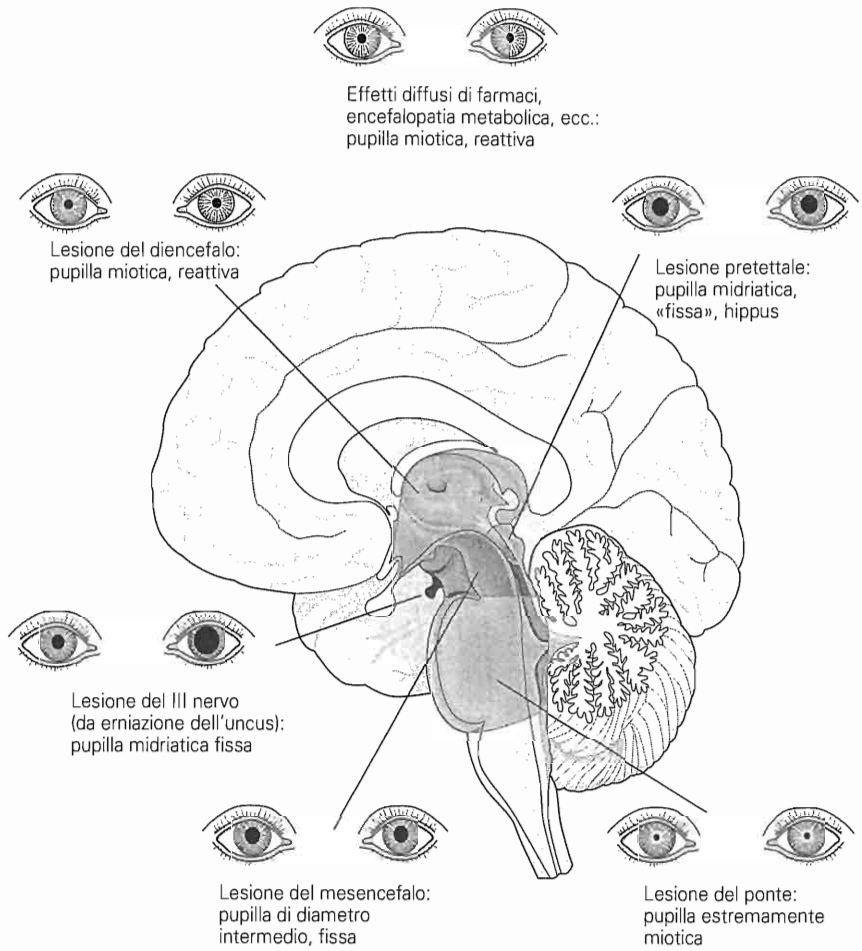


Figura 45.15 Nei pazienti in coma l'esame delle risposte pupillari può aiutare a determinare il livello dell'alterazione funzionale del sistema nervoso. Nei pazienti con riduzione del livello di coscienza causata da encefalopatia metabolica, ingestione di farmaci o compressione diffusa del diencefalo le pupille sono leggermente miotiche, ma rispondono vivacemente alla stimolazione fotica (in alto). La compressione dell'area pretettale (per es., da tumore della pineale) provoca la scomparsa della risposta pupillo-costrittrice alla luce; le pupille appaiono midriatiche e non reagiscono alla stimolazione fotica. Le lesioni del nervo oculomotore (III) sono generalmente unilaterali in quanto l'espansione dell'emisfero ipsilaterale generata dal processo patologico provoca l'erniazione dell'uncus (che forma il margine mediale del lobo temporale) attraverso l'apertura delimitata dal tentorio ed il conseguente schiacciamento del nervo oculomotore. La presenza di pupille non reattive e anisocoriche è un segno infausto in quanto indica che il tronco dell'encefalo sta per essere compresso dall'alto. La lesione del tegmento del mesencefalo provoca la scomparsa della risposta pupillare alla luce, anche se le pupille sono ancora in grado di dilatarsi quando viene applicato uno stimolo dolorifico (per es., pizzicando il collo) mediante una risposta puramente ortosimpatica (risposta ciliospinale). Le lesioni del ponte provocano una marcata miosi delle pupille, che tuttavia possono ancora dare una modesta risposta alla luce, come si può accertare osservandole attraverso una lente d'ingrandimento. Le lesioni del ponte interessano non solo la via pupillo-dilatatrice discendente proveniente dall'ipotalamo, ma anche le fibre ascendenti che raggiungono il nucleo di Edinger-Westphal, e ne inibiscono il tono.

L'assenza di movimenti oculari riflessi normali è indicativa di una lesione del tronco dell'encefalo. Una lesione focale del ponte che interessi il nervo abducente provoca la perdita dei movimenti di abduzione a carico soltanto dell'occhio ipsilaterale. Un'estesa lesione del tegmento pontino laterale che interessi o il nucleo dell'abducente o la formazione reticolare pontina paramediana provoca la perdita dei movimenti coniugati di *entrambi* gli occhi verso il lato della lesione. Una lesione del fascicolo longitudinale mediale, che mette in connessione il nucleo dell'abducente con il nucleo dell'oculomotore, interferisce solamente con l'adduzione dell'occhio ipsilaterale durante la deviazione contralaterale dello sguardo.

Una lesione a livello del mesencefalo che interessi il nervo oculomotore all'interno del tronco dell'encefalo o dopo la sua fuoriuscita provoca la perdita dei movimenti di elevazione, abbassamento e adduzione dell'occhio ipsilaterale, nonché la perdita della risposta pupillare alla luce. Tuttavia, la pupilla dell'altro occhio risponde con una miosi quando un fascio di luce viene indirizzato all'occhio paralizzato (risposta pupillare consensuale alla luce). La presenza di questa risposta indica che sia il nervo ottico che il mesencefalo dorsale ed il terzo nervo contralaterali sono ancora intatti.

Le terapie di pronto soccorso dei pazienti in coma possono salvare loro la vita

Anche se la terapia del paziente in coma non rientra fra gli scopi di questo libro, è importante rendersi conto che

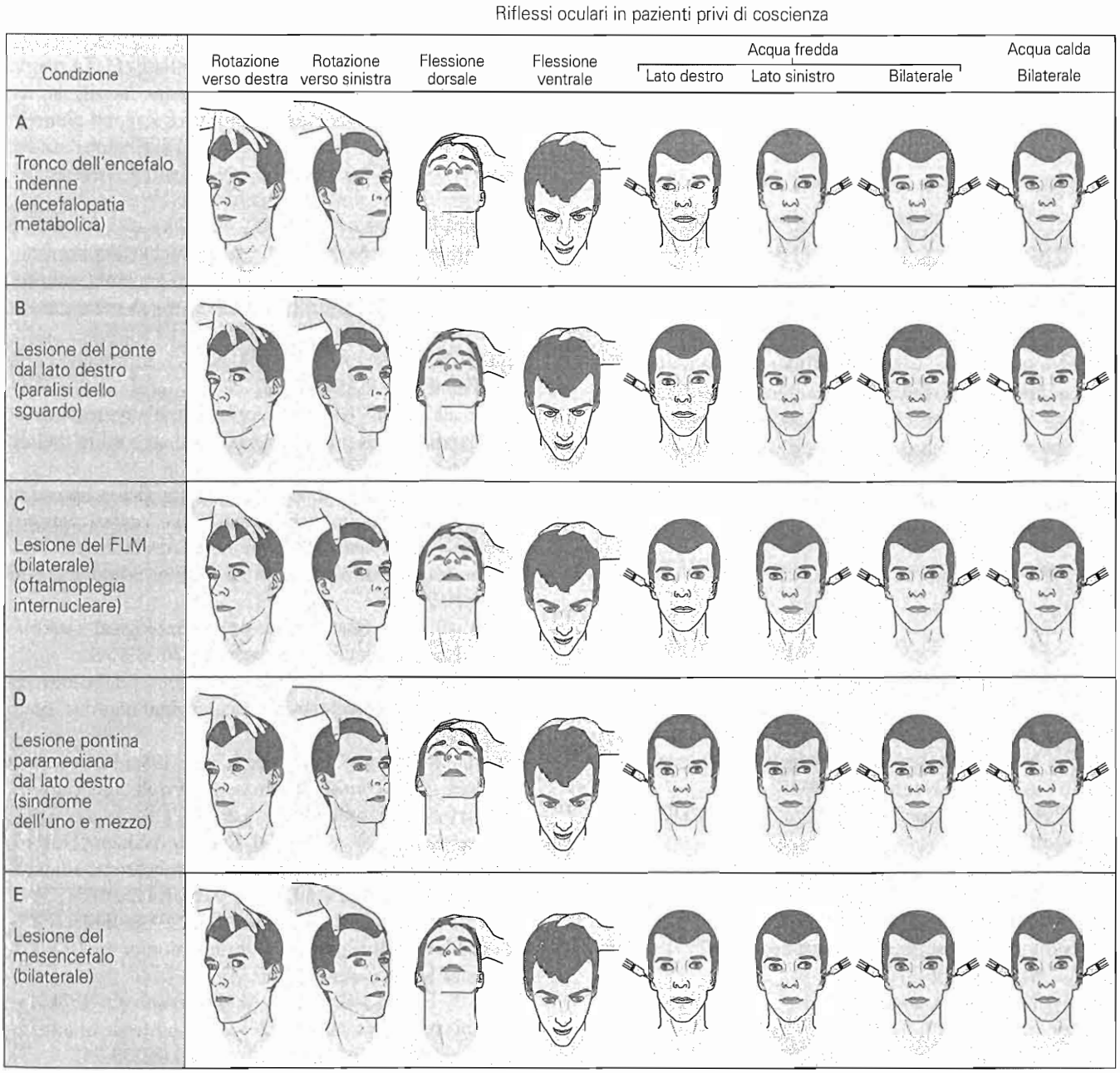


Figura 45.16 Nei pazienti in coma lo studio delle risposte oculomotorie fornisce importanti informazioni sul livello in cui è localizzata l'alterazione funzionale.
A. Nei pazienti con encefalopatia metabolica, nei quali il tronco dell'encefalo è intatto, gli occhi ruotano in direzione opposta al movimento del capo (*manovra del capo di bambola*). L'irrigazione del canale uditivo esterno con acqua fredda stimola i canali semicircolari e provoca la rotazione degli occhi dal lato ipsilaterale, mentre l'irrigazione di entrambi i canali uditivi con acqua fredda fa ruotare gli occhi verso il basso e l'irrigazione con acqua calda li fa ruotare verso l'alto. Nei simulatori che fingono di essere privi di coscienza i movimenti degli occhi a capo di bambola sono quasi impossibili da riprodurre e la stimolazione calorica induce nistagmo.
B. Le lesioni della parte laterale del ponte interrompono le afferenze vestibolari ipsilaterali e bloccano le risposte alla stimolazione calorica dell'occhio ipsilaterale, ma gli occhi danno ancora la risposta del capo di bambola in quanto le afferenze dell'occhio contralaterale sono intatte. Lesioni unilaterali più estese del ponte provocano la perdita dei movimenti di ciascuno dei due occhi verso il lato della lesione (*paralisi dello sguardo*).
C. Le lesioni del fascicolo longitudinale mediale (FLM), che mette in connessione i nuclei oculomotori con il sistema pontino preposto alla deviazione laterale dello sguardo, provocano la perdita dei movimenti di adduzione dell'occhio ipsilaterale (*oftalmoplegia internucleare*).
D. L'associazione della paralisi dello sguardo in una direzione con oftalmoplegia internucleare in direzione opposta indica la presenza di un'estesa lesione pontina paramediana. Di conseguenza, un occhio non è in grado di addurre e l'altro non è in grado né di abdurre né di addurre; a questa condizione C. Miller Fisher ha dato il nome di "sindrome dell'uno e mezzo".
E. Nelle lesioni che interessano i nuclei mesencefalici dell'oculomotore gli occhi sono ancora in grado di abdurre, ma non di addurre né di eseguire movimenti verticali.

un esame minuzioso dei pazienti in coma, basato sui principi esposti in questo capitolo, è di fondamentale importanza per la prognosi. Se l'esame mette in evidenza una diminuzione del livello di coscienza associato ad una normale funzionalità dei sistemi del tronco dell'encefalo che decorrono lungo il sistema ascendente di vigilanza, è probabile che il coma sia dovuto ad alterazioni diffuse o metaboliche degli emisferi cerebrali. In questi

 ISBN 88-408-1256-3

casi occorre analizzare ulteriormente questi pazienti mediante esami del circolo cerebrale, esami di visualizzazione cerebrale e spesso anche con l'esame del liquido cerebrospinale da eseguire nelle ore successive, per determinare la causa che ha provocato il coma e, se possibile, eliminarla.

Al contrario, le alterazioni dello stato di coscienza associate a segni di alterazioni focali dei sistemi cerebrali richiedono interventi terapeutici d'urgenza. La condotta terapeutica che si adotta nei primi minuti può essere critica per la vita del paziente e spesso può riuscire a salvarla. Non dimentichiamo che il tronco dell'encefalo contiene numerosi sistemi di importanza vitale stipati l'uno accanto agli altri in uno spazio di ridotte dimensioni e che la compressione del mesencefalo o del ponte, che spesso è la causa del coma, può progredire in pochi minuti fino a provocare lesioni irreversibili e l'arresto del respiro.

Clifford B. Saper

LETTURE SCELTE

Basbaum AI, Fields HL. 1984. Endogenous pain control systems: brain stem spinal pathways and endorphin circuitry. Annu Rev Neurosci 7:309–338.

Black PM. 1978. Brain death. N Engl J Med 299:338–344, 393–401.

Celesia GG, Breuer AC, Goldblatt D, Rottenberg DA, Saper CB, Scneck SA, Schutta H, Trauner DA, Whitehouse PJ. 1993. Persistent vegetative state: report of the American Neurological Association committee on ethical affairs. Ann Neurol 33:386–390.

Fisch BJ. 1991. *Spehlmann's EEG Primer*, 2nd ed. Amsterdam: Elsevier.

Hökfelt T, Johansson O, Goldstein M. 1984. Chemical anatomy of the brain. Science 225:1326–1334.

Jennett B, Plum F. 1972. Persistent vegetative state after brain damage. Lancet 1:734–737.

Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, Lapinski RH, Frydman H, Plum F. 1985. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. JAMA 253:1420–1426.

Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. 1992. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. N Engl J Med 326:1250–1256.

Plum F, Posner JB. 1980. *The Diagnosis of Stupor and Coma*, 3rd ed., Philadelphia: Davis.

Saper CB. 1987. Diffuse cortical projection systems: Anatomical organization and role in cortical function. In: F Plum (ed). *Handbook of Physiology. V, The Nervous System*, pp. 169–210. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Steriade M, Llinás RR. 1988. The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. Physiol Rev 68:649–742.

Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. 1993. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. Science 262:679–685.

BIBLIOGRAFIA

Aston-Jones G, Ennis M, Shipley MT, Williams JT, Pieribone V. 1990. Restricted afferent control of locus coeruleus neurones revealed by anatomical, physiological and pharmacological studies. In: CA Marsden, DJ Heal (eds). *The Pharmacology of Noradrenaline in the Central Nervous System*, pp. 187–247. Oxford: Oxford Univ. Press.

Bittencourt JC, Presse F, Arias C, Peto C, Vaughan J, Nahon JL, Vale W, Sawchenko PE. 1992. The melanin-concentrating hormone system of the rat brain: an immunohistochemical and hybridization histochemical characterization. J Comp Neurol 319:218–245.

Bremer F. 1935. Cerveau isolé et physiologie du sommeil. C R Soc Biol (Paris) 118:1235–1242.

Cechetto DF, Saper CB. 1988. Neurochemical organization of the hypothalamic projection to the spinal cord in the rat. J Comp Neurol 272:579–604.

Dahlström A, Fuxe K. 1964. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. Acta Physiol Scand 232:1–55 (Suppl. 62).

Fisher CM. 1967. Some neuro-ophthalmological observations. J Neurol Neurosurg Psychiatry 30:383–392.

Garcia-Rill E, Skinner RD. 1987. The mesencephalic locomotor region. II. Projections to reticulospinal neurons. Brain Res 411:13–20.

Grant SJ, Aston-Jones G, Redmond DE Jr. 1988. Responses of primate locus ceruleus neurons to simple and complex sensory stimuli. Brain Res Bull 21:401–410.

Hallanger AE, Levey AI, Lee HJ, Rye DB, Wainer BH. 1987. The origins of cholinergic and other subcortical afferents to the thalamus in the rat. J Comp Neurol 262:105–124.

Hodge CJ Jr., Apkarian AV, Stevens RT. 1986. Inhibition of dorsal-horn cell responses by stimulation of the Kolliker-Fuse nucleus. J Neurosurg 65:825–833.

Hökfelt T, Fuxe K, Goldstein M, Johansson O. 1974. Immunohistochemical evidence for the existence of adrenaline neurons in the rat brain. Brain Res 66:235–251.

Kwiat GC, Basbaum AI. 1992. The origin of brainstem noradrenergic and serotonergic projections to the spinal cord dorsal horn in the rat. Somatosens Mot Res 9:157–173.

Lai YY, Siegel JM. 1990. Cardiovascular and muscle tone changes produced by microinjection of cholinergic and glutamatergic agonists in dorsolateral pons and medial medulla. Brain Res 514:27–36.

Lin JS, Sakai K, Jouvet M. 1988. Evidence for histaminergic arousal mechanisms in the hypothalamus of cat. Neuropharmacology 27:111–122.

Lindvall O, Bjorklund A. 1974. The organization of the ascending catecholamine neuron systems in the rat brain as revealed by the glyoxylic acid fluorescence method. Acta Physiol Scand Suppl 412:1–48.

Loewy AD, McKellar S, Saper CB. 1979. Direct projections from the A5 catecholamine cell group to the intermediolateral cell column. Brain Res 174:309–314.

Magoun HW, Rhines R. 1946. An inhibitory mechanism in the bulbar reticular formation. J Neurophysiol 9:165–171.

Mason P, Back SA, Fields HL. 1992. A confocal laser microscopic study of enkephalin-immunoreactive appositions onto physiologically identified neurons in the rostral ven-

tromedial medulla. J Neurosci 12:4023–4036.

McCarley RW, Nelson JP, Hobson JA. 1978. Ponto-geniculo-occipital (PGO) burst neurons: correlative evidence for neuronal generators of PGO waves. Science 201:269–272.

Mesulam MM, Mufson EJ, Levey AI, Wainer BH. 1983. Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia innominata) and hypothalamus in the rhesus monkey. J Comp Neurol 214:170–197.

Moruzzi G, Magoun HW. 1949. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1:455–473.

Panula P, Airaksinen MS, Pirvola U, Kotilainen E. 1990. A histamine-containing neuronal system in human brain. Neuroscience 34:127–132.

Rye DB, Saper CB, Lee HJ, Wainer BH. 1987. Pedunculopontine tegmental nucleus of the rat: cytoarchitecture, cytochemistry, and some extrapyramidal connections of the mesopontine tegmentum. J Comp Neurol 259:483–528.

Saper CB. 1984. Organization of cerebral cortical afferent systems in the rat. II. Magnocellular basal nucleus. J Comp Neurol 222:313–342.

Saper CB. 1985. Organization of cerebral cortical afferent systems in the rat. II. Hypothalamocortical projections. J Comp Neurol 237:21–46.

Saper CB, Plum F. 1985. Disorders of consciousness. In: JAM Frederiks (ed). *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 45, *Clinical Neuropsychology*, pp. 107–128. Amsterdam: Elsevier.

Skagerberg G, Lindvall O. 1985. Organization of diencephalic dopamine neurons projecting to the spinal cord in the rat. Brain Res 342:340–351.

Stevens RT, Hodge CJ Jr., Apkarian AV. 1982. Kolliker-Fuse nucleus: the principal source of pontine catecholaminergic cells projecting to the lumbar spinal cord of cat. Brain Res 239:589–594.

Wilson MA, Molliver ME. 1991. The organization of serotonergic projections to cerebral cortex in primates: retrograde transport studies. Neuroscience 44:555–570.

46 Gli accessi epilettici e l'epilessia

- **La classificazione degli accessi epilettici e delle epilessie è importante per la definizione della loro patogenesi e per il loro trattamento**
- **L'elettroencefalogramma deriva dall'attività di popolazioni di neuroni corticali**
- **L'accesso epilettico parziale origina da un piccolo gruppo di neuroni detto focolaio dell'accesso epilettico**
  - I neuroni dei focolai epilettici hanno un'attività particolare
  - La sincronizzazione dell'attività neuronale si verifica perché viene meno l'inibizione laterale
  - Negli accessi epilettici la diffusione dell'attività neuronale avviene attraverso i normali circuiti corticali
- **Gli accessi epilettici generalizzati si propagano attraverso circuiti talamocorticali**
- **La possibilità di localizzare il focolaio dell'accesso epilettico è di fondamentale importanza per la terapia chirurgica dell'epilessia**
- **Gli accessi epilettici prolungati possono provocare lesioni cerebrali**
  - Gli accessi convulsivi ripetitivi (status epilepticus) sono condizioni patologiche che richiedono interventi terapeutici urgenti
  - Alla base delle lesioni cerebrali indotte dagli accessi epilettici vi è una condizione di eccito-tossicità
- **I fattori che conducono allo sviluppo della condizione epilettica sono ancora del tutto ignoti**
- **Una visione d'insieme**

Fin nel recente passato l'analisi delle funzioni cerebrali si è basata in larga misura sulle osservazioni delle conseguenze comportamentali delle lesioni cerebrali causate da ictus o da traumi. Questi "esperimenti" naturali hanno fornito le prime prove sperimentali che regioni distinte del cervello svolgono funzioni diverse. A tale riguardo, è stata importante anche l'analisi dei pazienti che soffrivano di accessi convulsivi e di epilessia, perché le conseguenze comportamentali di un accesso convulsivo dipendono dalla sede dalla quale l'accesso prende origine. Tuttavia, nel passato le drammatiche e a volte curiose manifestazioni comportamentali degli accessi epilettici hanno prodotto inizialmente interpretazioni erronee circa la loro origine neurologica.

Gli accessi epilettici hanno affascinato e, allo stesso tempo, afflitto l'umanità sin dall'antichità. Sin dai tempi di Ippocrate (all'incirca 400 a.C.), i greci avevano contezza delle relazioni intercorrenti fra i traumi cranici e l'attività convulsiva a carico dei movimenti del lato opposto del corpo. Nonostante fosse ben documentata la sua associazione con traumi fisici, l'epilessia veniva considerata dai più come una manifestazione tipica degli individui posseduti da spiriti diabolici. Gli accessi epilettici venivano associati anche con la preveggenza e con speciali poteri creativi. Per esempio, molti importanti personaggi del mondo scientifico e di quello politico ed artistico venivano considerati epilettici. Tuttavia, nel lontano passato l'epilessia veniva definita in base a criteri molto diversi da quelli attuali; altre manifestazioni di perdita episodica della coscienza, quali la sincope, l'isteria di massa o gli accessi epilettici psicogeni, venivano classificati come forme di epilessia. Inoltre, negli scritti di quei tempi venivano descritti prevalentemente gli accessi convulsivi generalizzati ed è perciò probabile che molti casi di accessi parziali venissero diagnosticati in maniera errata o non venissero affatto diagnosticati. Anche oggi può essere difficile per il medico operare una distinzione fra perdite episodiche della coscienza e vari tipi di epilessia.

L'analisi neurobiologica moderna dell'epilessia è cominciata con le ricerche che John Hughlings Jackson condusse al Queen Square di Londra negli anni intorno al 1860. Jackson si rese conto che gli accessi epilettici non comportano necessariamente la perdita della coscienza, ma possono manifestarsi con sintomi focali, quali la contrazione a scosse del braccio. Quest'osservazione ha costituito il primo riconoscimento formale di ciò che ora denominiamo accesso epilettico parziale (o focale). Jackson descrisse anche pazienti i cui accessi epilettici co-

minciavano con sintomi neurologici focali e poi progredivano in convulsioni accompagnate da perdita di coscienza (la cosiddetta marcia jacksoniana). Un altro importante progresso conseguito in quell'epoca è stato il primo trattamento chirurgico dell'epilessia ad opera di Victor Horsley, che nel 1886 eseguì la resezione della corteccia adiacente ad una frattura del cranio che vi aveva determinato un infossamento ed in questo modo riuscì a guarire un paziente che soffriva di accessi motori focali. Tuttavia, l'approccio moderno al trattamento chirurgico dell'epilessia è stato sviluppato da Wilder Penfield e Herbert Jasper a Montreal negli anni intorno al 1950. Fra le innovazioni introdotte nel campo medico vanno segnalati l'uso del pentobarbital come anticonvulsivante ad opera di A. Hauptmann nel 1912, l'introduzione dell'elettroencefalografia da parte di Hans Berger nel 1929 e la scoperta della fenitoina (Dilantin) da parte di Houston Merritt e Tracey Putnam nel 1937. Le caratteristiche fisiologiche degli accessi epilettici non sono l'unico fattore da prendere in considerazione per il trattamento dei pazienti affetti da epilessia. Anche i fattori psicologici sono estremamente importanti. In particolare, la diagnosi di epilessia si porta dietro ancora oggi una sorta di marchio sociale che può investire tutti gli aspetti della vita di ogni giorno, quali la guida dell'automobile, il posto di lavoro e le possibilità di studio.

La classificazione degli accessi epilettici e delle epilessie è importante per la definizione della loro patogenesi e per il loro trattamento

Gli accessi epilettici non sono tutti uguali fra di loro. Perciò per poter definire la fisiopatologia degli accessi epilettici occorre innanzitutto prendere in considerazione le loro caratteristiche cliniche. Gli accessi epilettici e la condizione di accessi ripetitivi cronici (epilessia) sono problemi clinici frequenti. Secondo studi epidemiologici condotti negli Stati Uniti, una diagnosi di epilessia viene fatta in circa il 3% dei soggetti che vivono fino ad ottanta anni. L'incidenza più elevata si ha fra i bambini e gli anziani. Per molti aspetti gli accessi epilettici rappresentano un prototipo di malattia neurologica fra i cui sintomi sono da annoverare manifestazioni sensoriali e motorie sia "positive" che "negative". Esempi di segni positivi sono la percezione di lampi di luce o il movimento a scatti di un braccio. Fra i segni negativi sono da annoverare un rallentamento delle normali funzioni cerebrali che conducono ad un ottundimento della coscienza e perfino episodi transitori di cecità e di paralisi. Questi sintomi mettono in risalto un'altra caratteristica generale degli accessi epilettici: i sintomi dipendono dalla sede e dall'estensione del tessuto cerebrale interessato. Infine, le manifestazioni degli accessi epilettici dipendono in parte anche dal coinvolgimento di tessuto cerebrale normale e dotato di eccitabilità normale.

Tabella 46.1 Classificazione internazionale degli accessi epilettici e delle epilessie

Accessi epilettici

I. Accessi epilettici parziali (focali)
   - A. Accessi epilettici parziali semplici (con sintomi motori, sensoriali, vegetativi o psichici)
   - B. Accessi epilettici parziali complessi
   - C. Accessi epilettici parziali che secondariamente evolvono verso forme di accessi epilettici generalizzati

II. Accessi epilettici generalizzati (convulsivi o non convulsivi)
   - A. Assenza
     1. Tipica (petit mal)
     2. Atipica
   - B. Mioclonici
   - C. Clonici
   - D. Tonici
   - E. Tonico-clonici (grand mal)
   - F. Atonici

III. Non classificati

Epilessie (classificazione abbreviata)

1. Epilessie e sindromi dipendenti dalla localizzazione
   - 1.1 Idiopatiche con esordio dipendente dall'età (es., epilessia benigna dell'infanzia con punte centro-temporali)
   - 1.2 Sintomatiche (per es., epilessia post-traumatica)
2. Epilessie e sindromi generalizzate
   - 2.1 Idiopatiche con esordio dipendente dall'età (per es., epilessia mioclonica giovanile)
   - 2.2 Idiopatiche e/o sintomatiche (per es., sindrome di Lennox-Gastaut
   - 2.3 Sintomatiche
3. Epilessie e sindromi diverse da quelle riportate in 1 o 2
   - 3.1 Con accessi epilettici sia parziali che generalizzati (per es., accessi epilettici neonatali)
   - 3.2 Senza accessi epilettici generalizzati o parziali non ambigui
4. Sindromi speciali (per es., convulsioni febbrili)

Commissione per la classificazione e la Terminologia della Società Internazionale per la Lotta contro l'Epilessia, 1981; Commissione per la classificazione e la Terminologia della Società Internazionale per la Lotta contro l'Epilessia, 1985.

Gli accessi epilettici possono essere classificati in due categorie generali: accessi parziali e generalizzati (Tabella 46.1). Questa classificazione molto semplice si è rivelata particolarmente utile per il medico perché l'efficacia dei farmaci anticonvulsivanti è diversa a seconda del tipo di accesso epilettico.

Gli *accessi epilettici parziali* si originano da un piccolo gruppo di neuroni che formano un focolaio epilettico. Perciò la sintomatologia dipende dalla sede del focolaio all'interno del cervello. Gli accessi epilettici parziali possono essere *parziali semplici* (senza alterazioni dello stato di coscienza) o *parziali complessi* (con alterazioni dello stato di coscienza). Un esempio di accesso epilettico parziale è costituito dal movimento localizzato a scatti che comincia nella mano destra e progredisce con movimenti

 ISBN 88-408-1256-3

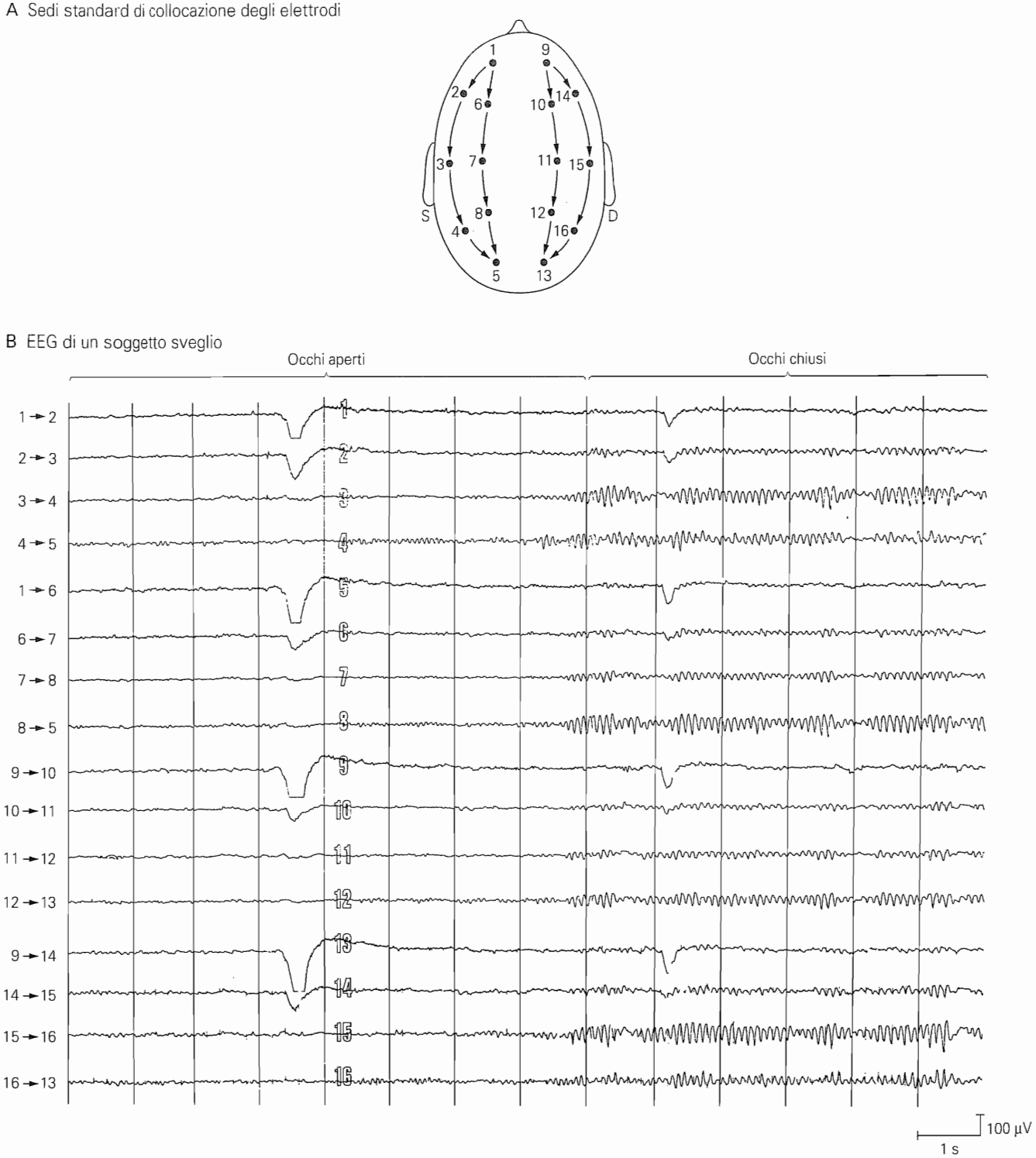


Figura 46.1 Elettroencefalogramma (EEG) normale di un uomo sveglio.
A. Sedi standard in corrispondenza della superficie dello scalpo in cui vengono collocati gli elettrodi EEG. Mediante il montaggio bilaterale riportato in figura è possibile mettere a confronto l'attività elettrica registrata fra coppie diverse di elettrodi.
B. Attività EEG registrata da un uomo sveglio. All'inizio, dalla superficie dello scalpo l'EEG registra un'attività di basso voltaggio (di circa 20 µV). Le linee verticali sono state tracciate ad intervalli di 1 s. Durante i primi 8 s il soggetto è rimasto immobile con gli occhi aperti e poi li ha chiusi. Si noti la comparsa di un'attività di maggiore ampiezza (alla frequenza di 8-10 Hz) che si registra dalla regione occipitale (tracciati 3→4, 4→5, 8→5, 12→13, 15→16 e 16→13). Questo è il ritmo alfa normale, caratteristico dello stato di veglia rilassata. Si noti l'artefatto dell'ammiccamento costituito da un'onda lenta di grande ampiezza dopo 3,5 s e l'artefatto provocato dalla chiusura degli occhi dopo 9 s. Calibrazione: 1 s, 10 µV.

clonici (cioè a scatti) di tutto l'arto superiore destro. (Questo accesso epilettico veniva denominato nel passato accesso motorio focale.) Se un accesso epilettico parziale progredisce ulteriormente, il paziente può perdere la coscienza, cadere a terra, estendere rigidamente tutte le estremità (*fase tonica*) ed infine presentare movimenti a scatti di tutte le estremità (*fase clonica*). Quando sono presenti questi sintomi, l'accesso epilettico viene classificato come accesso tonico-clonico generalizzato secondariamente (in passato detto accesso di *grand mal*).

I sintomi che precedono l'esordio di un accesso epilettico parziale vengono detti *aure*. Le aure sono costituite comunemente da sensazioni abnormi, quali senso di paura, senso di innalzamento dell'addome o perfino odori particolari. Le aure sono provocate da un'attività elettrica che si origina dal focolaio epilettico e perciò rappresentano le manifestazioni più precoci di un accesso epilettico parziale. Il periodo di tempo intercorrente fra un accesso epilettico parziale ed il ristabilimento delle funzioni neurologiche normali viene detto *periodo postictale*.

Gli *accessi epilettici generalizzati* non sono preceduti da aure o da accessi epilettici parziali ed interessano entrambi gli emisferi sin dall'inizio. Possono essere ulteriormente suddivisi in convulsivi e non convulsivi, a seconda che l'accesso sia associato o meno a movimenti tonici o clonici. Il tipo caratteristico di accesso epilettico generalizzato non convulsivo è la cosiddetta *assenza* (in passato denominato *petit mal*) che si osserva nei bambini. Questi accessi iniziano all'improvviso, durano generalmente meno di 10 s, si accompagnano ad arresto di tutte le attività motorie e provocano perdita di coscienza. A differenza dell'accesso epilettico parziale, non vi è alcuna aura né alcun periodo postictale. I pazienti possono presentare modeste manifestazioni motorie, quali movimenti di ammiccamento, ma non cadono a terra né hanno movimenti tonico-clonici. All'elettroencefalogramma (EEG) le assenze presentano caratteristiche elettriche specifiche.

Altri accessi epilettici generalizzati possono essere costituiti solo da movimenti (mioclonici, clonici o tonici) o da perdita improvvisa del tono muscolare (atonici). Tuttavia, la forma più comune di accesso epilettico generalizzato è l'accesso tonico-clonico o *grand mal*. Anche questi accessi epilettici convulsivi iniziano all'improvviso, spesso con una specie di grugnito o uno strillo in quanto la contrazione tonica del diaframma e del torace genera un'espirazione forzata. È proprio durante la fase tonica che il paziente può cadere a terra, rigido, con la mandibola serrata, perdere il controllo degli sfinteri vescicale ed anale e diventate cianotico. La fase tonica dura in genere circa 30 s prima che insorgano i movimenti a scatti delle estremità, che durano 1-2 min. Questa fase attiva dell'accesso epilettico tonico-clonico generalizzato è seguita da una fase postictale durante la quale il paziente può assopirsi e può avvertire mal di testa e dolori muscolari. Nella pratica clinica può essere difficile distinguere gli accessi epilettici tonico-clonici generalizzati primari da un accesso tonico-clonico generalizzato secondariamente preceduto da una breve aura. Questa distinzione non ha un semplice valore accademico, in quanto è di fondamentale importanza per la selezione della terapia più appropriata e per la determinazione dell'etiologia.

Numerosi fattori che influiscono sulla tipologia e sulla gravità degli accessi epilettici non sono stati presi in considerazione dalla classificazione degli accessi epilettici riportata nella Tabella 46.1. Questi fattori, al pari dell'etiologia degli accessi epilettici, dell'età dell'esordio e della storia familiare, possono contribuire a caratterizzare clinicamente la sindrome degli accessi epilettici ricorrenti. La presenza di accessi epilettici ricorrenti costituisce il criterio minimo per emettere una diagnosi di *epilessia*. I fattori che influenzano la tipologia e la gravità degli accessi epilettici possono determinare associazioni caratteristiche di sintomi che conducono all'identificazione della *sindrome dell'epilessia*. Perciò la classificazione delle epilessie (Tabella 46.1) viene continuamente modificata soprattutto in base ad osservazioni cliniche e non all'identificazione dei particolari meccanismi cellulari, molecolari o genetici che ne condizionano la fisiopatologia. Le variabili principali sono la presenza di un'anormalità cerebrale focale (correlazione con la sede dell'accesso) e la causa del processo patologico, che può essere identificabile (forme sintomatiche) o ancora ignota (forme idiopatiche). La maggior parte delle epilessie che esordiscono nell'età adulta sono forme di epilessia sintomatica correlata con la sede dell'accesso. Fra le cause di queste forme sono da ascrivere i traumi, gli ictus, i tumori e le infezioni. L'identificazione dei meccanismi che stanno alla base della sindrome dell'epilessia ha importanti implicazioni per la prognosi e, in alcuni casi, anche per la terapia. Purtroppo molte sindromi epilettiche non rientrano con chiarezza in questo schema, come indica la scelta di inserire nella Tabella 46.1 le categorie 3 e 4. Perciò, è prevedibile che questa classificazione verrà ulteriormente affinata mano a mano che i criteri utilizzati si baseranno sempre più sull'etiologia piuttosto che sull'osservazione clinica.

L'elettroencefalogramma deriva dall'attività di popolazioni di neuroni corticali

I neuroni sono cellule eccitabili. Perciò è logico supporre che gli accessi epilettici derivino direttamente o indirettamente da variazioni dell'eccitabilità di singoli neuroni o di gruppi di neuroni. Questa ipotesi ha guidato i primi studi sperimentali sugli accessi epilettici. Le registrazioni elettriche dell'attività cerebrale possono essere effettuate mediante elettrodi intracellulari, che registrano l'attività elettrica di singoli neuroni, o mediante elettrodi extracellulari, che rilevano i potenziali d'azione di più cellule vicine fra di loro. Le registrazioni extracellulari permettono di rilevare anche l'attività sincronizzata di grandi aggregati di cellule; in questo caso i segnali che si registrano vengono detti *potenziali di campo*. Con risoluzioni temporali lente delle registrazioni extracellulari (da centinaia di millisecondi a secondi) i potenziali di campo hanno la forma di eventi transienti singoli, detti *punte*. Questi eventi macroscopici non debbono essere confusi con i potenziali a punta o *spike* dei singoli neuroni, che sono potenziali d'azione singoli della durata di 1-2 ms. L'EEG è costituito da un insieme di potenziali di campo registrati da parecchi elettrodi posti sulla superficie dello scalpo. L'insieme delle sedi dove vengono collocati gli elettrodi sullo scalpo viene detto *montaggio*. I montaggi possono essere costituiti da disposizioni monopolari nel-

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 46.1

La natura dell'EEG

Per descrivere il contributo dell'attività di un singolo neurone all'EEG esamineremo un circuito corticale semplificato ed alcuni principi di base che governano le manifestazioni elettriche. I neuroni piramidali sono i principali neuroni di proiezione della corteccia cerebrale. I dendriti apicali delle cellule piramidali sono orientati perpendicolarmente alla superficie corticale e ricevono diversi tipi di afferenze sinaptiche. L'attività sinaptica delle cellule piramidali è la sorgente principale dell'attività EEG.

Per capire il contributo di un singolo neurone all'EEG si consideri il flusso di corrente prodotto da un *potenziale postsinaptico eccitatorio (EPSP)* a livello del dendrite apicale di un neurone piramidale corticale (Figura 46.2). La corrente fluisce all'interno del dendrite a livello della sede in cui viene generato l'EPSP, creando un minimo di corrente. Essa deve quindi completare il circuito fluendo lungo il dendrite e fuoriuscendo attraverso la membrana a livello di un'altra sede, creando così una sorgente di corrente. L'ampiezza del potenziale generato dalla corrente dipende approssimativamente dalla legge di Ohm ($V = IR$, dove V è il voltaggio, I la corrente e R la resistenza). Poiché la resistenza della membrana (R_m) è molto più grande di quella della soluzione salina di cui è composto il liquido extracellulare (R_e), il voltaggio registrato ai capi della membrana con un elettrodo intracellulare (elettrodo 1) è anch'esso di ampiezza maggiore di quello registrato con un elettrodo extracellulare posizionato in vicinanza del minimo di corrente (elettrodo 2).

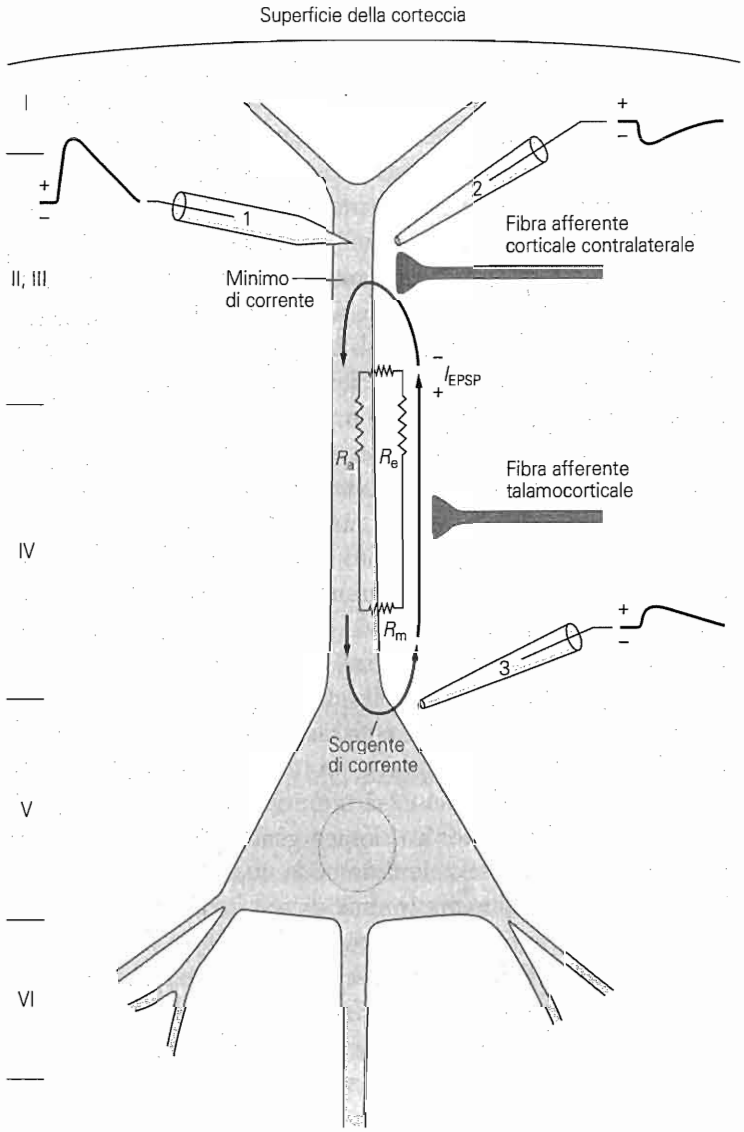


Figura 46.2 Flusso di corrente elettrica prodotto da un potenziale postsinaptico eccitatorio (EPSP) generato a livello del dendrite apicale di un neurone piramidale della corteccia cerebrale.
L'attività elettrica viene rilevata mediante un elettrodo intracellulare (1), un elettrodo extracellulare posizionato, a livello del II strato della corteccia cerebrale, in vicinanza del sito in cui viene generato l'EPSP (2) e mediante un elettrodo extracellulare situato a livello del V strato, in vicinanza del soma del neurone (3). In corrispondenza del sito in cui viene generato l'EPSP (minimo) la corrente fluisce all'interno del citoplasma attraverso la membrana cellulare. La corrente (I_{EPSP}) fluisce poi lungo il citoplasma del dendrite e completa il circuito uscendo attraverso la membrana (sorgente). Si noti che le polarità dei potenziali registrati con gli elettrodi extracellulari a livello del minimo e della sorgente sono opposte. L'elettrodo intracellulare registra sempre potenziali della stessa polarità indipendentemente dalla sede dell'afferenza. R_m, R_a e R_e sono rispettivamente le resistenze della membrana cellulare, del citoplasma e del liquido extracellulare.

le quali ciascun elettrodo registra l'attività elettrica in corrispondenza di un sito sullo scalpo (*elettrodo attivo*) rispetto a un sito lontano (*elettrodo indifferente*), come il lobo dell'orecchio. Al contrario, l'attività elettrica può essere registrata con riferimento a coppie di elettrodi posti sullo scalpo ed in questo caso entrambi gli elettrodi sono attivi. Un tipico montaggio bipolare è riportato nella Figura 46.1A.

In corrispondenza della sede in cui viene generato un EPSP, l'elettrodo extracellulare registra una corrente che si allontana dall'elettrodo lungo il citoplasma come una deflessione verso il basso. Al contrario, un elettrodo extracellulare posto in vicinanza della sorgente di corrente rileva un voltaggio di polarità opposta (si confrontino i tracciati della Figura 46.2 in corrispondenza degli elettrodi 2 e 3). La polarità dei voltaggi che si registrano si inverte se la sede in cui viene generato l'EPSP è a livello di un dendrite prossimale. Nella corteccia cerebrale le afferenze eccitatorie provenienti dall'emisfero contralaterale stabiliscono contatti sinaptici a livello del II e del III strato, principalmente con le parti distali dei dendriti dei neuroni piramidali, mentre le afferenze talamocorticali terminano a livello del IV strato. L'attività registrata con un elettrodo EEG di superficie avrà polarità opposta quando è generata da queste due afferenze, anche se l'evento elettrico di base, la depolarizzazione della membrana, è lo stesso. Gli EPSP generati negli strati superficiali ed i *potenziali postsinaptici inibitori (IPSP)* generati negli strati più profondi vengono registrati come deflessioni verso l'alto (potenziali negativi), mentre gli EPSP generati negli strati più profondi e gli IPSP generati negli strati più superficiali verranno registrati come deflessioni rivolte verso il basso (potenziali positivi) (Figura 46.3). Perciò, non è possibile riconoscere in modo non ambiguo gli eventi sinaptici corticali basandosi solamente sulle registrazioni EEG.

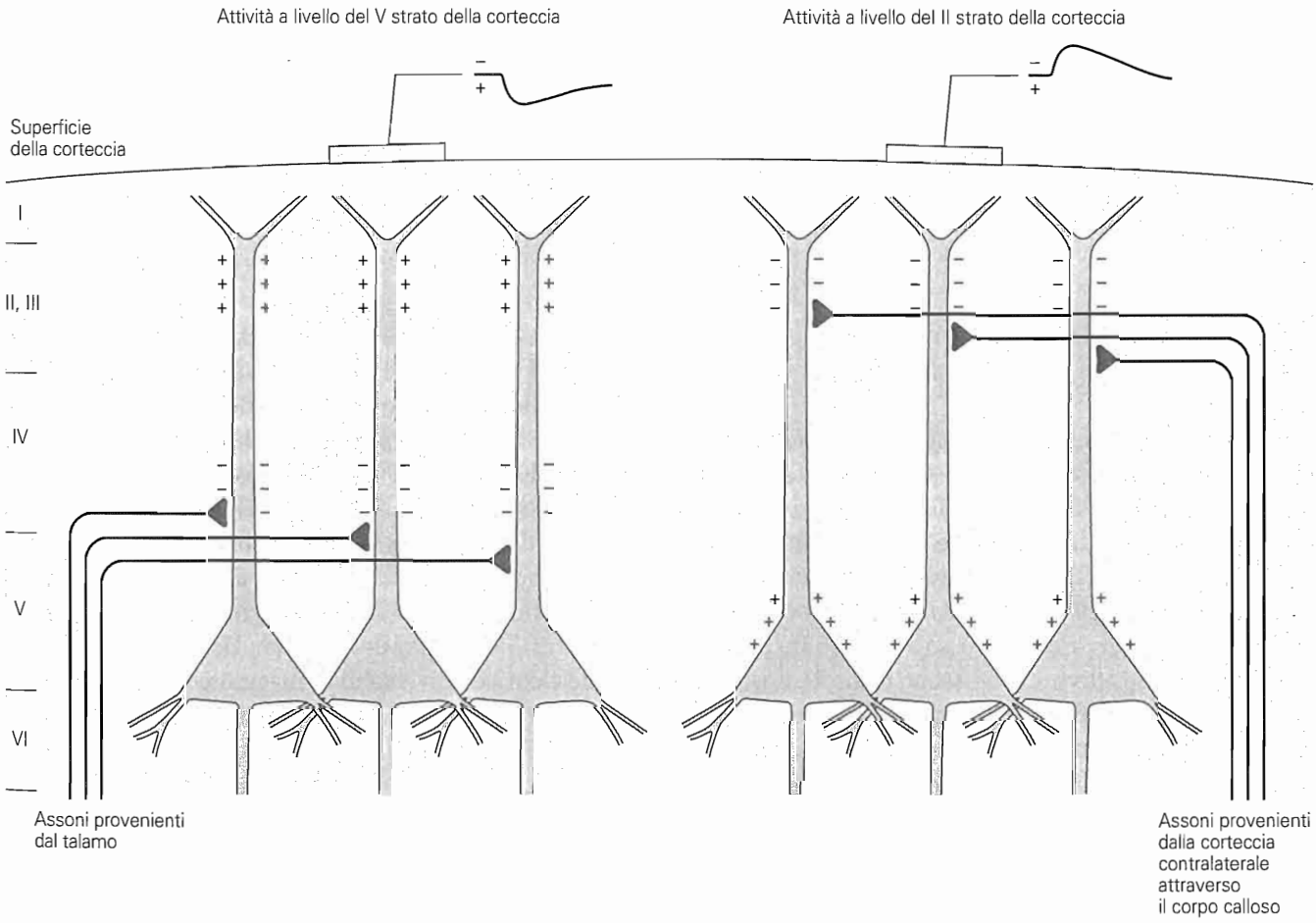


Figura 46.3 La polarità dell'EEG di superficie dipende dalla sede dell'attività sinaptica all'interno della corteccia. Un segnale convogliato da una fibra afferente eccitatoria talamocorticale, che termina a livello del IV strato (a sinistra), produce nell'elettrodo EEG di superficie una deflessione verso il basso perché l'elettrodo è più vicino alla sorgente. Al contrario, un segnale ritrasmesso da una fibra afferente proveniente dall'emisfero contralaterale, che termina nel II strato (a destra), produce una deflessione verso l'alto perché l'elettrodo è più vicino al minimo.

L'attività elettrica dell'EEG è una misura attenuata del flusso di corrente extracellulare generato dalla sommazione dell'attività di molti neuroni. Tuttavia, non tutte le cellule contribuiscono in ugual misura all'EEG. L'EEG di superficie dipende prevalentemente dall'attività dei neuroni corticali presenti in vicinanza dell'elettrodo. Perciò, le strutture profonde, quali l'ippocampo, il talamo o il tronco dell'encefalo, non contribuiscono direttamente

 ISBN 88-408-1256-3

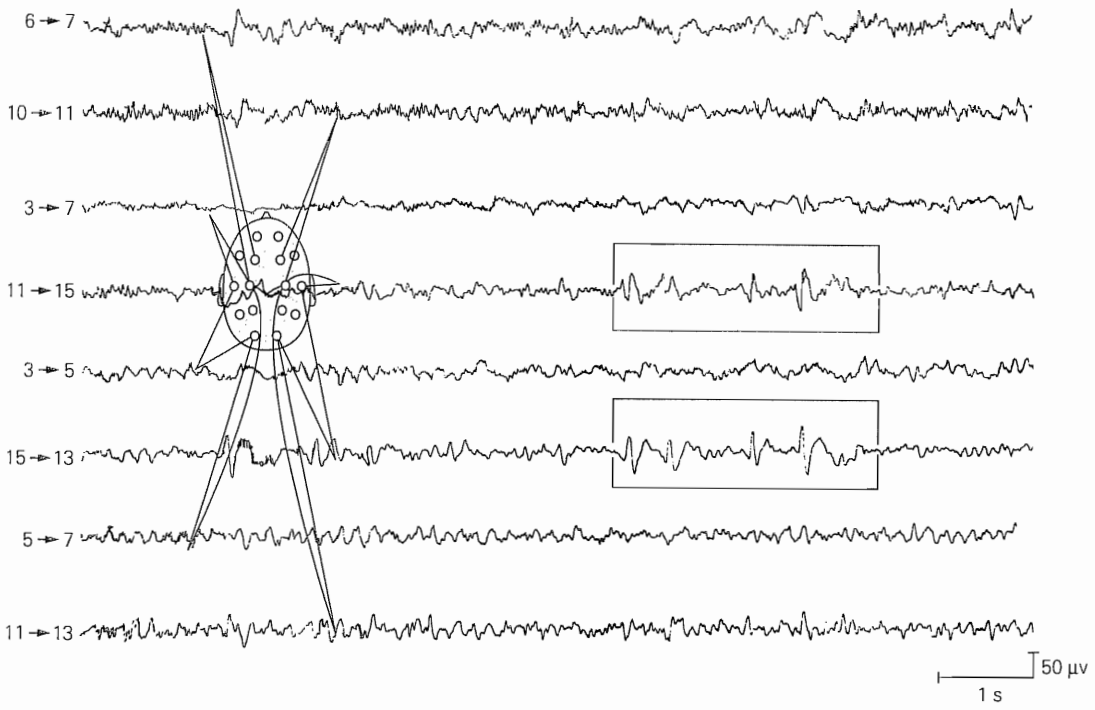


Figura 46.4 L'attività elettroencefalografica (EEG) registrata da un paziente affetto da epilessia presenta onde focali aguzze (racchiuse dai riquadri) in una sede circoscritta localizzata in corrispondenza del lobo temporale destro. Si noti che quest'attività parossistica insorge all'improvviso ed altera il ritmo EEG di fondo, che era normale. La sede circoscritta dell'attività EEG anomala suggerisce che il focolaio dell'accesso epilettico di questo paziente si trovi nel lobo temporale destro. Poiché durante la registrazione il paziente non presentava clinicamente nessun accesso epilettico, si tratta di punte intericatali. (Modificata, da Lothman e Collins, 1990.)

all'EEG di superficie. Il contributo delle singole cellule nervose all'EEG registrato dalla superficie corticale è schematizzato nella Scheda 46.1.

Poiché l'attività elettrica si origina da neuroni del tessuto cerebrale sottostante, la forma delle onde registrate mediante elettrodi di superficie dipende dall'orientamento e dalla distanza della sorgente dell'attività elettrica rispetto all'elettrodo. Il segnale EEG viene inevitabilmente distorto dal filtraggio e dall'attenuazione prodotta dagli strati di tessuto nervoso e dall'osso interposti fra elettrodo e cellule nervose attive, che agiscono come le resistenze e le capacità dei circuiti elettrici. Perciò, l'ampiezza dei potenziali EEG (dell'ordine dei microvolt) è molto più piccola delle variazioni di voltaggio che si registrano a livello dei singoli neuroni (dell'ordine dei millivolt).

L'EEG di superficie presenta particolari caratteristiche di attività che possono essere messe in relazione con le varie fasi del sonno e della veglia e con alcuni processi fisiopatologici quali gli accessi epilettici. Nell'analisi dell'EEG vengono prese in considerazione la frequenza e l'ampiezza dell'attività elettrica. Nell'EEG normale dell'Uomo la frequenza dell'attività elettrica varia da 1 a 30 Hz e l'ampiezza da 20 a 100 μV. Le frequenze che si registrano sono state suddivise in parecchi gruppi: alfa (8-13 Hz), beta (13-30 Hz), delta (0,5-4 Hz) e teta (4-7 Hz). Le onde alfa sono di ampiezza intermedia e sono tipiche della veglia rilassata e si registrano meglio dai lobi parietale ed occipitale. L'attività beta, di minore ampiezza, è più evidente a livello delle aree frontali e a livello di altre regioni nel corso di intensa attività mentale. Quando un soggetto rilassato entra in uno stato di all'erta, si verifica la cosiddetta desincronizzazione dell'EEG, con riduzione dell'attività alfa ed aumento di quella beta (Figura 46.1B). Le onde teta e delta si osservano normalmente quando si è in uno stato di sonnolenza e all'inizio del sonno ad onde lente, mentre se sono presenti durante la veglia rappresentano un segno di alterazione cerebrale.

Quando l'attività di interi aggregati di neuroni si sincronizza, per effetto della sommazione delle correnti, le onde elettriche diventano di maggiore ampiezza e si possono osservare brusche deviazioni dell'attività basale. Tale attività "parossistica" può essere normale, come, per esempio, nel caso degli episodi che costituiscono i cosiddetti fusi del sonno, che durano 1-2 s e sono caratterizzati da onde di grande ampiezza, della frequenza di 7-15 Hz. Tuttavia, nei pazienti epilettici un'onda aguzza o punta dell'EEG può anche essere indicativa della sede di un focolaio epilettico. Un esempio di onde aguzze di grande ampiezza e localizzate è riportato nella Figura 46.4.

L'accesso epilettico parziale origina da un piccolo gruppo di neuroni detto focolaio dell'accesso epilettico

Nonostante la vasta gamma di tipi di accessi epilettici che possono essere distinti in base alle loro caratteristiche cliniche, è possibile capire la genesi dell'attività epilettica

prendendo in considerazione due tracciati elettroencefalografici caratteristici, quello che si registra nell'accesso epilettico parziale e quello che si osserva nell'accesso epilettico generalizzato (primario). Questi due tipi di accessi epilettici hanno substrati fisiopatologici diversi.

La caratteristica distintiva degli accessi epilettici parziali (che si generalizzano secondariamente) è costituita dalla presenza di un'attività elettrica patologica che si origina dal focolaio dell'accesso epilettico. Il *focolaio dell'accesso epilettico* è costituito da un piccolo aggregato di neuroni che presentano un aumento (epilettiforme) di eccitabilità. Tale aumento di eccitabilità può dipendere da fattori molto diversi, quali alterazioni delle proprietà cellulari o alterazioni delle connessioni sinaptiche provocate da cicatrici locali, coaguli ematici o tumori. Un focolaio localizzato a livello della corteccia motrice può provocare l'insorgenza di scosse muscolari localizzate ad un dito o movimenti a scatto di un arto (accesso epilettico parziale semplice), mentre un focolaio a livello del sistema limbico determina spesso la comparsa di comportamenti insoliti o di alterazioni dello stato di coscienza (accesso epilettico parziale complesso). Le fasi in cui si sviluppa un accesso epilettico parziale possono essere arbitrariamente suddivise in un periodo interictale, seguito da sincronizzazione dell'attività neuronale, diffusione dell'accesso epilettico e, infine, generalizzazione secondaria. Fattori diversi contribuiscono a ciascuna di queste fasi. La maggior parte delle nostre conoscenze sulla fisiopatologia degli accessi epilettici è stata ottenuta da ricerche condotte su modelli animali nei quali si induceva un accesso epilettico mediante iniezione acuta di un agente convulsivante o mediante stimolazione elettrica focale. Questo approccio ha fornito una buona conoscenza degli eventi elettrici che si verificano a livello del focolaio durante un accesso epilettico nonché su quelli che hanno luogo nel periodo interictale (Figura 46.5). Nello studio degli accessi epilettici si è rivelato particolarmente utile anche l'utilizzazione di preparati di fettine di tessuto cerebrale *in vitro* (Scheda 46.2).

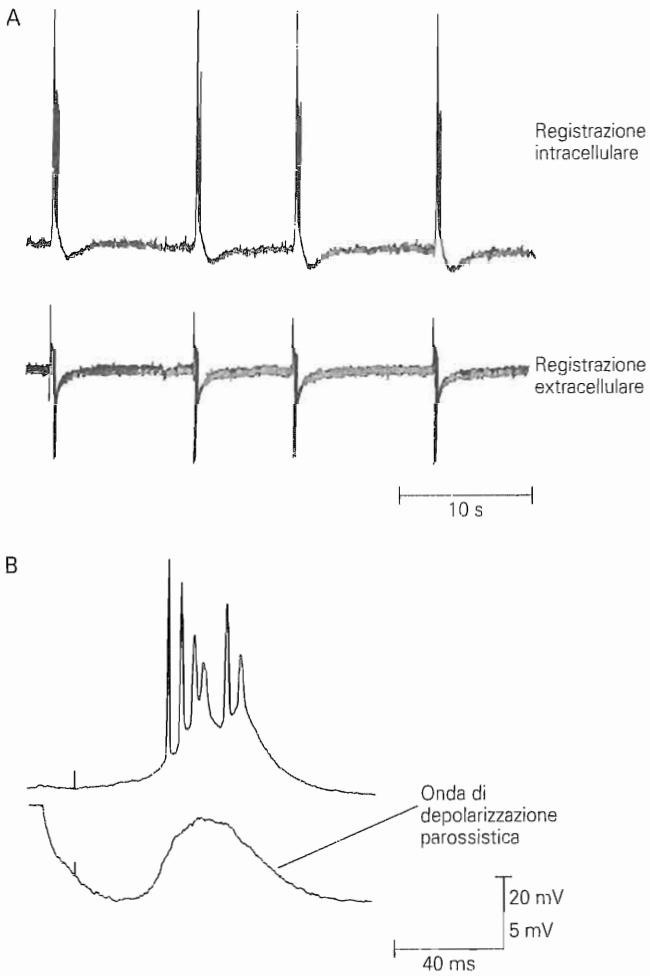


Figura 46.5 Nelle fettine di tessuto cerebrale *in vitro* le punte interictali corrispondono a scariche sincronizzate di un gruppo di neuroni. (Modificata, da Wong e collaboratori, 1984.)
A. Nelle registrazioni intracellulari da cellule piramidali normali dell'ippocampo si osservano scariche ritmiche (tracciato in alto). La scarica di molti neuroni viene registrata da un elettrodo extracellulare come una punta interictale sincrona (tracciato in basso).
B. La fettina di tessuto cerebrale è stata perfusa con bicucullina, che blocca l'inibizione mediata dai recettori per l'acido γ-aminobutirrico $(GABA)_A$. Una cellula piramidale dell'ippocampo si depolarizza e scarica in sequenza una serie di potenziali d'azione (tracciato in alto). Quando, per impedire l'insorgenza della salva di potenziali d'azione, si procede ad iperpolarizzare la membrana mediante un'iniezione di corrente, si registra un'ampia onda di depolarizzazione parossistica, che è caratteristica dei neuroni di un focolaio di accesso epilettico (tracciato in basso).

I neuroni dei focolai epilettici hanno un'attività particolare

Le ricerche sperimentali sugli accessi epilettici parziali sono state mirate, fin dall'inizio, alla comprensione del modo con cui l'attività elettrica di un singolo neurone o di un gruppo di neuroni conduce all'insorgenza di un accesso epilettico. Ogni neurone di un focolaio epilettico dà una caratteristica risposta elettrica sincronizzata detta *onda di depolarizzazione parossistica* (ODP). L'ODP è costituita da una repentina depolarizzazione di grande ampiezza (20-40 mV) e di lunga durata (50-200 ms) (v. Figura 46.5B), che al suo picco presenta un treno di potenziali d'azione, ed è seguita da una iperpolarizzazione postuma. Le caratteristiche dell'ODP e dell'iperpolarizzazione postuma dipendono dalle proprietà intrinseche della membrana dei singoli neuroni (per es., canali Na^+, K^+ e Ca^{2+} voltaggio-dipendenti) e dalle afferenze sinaptiche provenienti da neuroni eccitatori (glutammatergici) ed inibitori (GABAergici). La fase di depolarizzazione dipende principalmente dall'attivazione di canali eccitatori regolati dal glutammato, quali i recettori-canali AMPA (α-amino-3-idrossi-5-metilisoxazol-4-propionato) e NMDA (N-metil-D-aspartato) nonché i canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti (Figura 46.8A). Il recettore-canale NMDA è particolarmente idoneo per indurre un aumento dell'eccitabilità in quanto il suo contributo viene potenziato dalla depolarizzazione della membrana e fa sì che Ca^{2+} entrino all'interno del neurone.

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 46.2

Preparati di fettine di tessuto cerebrale di Mammifero

L'introduzione della tecnica dei preparati di fettine di tessuto ha rivoluzionato lo studio delle proprietà elettrofisiologiche dei neuroni di Mammifero. Le fettine di tessuto, dello spessore di 70-400 μm, vengono preparate asportando rapidamente il cervello di un animale, immergendolo in una soluzione salina refrigerata e poi sezionandolo mediante uno speciale microtomo. Con questa tecnica i circuiti di base dei neuroni della fettina di tessuto rimangono integri. La fettina di tessuto viene collocata in una celletta di registrazione (Figura 46.6) nella quale circola soluzione fisiologica ossigenata.

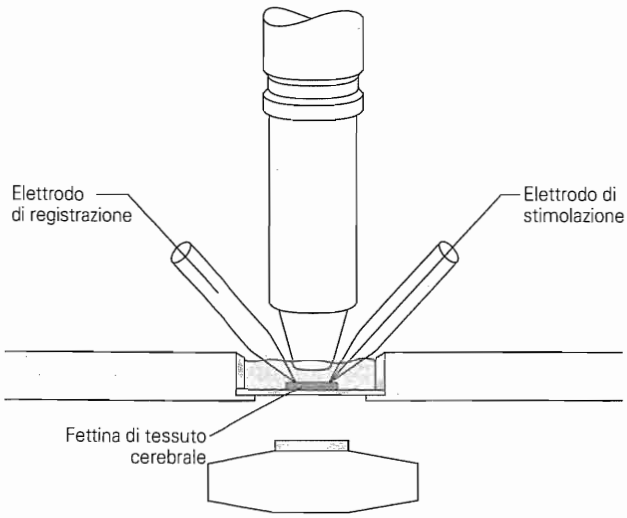


Figura 46.6 Dispositivo sperimentale per la registrazione dai neuroni di una fettina di tessuto cerebrale. La fettina viene posta in una celletta montata sul tavolino traslatore di un microscopio. Mediante un apposito obiettivo ad immersione è possibile, attraverso la soluzione fisiologica, osservare a notevole ingrandimento la fettina di tessuto. Attraverso il microscopio è possibile collocare nel tessuto diversi elettrodi di registrazione e di stimolazione sotto controllo visivo diretto. (Modificata, da Konnerth, 1990.)

Due sono i vantaggi che offre la registrazione dai neuroni di fettine di tessuto. In primo luogo, si possono ottenere registrazioni elettrofisiologiche più stabili in quanto sono assenti le vibrazioni meccaniche provocate dalla respirazione e dall'attività meccanica del cuore. È quindi possibile registrare da processi neuronali molto sottili, come i dendriti. In secondo luogo, è possibile visualizzare il tessuto con l'ausilio di un microscopio. Se il microscopio dispone di un'ottica speciale, come, per esempio, l'ottica Nomarski, si possono osservare i singoli neuroni (Figura 46.7). Con la visualizzazione diretta dei neuroni è possibile procedere alla loro identificazione sulla base della loro morfologia o delle loro proiezioni efferenti, per esempio iniettando, prima di asportare e sezionare il cervello, un composto fluorescente che si propaghi, per via retrograda, fino al soma di un neurone. Inoltre, la visualizzazione diretta di singoli neuroni rende più facile l'uso della tecnica del patch clamp.

La registrazione da fettine di tessuto cerebrale è stata utilizzata per studiare alcune caratteristiche funzionali dei neuroni di Mammifero, come le risposte dei neuroni ai diversi neurotrasmettitori e neuromodulatori e le proprietà dei singoli canali. Grazie all'uso dei preparati di fettine di tessuto è possibile applicare metodiche cellulari e di biologia molecolare praticamente ad ogni regione del cervello di Mammifero. Le informazioni ottenute con le registrazioni effettuate da fettine di tessuto cerebrale hanno fornito importanti contributi alla soluzione di problemi inerenti la plasticità sinaptica, i meccanismi dell'epilessia e le azioni dei farmaci a livello cerebrale.

A

B

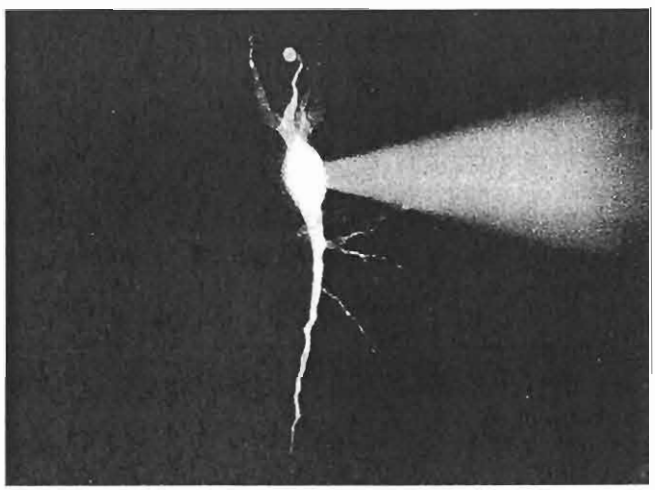


Figura 46.7 Fotografia di una fettina di ippocampo di Ratto. (Per concessione del Dott. A. Konnerth.)
A. Fotografia, ottenuta facendo uso di ottica Nomarski, della superficie della fettina di tessuto. È visibile lo strato delle cellule piramidali della regione CA1 dell'ippocampo.
B. Cellula piramidale all'interno della quale è stato iniettato il marcante fluorescente Lucifer yellow. Ci si può rendere conto che la fotografia è ruotata di 180° rispetto al normale orientamento dell'ippocampo, osservando che il grande dendrite apicale proietta verso il basso e il dendrite basale proietta verso l'alto. In corrispondenza della punta della pipetta che contiene il marcante è visibile il corpo cellulare del neurone.

Sebbene la maggior parte dei neuroni non diano normalmente risposte ODP, alcuni (come i neuroni piramidali della regione CA3 dell'ippocampo) danno queste risposte anche in condizioni normali. Analogamente, la risposta normale di un tipico neurone piramidale corticale ad un'afferenza eccitatoria è costituita da un potenziale postsinaptico eccitatorio (EPSP) seguito da un potenziale postsinaptico inibitorio (IPSP) (per via del circuito di base riportato nella Figura 46.8B). Perciò l'ODP può essere considerata come una grossolana esagerazione delle componenti depolarizzante ed iperpolarizzante che si osservano in condizioni normali a livello dei neuroni di un tipico circuito corticale.

L'iperpolarizzazione postuma limita la durata dell'ODP e, come vedremo in seguito in questo stesso capitolo, la sua graduale scomparsa costituisce il fattore più importante per l'esordio di un accesso epilettico rilevabile clinicamente. L'iperpolarizzazione viene generata principalmente da canali K^+ calcio- e voltaggio-dipendenti nonché da variazioni delle conduttanze GABA-mediate del cloro ($GABA_A$) e del K^+ ($GABA_B$) (Figura 46.8A). L'ingresso di Ca^{2+} attraverso canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti e canali NMDA attiva canali calcio-dipendenti, e segnatamente canali K^+ calcio-dipendenti. Questa sequenza alternata di depolarizzazione ed iperpolarizzazione viene innescata dall'attività sinaptica che arriva al neurone. Perciò, non deve sorprendere il fatto che molte sostanze convulsivanti agiscano potenziando l'eccitamento o bloccando l'inibizione. Di converso, i farmaci che bloccano l'eccitamento od aumentano l'inibizione agiscono da anticonvulsivanti. Per esempio, le benzodiazepine diazepam (Valium) e lorazepam (Ativan) aumentano l'inibizione mediata dai recettori $GABA_A$ e costituiscono i farmaci di scelta per il trattamento d'urgenza degli accessi epilettici ripetitivi. Gli anticonvulsivanti utilizzati comunemente, come la fenitoina (Dilantin) e la carbamazepina (Tegretol), provocano una riduzione dei canali Na^+ voltaggio-dipendenti legata al loro uso.

Anche molti altri fattori possono influenzare l'eccitabilità dei neuroni del focolaio dell'accesso epilettico, quali il contributo della glia all'omeostasi del potassio e alla riassunzione dei neurotrasmettitori, nonché l'azione delle pompe ioniche della membrana per la rimozione degli ioni che si accumulano per l'eccesso di attività elettrica. L'aumento del potassio extracellulare che è provocato dall'attività elettrica neuronale depolarizza i neuroni e perciò aumenta la loro eccitabilità. In condizioni normali il potassio viene tamponato dalla sua riassunzione da parte delle cellule gliali. Non è ancora chiaro se la glia dei focolai degli accessi epilettici funzioni normalmente. I meccanismi di segnalazione del calcio attraverso le reti gliali possono costituire un altro fattore che contribuisce alla genesi degli accessi epilettici. Molti fattori contribuiscono all'ODP e all'iperpolarizzazione postuma; il contributo di ciascun fattore può variare in misura considerevole a seconda delle situazioni.

La sincronizzazione dell'attività neuronale si verifica perché viene meno l'inibizione laterale

Finché l'attività elettrica anormale rimane circoscritta al migliaio di neuroni che formano il focolaio dell'accesso epilettico non si hanno manifestazioni cliniche. A volte l'attività sincronizzata di questo piccolo aggregato neuronale può essere registrata dalla superficie dello scalpo come una punta interictale o come un'onda aguzza del tracciato EEG (v. Figura 46.4). Nel periodo interictale l'attività anormale rimane localizzata nel focolaio dell'accesso epilettico grazie alla presenza dell'iperpolarizzazione postuma. L'iperpolarizzazione postuma dipende in particolar modo dall'azione esercita normalmente dall'inibizione a feed-forward e a feed-back degli interneuroni inibitori GABAergici. I circuiti di cui fanno parte questi interneuroni generano una potente "frangia periferica inibitoria" (Figura 46.9). Sebbene i circuiti che mediano quest'inibizione siano semplici (v. Figura 46.8B), la morfologia e le caratteristiche delle connessioni dei neuroni inibitori della corteccia cerebrale sono più complesse (Scheda 46.3).

Nel corso dello sviluppo di un accesso epilettico focale l'inibizione laterale viene meno, l'iperpolarizzazione postuma scompare gradualmente a livello dei singoli neuroni e l'accesso epilettico comincia a diffondersi al di fuori del focolaio originario (Figura 46.12). Nei neuroni la membrana cellulare non riesce più a ripolarizzarsi e genera una serie di potenziali d'azione ad alta frequenza. Cosa fa venir meno l'inibizione laterale?

Il fattore più importante sembra essere l'elevata labilità della trasmissione GABAergica; le scariche intense fanno scomparire la risposta al GABA, anche se gli interneuroni non perdono la loro vitalità. Non è ancora chiaro se questa labilità dipenda da variazioni della liberazione del GABA (meccanismi presinaptici) o da variazioni che hanno luogo a livello dei recettori GABAergici (meccanismi postsinaptici). Alla scomparsa dell'inibizione periferica possono contribuire, come abbiamo visto precedentemente, altri fattori, quali modificazioni croniche della morfologia dei dendriti, della densità dei recettori o dei canali o degli ioni presenti nel liquido extracellulare. Le scariche prolungate di potenziali d'azione vengono trasmesse anche a siti cerebrali lontani, che a loro volta possono generare treni di potenziali d'azione che vengono ritrasmessi indietro al focolaio dell'accesso epilettico (*retro-propagazione*). A questo riguardo, sono particolarmente importanti le connessioni reciproche fra il neocortex ed il talamo.

Nonostante le nostre conoscenze sui meccanismi che fanno venir meno l'inibizione laterale, non è stato ancora possibile capire quali siano le cause responsabili dell'insorgenza dell'accesso epilettico in un particolare momento. Poiché in alcuni pazienti gli accessi epilettici vengono scatenati da fattori clinici, come lo stress e la privazione del sonno, si può ipotizzare che in alcuni casi le proiezioni corticali diffuse colinergiche, noradrenergiche e serotoninergiche possano assumere un ruolo modulatorio deter-

 ISBN 88-408-1256-3

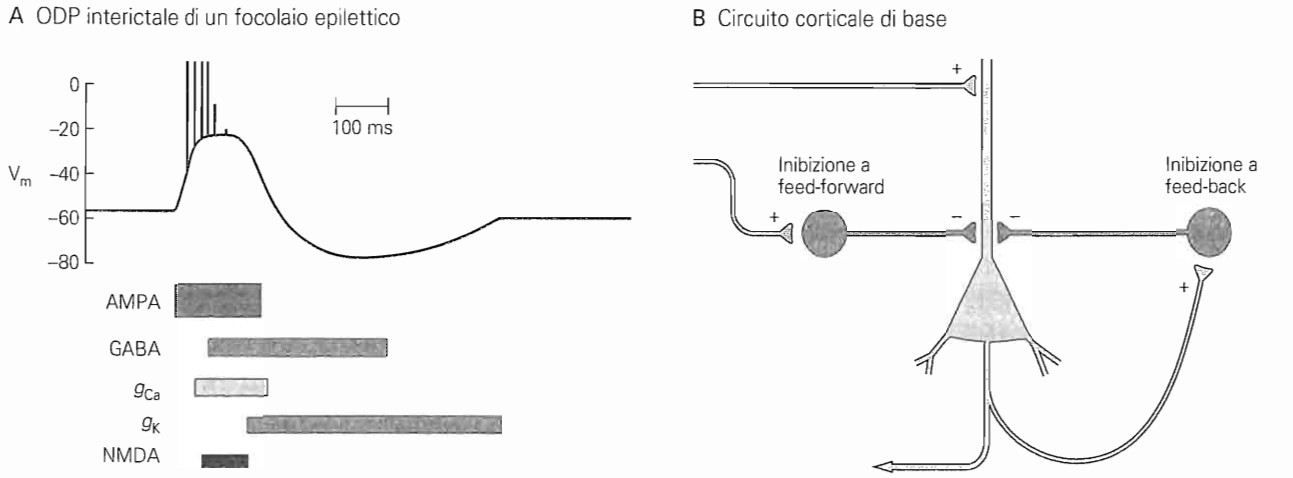


Figura 46.8 Conduttanze che stanno alla base dell'onda di depolarizzazione parossistica di un neurone che fa parte di un circuito corticale semplice di un focolaio epilettico.
A. L'onda di depolarizzazione parossistica (ODS) è un'ampia depolarizzazione che innesca l'insorgenza di una raffica di potenziali d'azione. Questa depolarizzazione dipende in larga misura da canali α-amino-3-idrossi-5-metilisoxazol-4-propionato (AMPA) e N-metil-D-aspartato (NMDA), che vengono attivati dal neurotrasmettitore eccitatorio glutammato, e da canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti (g_{Ca}). Alla fine della depolarizzazione la cellula viene iperpolarizzata a seguito dell'attivazione di recettori per il GABA (sia $GABA_A$ che $GABA_B$) e di canali K^+ voltaggio- e calcio-dipendenti (g_K). (Modificata, da Lothman, 1993a.)
B. Versione semplificata del circuito di cui fa parte un neurone piramidale. Le terminazioni in rosa sono eccitatorie, mentre quelle in grigio sono inibitorie. Collaterali assoniche ricorrenti attivano neuroni inibitori generando così un'**inibizione a feed-back** del neurone piramidale. Le afferenze eccitatorie estrinseche possono agire anche attraverso un meccanismo di inibizione a feed-forward.

minante. In altri pazienti gli accessi epilettici possono essere scatenati da stimoli sensoriali, come un flash di luce, e questo fatto suggerisce che l'eccitamento ripetitivo di alcuni circuiti possa provocare variazioni dell'eccitabilità legate alla frequenza di scarica. Sia l'attività dei recettori NMDA che la labilità dell'inibizione GABAergica variano a seconda della frequenza dell'attività neuronale e quindi possono essere responsabili di uno dei meccanismi cellulari che modificano l'eccitabilità delle reti neuronali.

Negli accessi epilettici la diffusione dell'attività neuronale avviene attraverso i normali circuiti corticali

Se l'attività del focolaio dell'accesso epilettico è sufficientemente intensa, l'attività elettrica comincia a diffondersi ad altre regioni cerebrali. In generale la diffusione dell'attività accessuale dal focolaio segue le stesse vie seguite dalla normale attività corticale. Per esempio, la corteccia motrice primaria e la corteccia sensitiva primaria sono organizzate in colonne verticali che vanno dalla superficie piale alla sottostante sostanza bianca. Le afferenze principali alla corteccia sensitiva provengono dal talamo e terminano nel IV strato, mentre i neuroni di proiezione si trovano nel V strato. Il talamo e la corteccia sono interconnessi reciprocamente da vie talamocorticali e corticotalamiche. Connessioni intracorticali vengono stabilite attraverso fibre corte ad U, per quanto riguarda le aree corticali adiacenti, e attraverso il corpo calloso, che è il principale sistema di connessione interemisferica. Perciò, le vie talamocorticali, subcorticali e transcallosali possono essere invase dal processo di diffusione dell'accesso epilettico. L'attività accessuale diffonde attraverso vari fasci di fibre, raggiungendo altre aree dello stesso emisfero o dell'emisfero contralaterale attraverso il corpo calloso (Figura 46.13). Una volta che sono stati interessati entrambi gli emisferi, l'accesso diventa generalizzato "secondariamente". A questo punto generalmente il paziente presenta perdita di coscienza. La diffusione dell'accesso epilettico normalmente impiega pochi secondi, ma può anche avvenire più lentamente, nell'arco di parecchi minuti.

Quando l'accesso epilettico comincia a diffondere, il paziente può avvertire un'aura. Se l'accesso diffonde lentamente attraverso la corteccia, i sintomi clinici si instaurano progressivamente, come avviene nel caso della cosiddetta *marcia jacksoniana*, che compare quando un accesso epilettico parziale arriva ad interessare tutta la corteccia motrice. Gli accessi epilettici parziali possono, al contrario, generalizzarsi rapidamente con segni di preavviso modesti o del tutto assenti. Le generalizzazioni secondarie rapide sono più caratteristiche degli accessi epilettici a partenza da focolai neocorticali che non di quelli che si originano dal sistema limbico (in particolare dall'ippocampo e dall'amigdala). Un problema interessante, ma ancora irrisolto, è quello relativo ai meccanismi responsabili della fine degli accessi epilettici. A tale proposito, l'unica conclusione definitiva che attualmente può essere tratta è che gli accessi epilettici non terminano a causa dell'esaurimento dell'attività metabolica (v. infra).

Durante all'incirca i primi 30 s di un accesso epilettico tonico-clonico generalizzato secondariamente, i neuroni delle aree interessate vanno incontro ad una prolungata

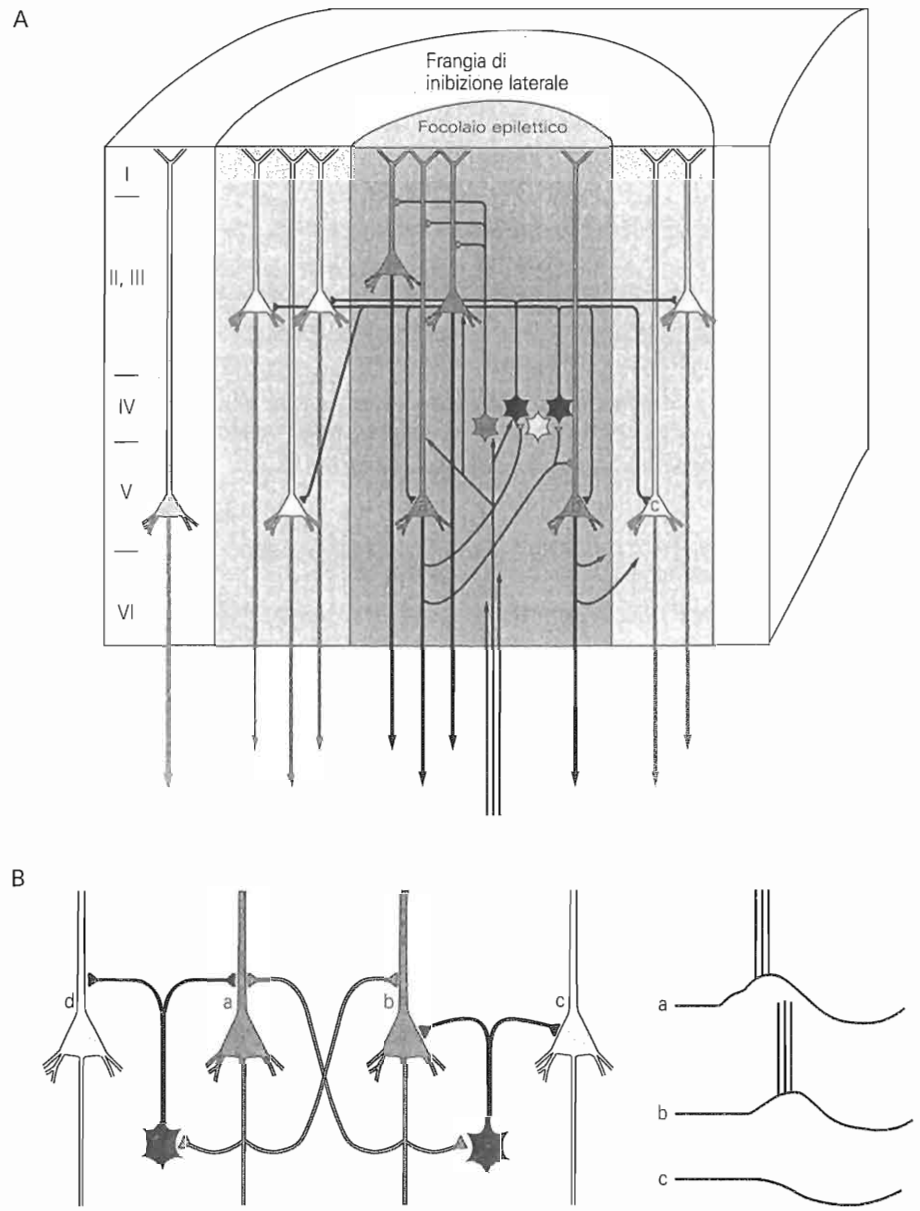


Figura 46.9 L'organizzazione spaziale e temporale del focolaio di un accesso epilettico dipende dalle interazioni fra le sinapsi eccitatorie e inibitorie dei circuiti neuronali.
A. In questo ipotetico focolaio epilettico del neocortex il neurone indicato con la lettera **a** è uno dei neuroni del focolaio dell'accesso epilettico e presenta proprietà elettriche particolari quali le scariche depolarizzanti parossistiche. Il neurone a può attivare un'altra cellula piramidale (b) e quando cellule con proprietà simili scaricano in modo sincrono nell'EEG si registra un'onda a punta. Tuttavia, il neurone a attiva anche interneuroni inibitori GABAergici (in grigio), che possono ridurre l'attività della cellula **a** e della cellula b attraverso un meccanismi di inibizione a feed-back (contenimento temporale) e bloccare la scarica di cellule situate al di fuori del focolaio (cellula c). Quest'azione di blocco della scarica viene detta *inibizione laterale* e costituisce un meccanismo di contenimento spaziale del focolaio dell'accesso epilettico. Quando fattori estrinseci o intrinseci alterano quest'equilibrio fra azioni eccitatorie ed azioni inibitorie, l'inibizione laterale comincia a venir meno e ha luogo la diffusione dell'attività accessuale. (Da Lothman e Collins, 1990.)
B. A sinistra sono state riportate le connessioni sinaptiche delle cellule a, b, c, d. L'attività della cellula a, che fa parte del focolaio, è costituita da un'onda di depolarizzazione parossistica, mentre la cellula c, che fa parte della frangia periferica inibitoria, viene iperpolarizzata mediante un meccanismo di inibizione GABAergica.

depolarizzazione e scaricano continuamente potenziali d'azione. La depolarizzazione è associata alla perdita dell'iperpolarizzazione postuma che segue una ODP. Questo periodo corrisponde alla fase tonica della contrazione muscolare, quando le vie discendenti eccitano i motoneuroni del tronco dell'encefalo e del midollo spinale. Mano a mano che l'accesso epilettico si sviluppa, i neuroni cominciano a ripolarizzarsi e ricompare l'iperpolarizzazione postuma. I cicli di depolarizzazione e di ripolarizzazione corrispondono alla fase clonica dell'accesso epilettico (v. Figura 46.12). Questa fase dell'accesso epilettico è spesso seguita da un periodo di diminuzione dell'attività elettrica (periodo postictale), che può essere accompagnato da sintomi clinici di confusione, sonnolenza o perfino da deficit neurologici come una emiparesi (*paralisi di Todd*). L'esame neurologico eseguito nel periodo postictale può fornire indicazioni sulla sede del focolaio dell'accesso epilettico.

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 46.3

L'inibizione sinaptica a livello della corteccia cerebrale

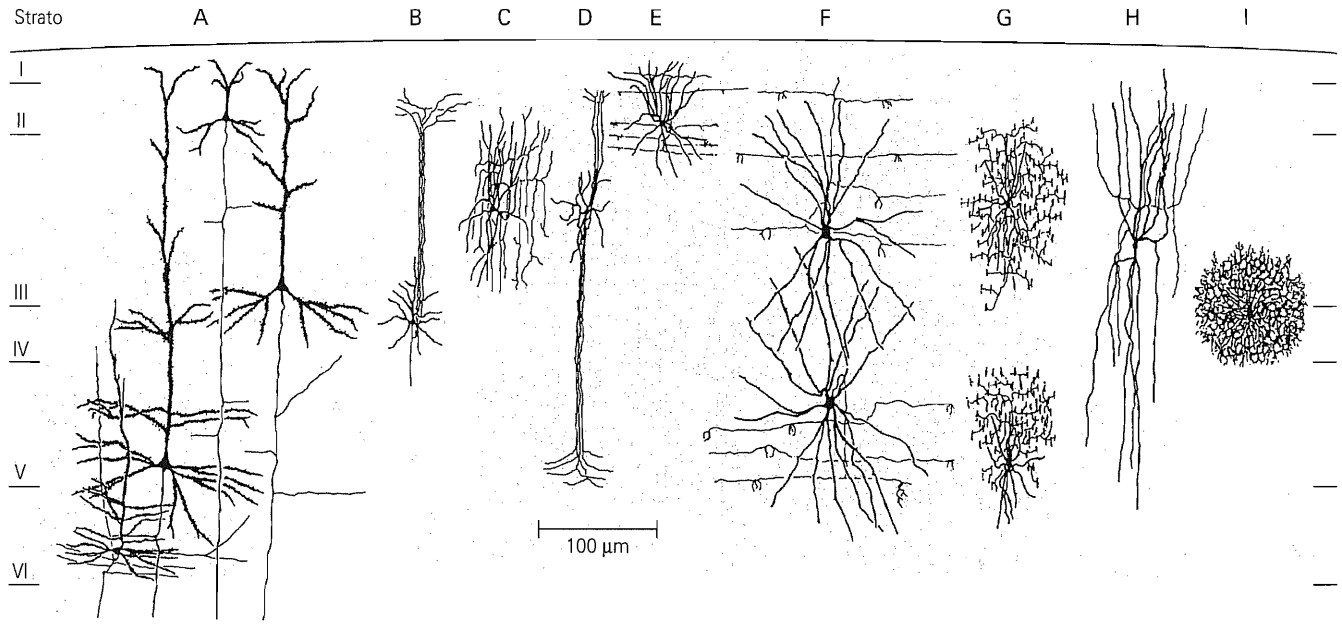


Figura 46.10 Morfologia dei tipi di cellule della corteccia cerebrale di Scimmia sulla base delle ricerche condotte a livello della corteccia somatosensitiva primaria e della corteccia motrice. Le cellule piramidali (A) sono provviste di spine dendritiche e sono gli unici neuroni di proiezione della corteccia. Probabilmente usano il glutammato come neurotrasmettitore e quindi sono neuroni eccitatori, al pari dell'interneurone B. Si ritiene che la maggior parte delle cellule non piramidali utilizzi come neurotrasmettitore il GABA e, in alcuni casi, neuropeptidi. Questi neuroni sono privi di spine dendritiche. C = cellula con arborizzazione assonale ad "arcata"; D = cellula a doppio *bouquet*; E e F = cellule a canestro; G = cellule a candelabro; H = cellula filamentosa, a stringa (contiene neuropeptidi o acetilcolina); I = cellula nevrogliforme. (Modificata, da Jones, 1987.)

In corteccia l'inibizione è mediata principalmente dal GABA. Il GABA e l'enzima che ne catalizza la sintesi, l'acido-glutammico-decarbossilasi, sono stati identificati in diverse cellule non piramidali mediante tecniche di colorazione immunocitochimiche. Queste cellule non piramidali sono quasi del tutto prive di spine dendritiche e per tale ragione vengono denominate *neuroni sprovvisti di spine (non-spiny neurons)* (Figura 46.10). I neuroni che contengono GABA (o acido-glutammico-decarbossilasi) proiettano localmente. (Un'importante eccezione a questa regola è costituita dalla cellula del Purkinje della corteccia cerebellare, che è un neurone di proiezione GABAergico.) Un'elevata percentuale dei neuroni che presentano immunoreattività per il GABA sono immunoreattivi anche a molti dei neuropeptidi finora scoperti (v. Capitolo 14). A livello corticale e a livello di altre strutture sovraspinali le sinapsi inibitorie hanno grande efficacia e la loro funzione è più complessa di quanto non comporti la semplice cancellazione degli effetti eccitatori. In corteccia le sinapsi inibitorie sono in genere localizzate in vicinanza del corpo cellulare, mentre le sinapsi eccitatorie sono disposte principalmente sui dendriti. Per esempio, *le cellule a canestro* (Figura 46.10) sono interneuroni inibitori che stabiliscono sinapsi con i pirenofori dei neuroni piramidali. Hanno, quindi, un'influenza inibitoria diretta sulla genesi del potenziale d'azione a livello del segmento iniziale dell'assone della cellula postsinaptica. Le sinapsi inibitorie dei neuroni corticali non solo sono disposte in sedi strategicamente idonee per influenzare la capacità delle cellule bersaglio di ritrasmettere segnali, ma esercitano anche azioni di lunga durata. Rispetto alle azioni inibitorie esercitate sui motoneuroni spinali, i potenziali postsinaptici inibitori corticali sono molto più ampi ed hanno una durata da 10 a 20 volte maggiore (Figura 46.11).

I potenziali postsinaptici inibitori corticali di grande ampiezza esercitano una considerevole influenza sull'attività di una popolazione di cellule. Per esempio, in un tessuto nervoso normale l'inibizione ricorrente può ridurre il numero delle cellule di una popolazione neuronale che risponde ad uno stimolo e pertanto svolge la funzione di aumentare il contrasto fra cellule attive ed inattive della popolazione neuronale (v. Capitolo 26).

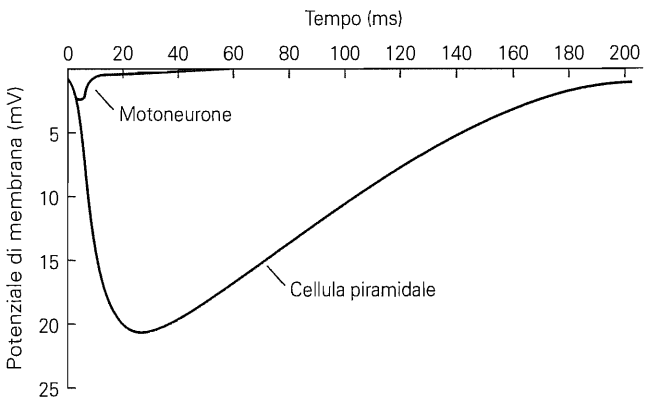


Figura 46.11 I potenziali postsinaptici inibitori delle cellule piramidali dell'ippocampo sono molto più ampi di quelli dei motoneuroni spinali. (Da Spencer e Kandel, 1968.)

Gli accessi epilettici generalizzati si propagano attraverso circuiti talamocorticali

Gli accessi epilettici generalizzati sono caratterizzati dall'alterazione simultanea dell'attività cerebrale normale di entrambi gli emisferi sin dal loro esordio. Gli accessi epilettici generalizzati e le manifestazioni epilettiche ad essi associate sono eterogenei fra di loro per quanto riguarda la loro sintomatologia e l'etiologia che ne sta alla base. Inoltre, può essere difficile distinguere un accesso epilettico parziale che si generalizza rapidamente da un accesso epilettico generalizzato primario. Tuttavia, il meccanismo cellulare responsabile dell'accesso epilettico generalizzato primario è diverso per molti aspetti di rilievo da quello responsabile degli accessi epilettici parziali o generalizzati secondariamente.

Il tipo di accesso epilettico generalizzato primario che conosciamo meglio è l'assenza dell'infanzia, le cui caratteristiche EEG (complessi punta-onda alla frequenza di 3 Hz, Figura 46.14A) furono individuate per la prima volta da Hans Berger nel 1933. F.A. Gibbs mise in relazione queste caratteristiche EEG con le assenze (opportunamente questo ricercatore descrisse questo tipo di tracciato come tracciato a "cuspidi e cupole") ed ipotizzò che il meccanismo responsabile di questo tipo di manifestazione fosse un disturbo corticale generalizzato di natura ignota. Le caratteristiche cliniche tipiche delle assenze sono nettamente correlate con l'attività EEG. Un'assenza tipica comincia all'improvviso, dura 10-30 s e provoca perdita di consapevolezza di se stessi e modesti disturbi motori quali ammiccamento o schiocco delle labbra. A differenza degli accessi epilettici generalizzati secondariamente, gli accessi epilettici generalizzati primari non sono preceduti da aure o seguiti da sintomi postictali. L'attività EEG caratterizzata dalla presenza di complessi punta-onda compare simultaneamente a livello di tutte le aree cerebrali ed è immediatamente preceduta e seguita da attività di fondo normale. Periodi molto brevi di attività a 3 Hz non accompagnati da sintomi clinici evidenti si osservano comunemente nei pazienti che soffrono di assenza dell'infanzia. In contrasto con l'ipotesi di Gibb di una ipereccitabilità corticale diffusa, Wilder Penfield e Herbert Jasper fecero rilevare la somiglianza del tracciato EEG dell'assenza con l'attività EEG ritmica che si osserva nel sonno (i cosiddetti fusi del sonno). Questi ricercatori avanzarono la cosiddetta ipotesi "centroencefalica", secondo la quale la generalizzazione rapida è da attribuire all'attività ritmica di aggregati neuronali della parte superiore del tronco dell'encefalo o del talamo che proiettano in modo diffuso alla corteccia cerebrale.

Ricerche sugli accessi epilettici generalizzati condotte su modelli animali suggeriscono che entrambe le ipotesi siano parzialmente corrette. Nel Gatto iniezioni parenterali di penicillina, che è un debole agonista dei recettori $GABA_A$, provocano la perdita della capacità di dare risposte comportamentali, che si associa ad un tracciato EEG con onde lente sincrone bilaterali (*epilessia generalizzata indotta dalla penicillina*). Nel corso di questi accessi epilettici l'attività delle cellule talamiche e corticali viene sincronizzata ad opera delle stesse connessioni reciproche talamocorticali che contribuiscono alla comparsa dei fusi del sonno ad onde lente (Capitolo 47). Le cellule corticali si sincronizzano parecchi cicli prima che si verifichi la sincronizzazione delle cellule talamiche, anche se non è ancora chiaro se negli accessi epilettici generalizzati primari l'attività corticale preceda o meno quella talamica. Nonostante ciò, questi accessi epilettici potrebbero rappresentare una particolare forma di ipereccitabilità corticale diffusa. Registrazioni eseguite da singoli neuroni corticali hanno documentato un aumento del numero di potenziali d'azione durante le raffiche depolarizzanti, che, a loro volta, provocano una potente stimolazione dell'inibizione GABAergica a feed-back, che iperpolarizza la cellula per circa 200 ms dopo ogni scarica a raffica (Figura 46.14C). Questo tipo di attività cellulare è del tutto diverso dall'ODP degli accessi epilettici parziali, nei quali l'inibizione GABAergica non viene modificata. La sommazione dell'attività a raffica produce le punte, mentre la sommazione dell'inibizione produce le onde dei complessi EEG punta-onda che sono caratteristici delle assenze.

Quali sono le proprietà dei neuroni che facilitano la comparsa di quest'attività sincrona generalizzata? Come abbiamo visto nel Capitolo 45, un'indicazione è venuta dalle ricerche condotte sulle caratteristiche dell'attività intrinseca a raffica dei neuroni talamici di ritrasmissione. Henrik Jahnsen e Rodolfo Llinàs hanno scoperto che questi neuroni possiedono uno speciale canale Ca^{2+} che è inattivato ad un potenziale di membrana corrispondente a quello di riposo ma che diventa attivabile quando la cellula è iperpolarizzata. Perciò la depolarizzazione apre transitoriamente questo canale (che per questa regione è stato denominato canale T). In accordo con l'ipotesi secondo la quale canali di tipo T contribuiscono all'insorgenza delle assenze, è stato osservato che gli agenti anticonvulsivanti che bloccano le assenze, quali l'etosuximide (Zarontin) e l'acido valproico (Depakote), bloccano anche i canali di tipo T.

I circuiti del talamo sono particolarmente adatti per la genesi di accessi epilettici generalizzati. Come vedremo nel Capitolo 47, l'analisi delle caratteristiche dell'attività dei neuroni talamici di ritrasmissione durante i fusi del sonno suggerisce l'esistenza di interazioni reciproche fra i neuroni di ritrasmissione ed i neuroni GABAergici dei nuclei talamici reticolare e perigenicolato (Figura 46.14B). Recenti ricerche condotte da David McCormick e collaboratori su fettine di talamo suggeriscono che l'inibizione dei neuroni talamici di ritrasmissione ad opera degli interneuroni GABAergici iperpolarizzi le cellule bersaglio ed in questo modo rimuove l'inattivazione dei canali Ca^{2+} di tipo T. Questa sequenza di eventi determina, di rimbalzo, l'insorgenza di una raffica di potenziali d'azione dopo ogni IPSP. I potenziali d'azione stimolano i neuroni GABAergici per il tramite di connessioni reciproche ecci-

 ISBN 88-408-1256-3

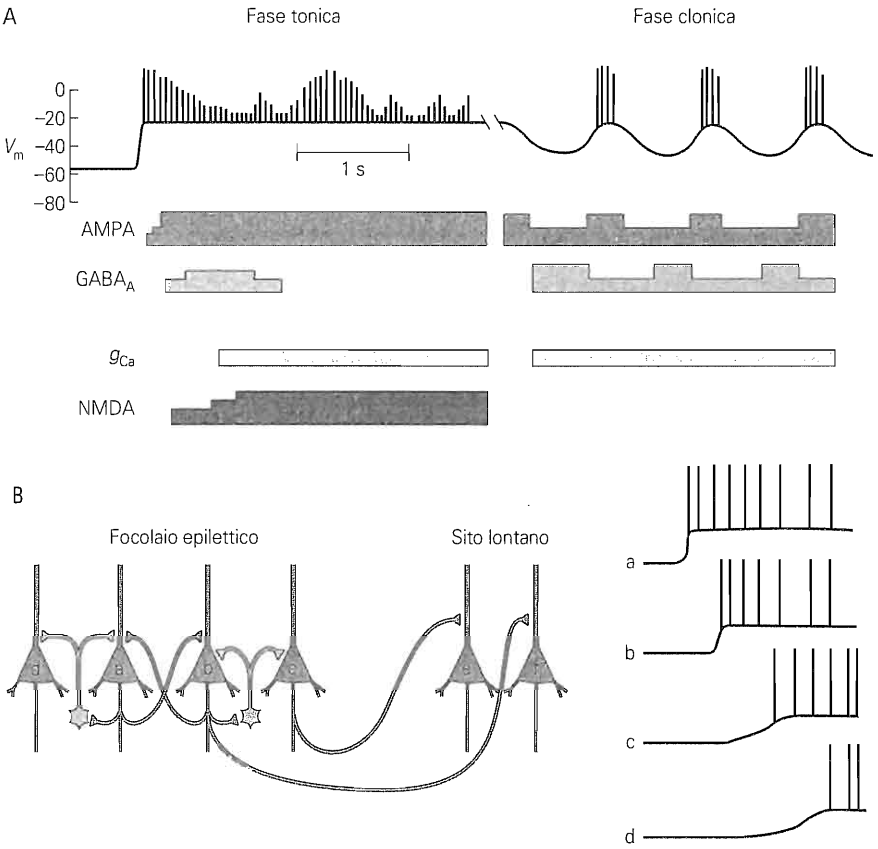


Figura 46.12 L'esordio di un accesso epilettico parziale si associa alla scomparsa dell'iperpolarizzazione postuma e dell'inibizione laterale.
A. All'esordio di un accesso epilettico, i neuroni del focolaio si depolarizzano, come avviene nella prima fase di un'onda di depolarizzazione parossistica. Tuttavia, a differenza di quanto avviene nel periodo intericlale, la depolarizzazione persiste per periodi dell'ordine dei secondi o dei minuti. Si noti che, mentre l'inibizione mediata dal GABA viene meno, l'attività dei recettori AMPA e NMDA mediata dal glutammato risulta funzionalmente incrementata. Quest'attività si manifesta durante la fase tonica di un accesso epilettico tonico-clonico secondariamente generalizzato. Com'è documentato a destra, mano a mano che ritorna gradualmente l'inibizione mediata dal GABA, i neuroni del focolaio entrano in un periodo di oscillazione. Quest'attività compare durante la fase clonica di un accesso epilettico tonico-clonico.
B. Quando viene meno l'inibizione laterale mediata da interneuroni GABAergici, i neuroni del focolaio vengono eccitati in modo sincrono ed inviano treni di potenziali d'azione a neuroni lontani, avviando così il processo di diffusione dell'attività accessuale dal focolaio a siti lontani (a sinistra). Si confronti l'attività delle cellule a-d (a destra) con quella che questi tipi di cellule presentano durante il periodo intericlale, riportata nella Figura 46.9B. (Modificata, da Lothman, 1993a.)

tatorie. I potenziali d'azione dei neuroni di ritrasmissione eccitano anche neuroni corticali e perciò determinano la comparsa dei "fusi" nel tracciato EEG. Il blocco dei canali $GABA_A$ nei neuroni di ritrasmissione provoca un aumento degli IPSP mediati dai recettori $GABA_B$, con conseguente aumento delle raffiche di potenziali d'azione di rimbalzo. Perciò i canali Ca^{2+} di tipo T ed i recettori $GABA_B$ sembrano svolgere un ruolo importante nella genesi di un'attività simile a quella che si osserva nelle assenze.

L'attività dei circuiti talamocorticali viene alterata da parecchie altre influenze modulatorie, che potrebbero contribuire perciò al passaggio dall'attività normale, caratterizzata dalla presenza dei fusi, a quella sincronizzata caratteristica degli accessi epilettici generalizzati primari. Le conduttanze K^+ calcio-dipendenti potrebbero iperpolarizzare i neuroni, rimuovendo così l'inattivazione dei canali di tipo T. La conseguente attivazione della corrente cationica attivata dall'iperpolarizzazione (I_h) dei neuroni talamici di ritrasmissione potrebbe controllare le scariche ritmiche di questo circuito. Potrebbero anche essere implicate proiezioni monoaminergiche diffuse del locus coeruleus (noradrenergiche), del rafe magno (serotoninergiche) e del tegmento ventrale (dopaminergiche). L'ipotesi che la noradrenalina sia uno dei fattori causali è suffragata dalle ricerche condotte da Jeff Noebels e collaboratori sul mutante *tottering* del Topo. Gli animali giovani portatori di questa mutazione presentano scariche parossistiche punta-onda e accessi epilettici associati ad arresti comportamentali le cui caratteristiche sono simili alle assenze dell'infanzia che si osservano nell'Uomo. Una caratteristica fenotipica di questi animali è una iperinnervazione diffusa della corteccia cerebrale ad opera di terminazioni ed assoni noradrenergici provenienti dal locus coeruleus. Inoltre, il trattamento mediante una neurotossina che distrugge i neuroni noradrenergici impedisce la comparsa degli accessi epilettici. Perciò, è possibile che nel mutante *tottering* la stimolazione dei recettori β-adrenergici dei neuroni corticali possa fungere da meccanismo d'innesco delle modificazioni che determinano l'aumento dell'eccitabilità e gli accessi epilettici.

La possibilità di localizzare il focolaio dell'accesso epilettico è di fondamentale importanza per la terapia chirurgica dell'epilessia

Gli studi pionieristici condotti da Penfield a Montreal avevano già dimostrato che in alcuni pazienti con accessi epilettici parziali dell'ippocampo l'asportazione del lobo temporale provoca una riduzione degli accessi epilettici o li fa scomparire del tutto. Mano a mano che il trattamento chirurgico delle epilessie parziali si andò affermando, ci si rese chiaramente conto che gli effetti benefici dell'intervento chirurgico erano strettamente correlati con il grado di adeguatezza delle resezioni e perciò si arrivò alla conclusione che è essenziale poter localizzare con precisione il focolaio dell'accesso epilettico. Inizialmente la localizzazione dei focolai epilettici veniva effettuata mediante l'EEG di superficie, che, come abbiamo visto, è particolarmente idoneo a rilevare l'attività degli aggregati neuronali corticali localizzati in prossimità della superficie cranica. Tuttavia, gli accessi epilettici intrattabili hanno origine spesso da strutture profonde, la cui attività anormale non è affatto in grado di modificare l'EEG di superficie o ha modesti effetti su di esso. Recenti progressi nelle tecniche di visualizzazione cerebrale mediante risonanza magnetica per immagini (RMI) hanno potenziato considerevolmente la capacità di localizzazione anatomica dei focolai epilettici mediante tecniche non invasive. Queste tecniche vengono utilizzate attualmente per localizzare le epilessie parziali del lobo temporale e si ritiene che nel prossimo futuro potranno rivelarsi utili anche per la localizzazione delle epilessie extratemporali. Il fondamento scientifico su cui si basano le tecniche di localizzazione anatomica mediante RMI è costituito dal fatto che la maggior parte dei pazienti portatori di forme intrattabili di accessi epilettici parziali complessi presentano atrofia e perdita di cellule a livello delle porzioni mesiali della formazione dell'ippocampo. Queste forme sono caratterizzate da una perdita considerevole di neuroni dell'ippocampo (sclerosi temporale mesiale), da modificazioni della morfologia dei dendriti delle cellule residue e da formazione di nuove collaterali assonali in alcuni neuroni.

Il potere di risoluzione anatomica delle moderne tecniche di scansione mediante RMI permette di effettuare in modo non invasivo una valutazione quantitativa delle dimensioni dell'ippocampo nei pazienti epilettici. Le riduzioni volumetriche dell'ippocampo valutate con queste tecniche sono in accordo con le localizzazioni dei focolai epilettici effettuate con le tecniche di registrazione dell'attività elettrica cerebrale. In generale, i pazienti con epilessia temporale mesiale (v. Scheda 46.4) presentano una riduzione unilaterale delle dimensioni dell'ippocampo che può accompagnarsi ad una marcata dilatazione del corno temporale del ventricolo laterale. Tuttavia, in molti pazienti le attuali tecniche di RMI non sono in grado di rilevare alcuna anormalità ed in questi casi sarebbe perciò particolarmente utile poter utilizzare tecniche di localizzazione diverse da quella anatomica.

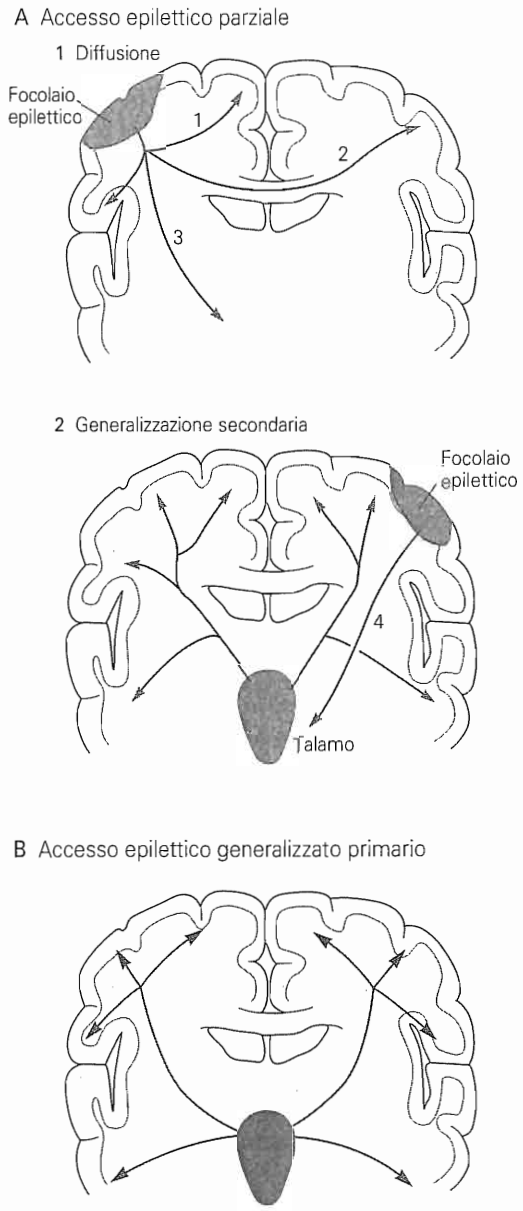


Figura 46.13 Vie di propagazione degli accessi epilettici parziali e di quelli generalizzati primari. (Da Lothman, 1993b.)
A. Accessi epilettici parziali. 1. L'attività accessuale può diffondere da un focolaio (indicato dall'area in grigio scuro del neocortex) ad altre aree dello stesso emisfero attraverso fibre intraemisferiche (1), alla corteccia omotopica contralaterale attraverso fibre commessurali (2) ed a centri subcorticali (3). 2. La generalizzazione secondaria di un'attività accessuale parziale diffonde ai centri sottocorticali attraverso proiezioni dirette al talamo (4). A loro volta, interconnessioni talamocorticali diffuse causano la rapida attivazione di entrambi gli emisferi.
B. Negli accessi epilettici generalizzati primari, come la tipica assenza, le interconnessioni diffuse fra il talamo e la corteccia (frecce) sono la via principale di propagazione degli accessi epilettici.

Un'alternativa alle tecniche di localizzazione anatomica è costituita da metodiche basate sulla localizzazione metabolica. Queste metodiche si basano sul fatto che nel periodo ictale ed in quello interictale nel focolaio epilettico si verificano modificazioni del metabolismo cerebrale

 ISBN 88-408-1256-3

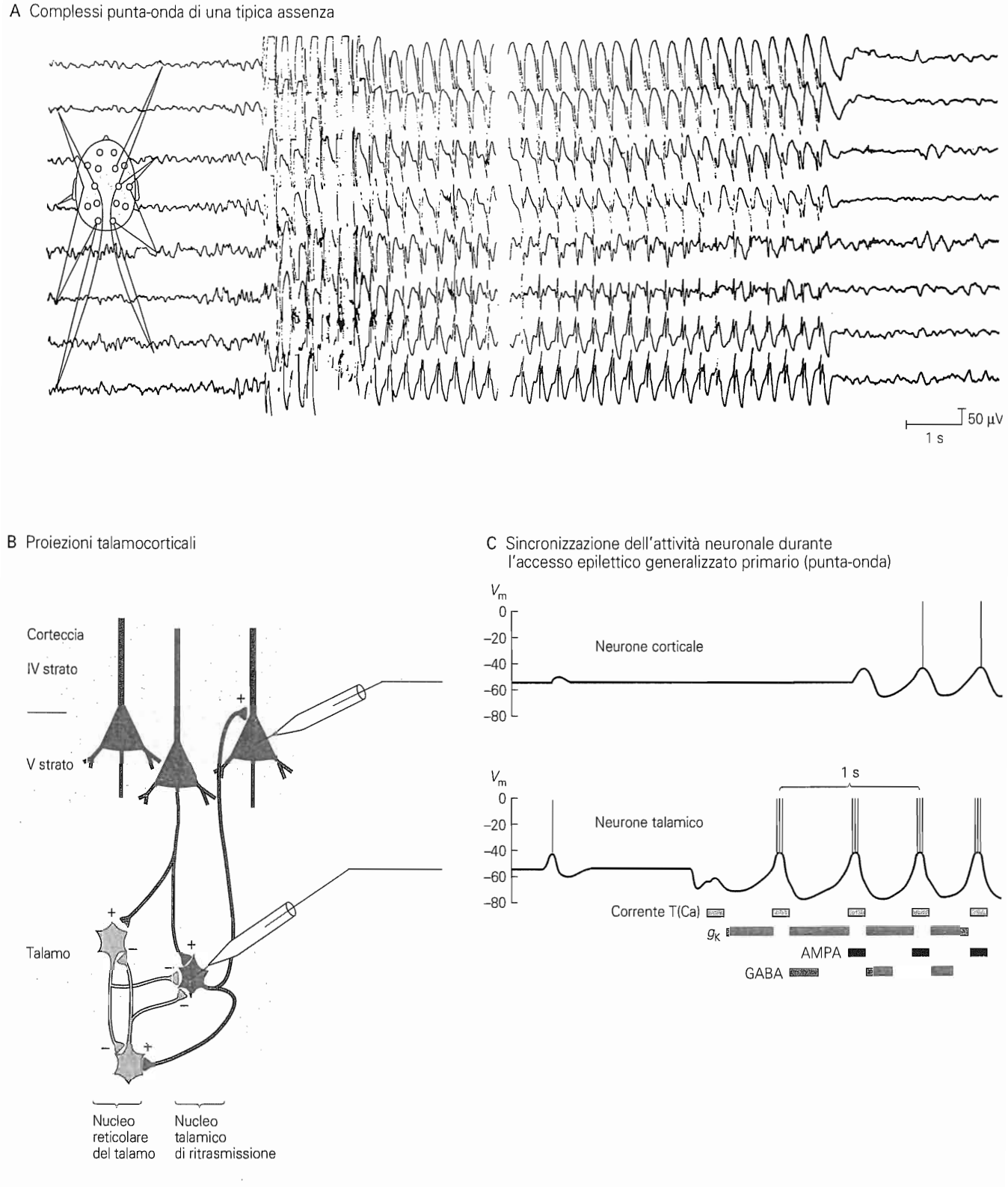


Figura 46.14 Genesi degli accessi epilettici generalizzati primari.
A. L'EEG di un paziente di 12 anni con caratteristiche assenze (*petit mal*) documenta l'inizio repentino di attività a punte sincrone (3/s) ed onde (all'incirca 14/s). Clinicamente l'accesso epilettico era caratterizzato da fissità temporanea dello sguardo associata ad occasionali movimenti di ammiccamento. Si noti che, a differenza di quanto avviene negli accessi epilettici parziali, non si osserva alcuna attività elettrica patologica prima dell'inizio degli accessi e che dopo la fine dell'episodio accessuale l'attività elettrica anormale viene sostituita repentinamente da una normale attività di fondo. L'interruzione del tracciato è dovuta all'omissione di un periodo di registrazione di 3 s. (Da Lothman e Collins, 1990.)
B. Si ritiene che le connessioni talamocorticali implicate nella genesi dei fusi del sonno (Capitolo 47) siano essenziali per la genesi degli accessi epilettici generalizzati primari. Cellule piramidali della corteccia cerebrale sono reciprocamente connesse, mediante sinapsi eccitatorie, con neuroni talamici di ritrasmissione. Neuroni GABAergici del nucleo reticolare del talamo vengono eccitati sia dalle cellule piramidali della corteccia che dai neuroni di ritrasmissione del talamo. A loro volta, i neuroni del nucleo reticolare inibiscono i neuroni talamici di ritrasmissione.
C. Nel corso degli accessi epilettici generalizzati primari l'attività dei neuroni corticali si sincronizza con quella dei neuroni talamici di ritrasmissione. La depolarizzazione è mediata da recettori AMPA e da canali Ca^{2+} di tipo T. La ripolarizzazione è indotta da inibizione mediata dal GABA e da conduttanze K^+ voltaggio- e calcio-dipendenti (g_K). (Da Lohman, 1993a.)

e del flusso ematico. L'attività elettrica che compare nel corso di un accesso epilettico comporta un considerevole dispendio metabolico a livello del tessuto cerebrale del focolaio. Infatti, vengono sintetizzati, liberati e trasportati neurotrasmettitori, ha luogo una riduzione dei gradienti ionici attraverso le membrane cellulari e le ATP-asi operano attivamente per ristabilire l'omeostasi. Il fabbisogno metabolico nel corso di un accesso epilettico parziale determina un aumento dell'utilizzazione di ossigeno e di glucoso di circa 3 volte. L'aumento del metabolismo che si verifica a livello di un focolaio epilettico può essere valutato misurando le variazioni dell'utilizzazione del glucoso o del flusso ematico cerebrale. Al contrario, il metabolismo del focolaio spesso diminuisce nei periodi che intercorrono fra un accesso ed il successivo. Nonostante l'aumento del fabbisogno metabolico, il cervello è in grado di mantenere livelli normali di ATP durante gli accessi epilettici parziali.

D'altra parte, l'interruzione transitoria del respiro durante un accesso epilettico convulsivo generalizzato determina una diminuzione del livello ematico di ossigeno. Ciò provoca una diminuzione della concentrazione di ATP ed un aumento del metabolismo anaerobico, come indica l'aumento del livello del lattato. Questo debito di ossigeno viene rapidamente colmato nel periodo intercritale e pertanto un episodio isolato di accesso epilettico generalizzato non determina alcun danno permanente nel tessuto cerebrale. Gli accessi epilettici generalizzati interferiscono anche con i meccanismi di autoregolazione del flusso ematico cerebrale; pertanto, un aumento della pressione arteriosa sistemica determinerà ora un aumento del flusso ematico cerebrale. L'aumento del flusso ematico cerebrale compensa l'aumento del fabbisogno di glucoso e di ossigeno necessari alle pompe ioniche per poter correggere le notevoli variazioni delle concentrazioni ioniche che si verificano durante l'accesso epilettico.

Le scansioni mediante tomografia ad emissione di positroni (TEP) di pazienti con accessi epilettici parziali complessi che si originano dal lobo temporale mesiale documentano frequentemente una condizione di ipometabolismo intercritale, che interessa anche il lobo temporale laterale, nonché il talamo, i nuclei della base e la corteccia frontale ipsilaterali (Figura 46.18). La TEP si è rivelata particolarmente utile per l'identificazione di focolai epilettici in pazienti nei quali le scansioni mediante RMI non evidenziavano alcun processo patologico ed in alcuni casi di epilessia dell'infanzia a manifestazione precoce.

Appare promettente, per le sue potenzialità, una tecnica correlata alle precedenti, la tomografia computerizzata ad emissione di singolo fotone (SPECT, *single photon emission computed tomography*). La SPECT non ha il potere di risoluzione della TEP, ma può essere eseguita nei reparti di medicina nucleare di molti grandi ospedali. L'iniezione di radioisotopi e la visualizzazione mediante SPECT durante episodi di accessi epilettici hanno permesso di dimostrare l'esistenza, a livello del focolaio epilettico e del tessuto circostante, di una condizione di ipermetabolismo, cui fa seguito una condizione di ipometabolismo.

Gli accessi epilettici prolungati possono provocare lesioni cerebrali

Gli accessi convulsivi ripetitivi (status epilepticus) sono condizioni patologiche che richiedono interventi terapeutici urgenti

Come abbiamo già visto, il tessuto cerebrale è in grado di compensare l'incremento metabolico prodotto da un accesso epilettico parziale o la diminuzione transitoria dell'apporto di ossigeno durante gli episodi di accesso tonico-clonico generalizzati. In un accesso epilettico generalizzato la stimolazione dell'ipotalamo determina un'attivazione massiva della risposta allo "stress" da parte del sistema nervoso simpatico. Inizialmente, l'aumento della pressione arteriosa sistemica e del glucoso ematico sono in grado di compensare l'incremento del fabbisogno metabolico, ma questi meccanismi omeostatici diventano insufficienti quando gli accessi epilettici si protraggono nel tempo. In questi casi, le alterazioni metaboliche sistemiche che ne derivano, quali l'ipossia, l'ipotensione, l'ipoglicemia e l'acidemia, finiscono con il provocare una riduzione dei fosfati cerebrali ad alto contenuto energetico (ATP e fosfocreatina) con effetti devastanti.

Possono verificarsi anche complicazioni sistemiche quali aritmie cardiache, edema polmonare, ipertermia e arresto dell'attività muscolare. La condizione caratterizzata da accessi epilettici generalizzati ripetuti senza il reintegro completo dello stato di coscienza fra un accesso epilettico e l'altro viene denominata *status epilepticus*. Per il medico questa forma patologica costituisce una condizione di emergenza che richiede efficaci trattamenti antiepilettici e supporto medico delle condizioni generali del paziente, perché accessi convulsivi ripetitivi che si protraggono per almeno 30 minuti provocano lesioni cerebrali e possono condurre anche a morte. Possono instaurarsi anche condizioni di uno status epilepticus caratterizzato da accessi epilettici non convulsivi (parziali semplici, parziali complessi o assenze), ma in questi casi le conseguenze metaboliche sono molto meno gravi.

Alla base delle lesioni cerebrali indotte dagli accessi epilettici vi è una condizione di eccito-tossicità

Lesioni cerebrali conseguenti ad accessi epilettici ripetuti si verificano anche quando non sono presenti alterazioni cardiopolmonari o alterazioni metaboliche sistemiche. Questo fatto suggerisce che esistano fattori locali cerebrali in grado di determinare la morte dei neuroni. Il cervello immaturo è particolarmente vulnerabile, forse per l'importanza di fattori quali l'accoppiamento elettrotoni-

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 46.4

Trattamento chirurgico dell'epilessia del lobo temporale

Si tratta del caso di una paziente di 27 anni che aveva avuto episodi di diminuita reattività comportamentale a partire dall'età di 19 anni. Inizialmente, durante questi episodi la paziente rimaneva con lo sguardo fisso e sembrava confusa. Successivamente, comparve un segno di preavviso (*aura*) costituito da un senso di paura. Al senso di paura faceva seguito un'alterazione della coscienza e la paziente rimaneva ad occhi sbarrati, con il braccio sinistro contratto, ed emetteva uno strillo che si protraeva per 14-20 s (Figura 46.15). Questi episodi, diagnosticati come accessi epilettici parziali complessi, comparivano parecchie volte la settimana nonostante il trattamento con diversi farmaci antiepilettici. La paziente non era in grado di lavorare o di guidare la macchina a causa dei frequenti accessi epilettici. Nell'anamnesi c'era una storia di meningite all'età di sei mesi e per tutta l'infanzia la paziente aveva avuto episodi di alterazione percettiva descritti "come se qualcuno mi avesse tirato un frustino".

In base ai risultati degli esami descritti nelle Figure 46.16 e 46.17, fu eseguito un intervento di amigdalo-ippocampectomia destra. Nei 14 mesi successivi all'intervento la paziente non ha presentato alcun accesso epilettico ed è potuta ritornare al suo lavoro a tempo pieno. (Per concessione del Dott. Martin Salinsky, Oregon Health Sciences University Epilepsy Center.)

Figura 46.15 La paziente veniva monitorata attraverso un sistema televisivo a circuito chiuso e la registrazione simultanea dell'EEG era trasmessa mediante telemetria. Con questo sistema di monitoraggio era possibile documentare episodi di accessi epilettici stereotipici parziali complessi. Nelle tre fotografie si può osservare la paziente nel periodo che precede l'accesso epilettico, mentre sta leggendo tranquillamente (A), nel periodo in cui avvertiva senso di paura (B) e durante il periodo in cui presentava alterazione della coscienza ed emetteva uno strillo (C). (Per concessione del Dott. Martin Salinsky, Oregon Health Sciences University Epilepsy Center.)

co fra neuroni, la presenza di meno efficaci meccanismi di tamponamento del potassio nella glia immatura e di una ridotta capacità di trasporto del glucoso attraverso la barriera emato-encefalica.

Le alterazioni del tessuto cerebrale sono particolarmente marcate nell'ippocampo e sono caratterizzate da una perdita di cellule che interessa preferenzialmente le regioni CA1 e CA3. La vulnerabilità selettiva dell'ippocampo è stata documentata per la prima volta da Sommer nella seconda metà del diciannovesimo secolo e lesioni dell'ippocampo possono essere provocate dalla stimolazione elettrica delle fibre afferenti all'ippocampo o dall'iniezione di analoghi degli aminoacidi eccitatori quali l'acido kainico. È interessante far rilevare che l'iniezione di acido kainico nel cervello non provoca solamente lesioni locali ma anche lesioni delle terminazioni delle fibre afferenti che si originano dai neuroni del sito di iniezione. Queste osservazioni suggeriscono che la liberazione del neurotrasmettitore eccitatorio L-glutammato durante un accesso epilettico può di per sé produrre lesioni neuronali. John Olney ha coniato il termine *eccito-tossicità* per designare questi fenomeni. Poiché è stato difficile rilevare aumenti del glutammato a livello extracellulare durante lo status epilepticus, è stato suggerito che le lesioni potrebbero essere indotte dall'eccessiva stimolazione dei recettori per il glutammato piuttosto che direttamente dall'aumento protratto del glutammato a livello extracellulare. Le manifestazioni istologiche più evidenti dell'eccito-tossicità acuta sono costituite dal rigonfiamento massivo dei corpi cellulari e dei dendriti e ciò è in accordo con la localizzazione prevalentemente somatodendritica dei recettori per il glutammato e delle sinapsi eccitatorie (Figura 46.19).

I meccanismi cellulari e molecolari dell'eccito-tossicità non sono stati ancora del tutto chiariti, anche se alcune caratteristiche sono ben note. La stimolazione eccessiva con conseguente liberazione di neurotrasmettitori aminoacidici eccitatori provoca l'iperattivazione dei

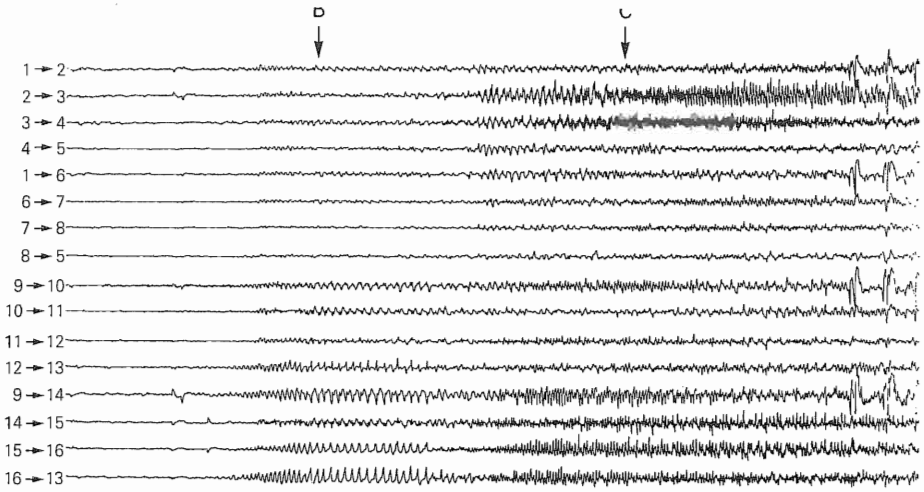


Figura 46.16 La registrazione simultanea dell'EEG documenta la presenza, all'inizio, di ritmi di fondo di bassa ampiezza (a sinistra). Nell'istante in cui la paziente riferiva di aver paura (B) compariva un incremento dell'attività EEG che marcava l'inizio di un accesso epilettico parziale, ma quest'attività rimaneva localizzata agli elettrodi EEG collocati in corrispondenza dell'emisfero destro (v. Figura 46.1 per quanto attiene il posizionamento degli elettrodi). L'attività epilettica si diffondeva all'emisfero sinistro nell'istante in cui aveva inizio l'alterazione della coscienza (C). I complessi EEG punta-onda sono particolarmente pronunciati nelle derivazioni 9→ 10 e 9→ 14, a livello della regione temporale anteriore destra.
(Per concessione del Dott. Martin Salinsky.)

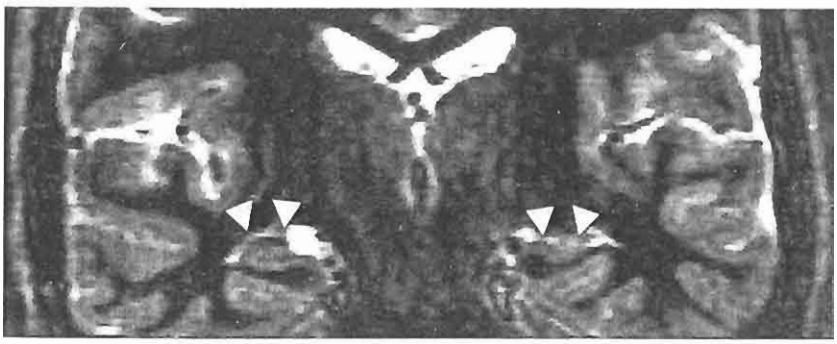


Figura 46.17 La visualizzazione mediante risonanza magnetica intensificata del cervello della paziente ha documentato la presenza di atrofia nell'ippocampo destro (frecce a destra). L'ippocampo sinistro è normale (frecce a sinistra).
(Per concessione del Dott. Martin Salinsky.)

recettori per il glutammato. Ciò determina un aumento eccessivo del calcio intracellulare, che a sua volta può attivare una serie di reazioni enzimatiche autodistruttive mediate da numerosi enzimi calcio-dipendenti, quali le fosfatasi (per es., la calcineurina), le proteasi (calpaine) e le lipasi. Anche la perossidazione dei lipidi può determinare la formazione di radicali liberi, che danneggiano proteine cellulari di importanza vitale e portano a

Figura 46.18 Tomografia ad emissione di positroni di un paziente con epilessia del lobo temporale. Le scansioni sono state eseguite nel periodo interictale utilizzando come tracciante metabolico il ^{18}F-fluoro-desossiglucoso. Le regioni scure delle scansioni si riferiscono a regioni con livelli metabolici più elevati. Per esempio, il metabolismo è più elevato nella corteccia che non nella sottostante sostanza bianca. Il lobo temporale sinistro presenta un'area di ipometabolismo. Ciò è particolarmente evidente nella prima e nella seconda scansione a cominciare dal lato sinistro della figura. Il paziente è stato sottoposto a lobectomia temporale per curare l'epilessia e all'esame istologico del tessuto asportato è stata dimostrata la presenza della caratteristica sclerosi dell'ippocampo mesiale. (Da Engel e collaboratori, 1986.)

 ISBN 88-408-1256-3

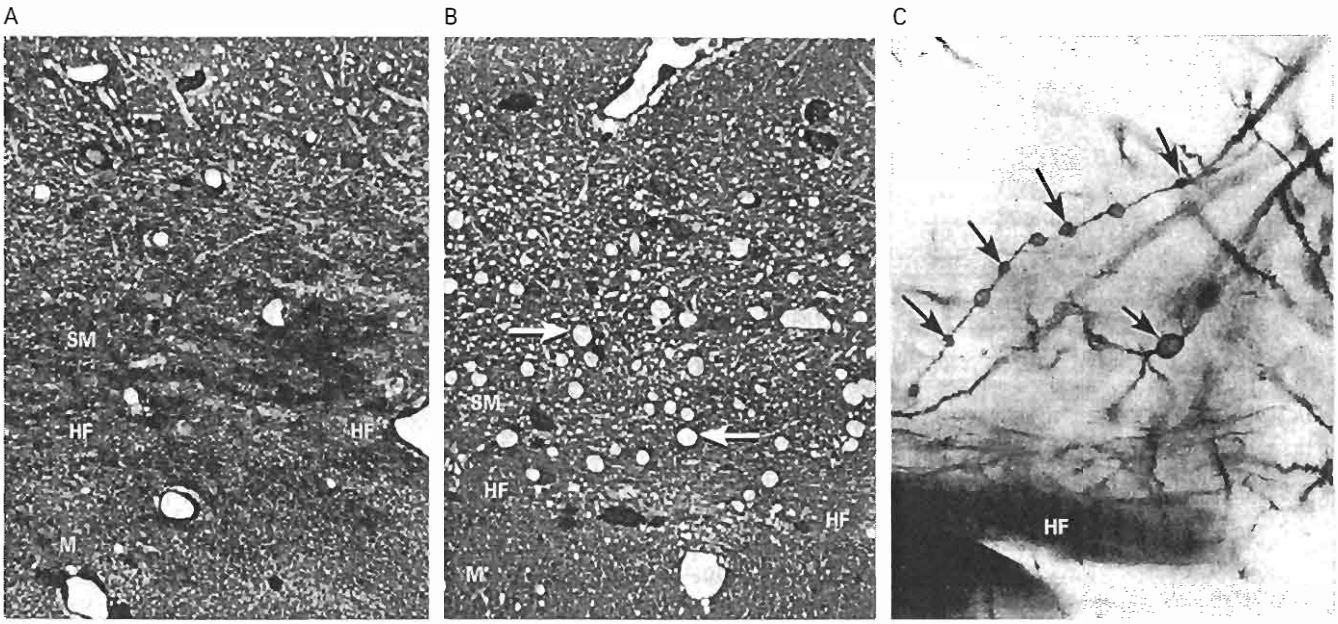


Figura 46.19 La stimolazione elettrica provoca il rigonfiamento dendrosomatico caratteristico della eccito-tossicità.
A, B. Microfotografie (× 260) dello strato molecolare (SM) della regione CA1 di un ratto di controllo (A) e di un ratto sottoposto per 2 ore alla stimolazione della via perforante (B). Le fibre della via perforante stabiliscono sinapsi eccitatorie con le parti distali dei dendriti apicali delle cellule piramidali CA1 dello strato molecolare. I rigonfiamenti di forma sferica (frecce) sono dendriti delle cellule piramidali CA1. Le formazioni presinaptiche (non riprodotte nella microfotografia) non vengono interessate dagli stimoli eccito-tossici. HF = fissura dell'ippocampo; M = strato molecolare del giro dentato.
C. Sezione della stessa regione riprodotta in B colorata con il metodo rapido di Golgi, nella quale sono visibili alcuni neuroni. Le frecce indicano la presenza di rigonfiamenti lungo le parti distali dei dendriti apicali di un neurone CA1. (Modificata, da Sloviter, 1983.)

morte la cellula. Può essere importante anche il ruolo dei mitocondri nell'omeostasi del Ca^{2+} e nel controllo dei radicali liberi. Inizialmente le modalità con cui avviene la morte delle cellule fecero pensare che la necrosi fosse dovuta all'autolisi di proteine cellulari funzionalmente importanti. Tuttavia, i risultati di recenti esperimenti suggeriscono che nelle lesioni eccito-tossiche dei neuroni possa essere implicata un'attivazione di geni della "morte" caratteristici della morte cellulare programmata (*apoptosi*).

A livello di particolari regioni cerebrali le lesioni prodotte dagli accessi epilettici o l'eccito-tossicità possono interessare specificatamente alcuni tipi di neuroni, forse per la presenza di fattori protettivi, quali le proteine leganti il calcio, o di fattori sensibilizzanti, quali l'espressione di recettori per il glutammato permeabili al calcio. Per esempio, l'eccito-tossicità indotta *in vitro* dall'attivazione dei recettori AMPA interessa preferenzialmente gli interneuroni. Queste cellule esprimono sottotipi di recettori AMPA che hanno un'elevata permeabilità per il Ca^{2+} e possono costituire uno dei meccanismi responsabili della loro vulnerabilità selettiva.

Recenti episodi epidemici di avvelenamento da crostacei nei quali si osserva l'insorgenza di una condizione di "amnesia" forniscono un chiaro esempio delle conseguenze dell'iperattivazione dei recettori per il glutammato. L'acido domoico è un analogo del glutammato che non si trova nel cervello ed è un prodotto naturale di alcune specie di alghe marine che si sviluppano quando nel mare si verificano particolari condizioni. Quest'acido può essere concentrato da alcune specie di crostacei che si nutrono filtrando l'acqua. L'ingestione di crostacei contaminati da acido domoico può provocare manifestazioni epidemiche sporadiche caratterizzate da lesioni neurologiche che si manifestano con accessi epilettici gravi ed amnesia. L'area cerebrale più suscettibile a queste lesioni è l'ippocampo e tale osservazione fornisce un'ulteriore conferma dell'ipotesi eccito-tossica e del ruolo dell'ippocampo nei processi di apprendimento e di memorizzazione (Capitolo 62).

I fattori che conducono allo sviluppo della condizione epilettica sono ancora del tutto ignoti

Un singolo accesso epilettico non è sufficiente per fare diagnosi di epilessia. I soggetti normali possono avere un accesso epilettico in circostanze particolari, quali quelle che si verificano dopo l'ingestione di certi farmaci o la privazione di grado estremo del sonno. Le nostre conoscenze sui fattori che contribuiscono all'instaurarsi di una suscettibilità cronica agli accessi epilettici (epilessia) sono ancora molto grezzi. Alcune forme di epilessia (soprattutto gli accessi epilettici generalizzati) possono essere dovute, almeno in parte, ad una predisposizione genetica. Per esempio, i bambini che presentano accessi epilettici da febbre hanno spesso una storia familiare di accessi epilettici simili. L'importanza dei fattori genetici nell'epilessia è convalidata dall'esistenza nell'Uomo di parecchie sindromi epi-

lettiche familiari nonché da alcuni modelli di animali particolarmente suscettibili agli accessi epilettici e che vengono indicati con nomi esotici quali "papio papio" (un babbuino che presenta accessi epilettici indotti da stimolazioni fotiche), "topi audiogenici" (nei quali suoni di elevata intensità sono in grado di indurre accessi epilettici) e topi *reeler* e *tottering* (nomi che alludono alle manifestazioni cliniche ingenerate da mutazioni cerebellari presenti in questi animali). Recenti ricerche condotte nel Topo hanno fornito un contributo alle nostre conoscenze sulla genetica molecolare dell'epilessia, in quanto hanno condotto all'identificazione di circa 25 mutazioni di un singolo gene che sono state messe in rapporto con un fenotipo epilettico. Le proteine interessate comprendono subunità di canali ionici, proteine implicate nella trasmissione sinaptica, recettori sinaptici e composti implicati nei meccanismi di segnalazione del calcio. Per esempio, una mutazione spontanea del gene per il canale del calcio voltaggio-dipendente α1A è responsabile del fenotipo *tottering*. Il fatto che mutazioni di questi tipi di proteine provochino epilessia può non risultare inatteso a causa della dipendenza degli accessi epilettici dalla trasmissione sinaptica e dall'eccitabilità neuronale. Più inattesa è stata invece la scoperta del ruolo di alcuni degli altri geni che sono stati finora identificati, quali i geni per il Centromero BP-B, che è una proteina legante il DNA, o quello per lo scambiatore sodio/idrogeno, che è responsabile dell'*epilessia ad onde lente* del Topo. Indipendentemente dal particolare legame molecolare con il fenotipo epilettico, è attualmente chiaro (almeno nel Topo) che mutazioni di numerosi geni possono indurre epilessia.

Nella maggior parte dei casi le sindromi epilettiche su base genetica dell'Uomo hanno un'ereditarietà complessa e non semplice (mendeliana) e ciò suggerisce il coinvolgimento di numerosi geni piuttosto che di un unico gene. Tuttavia nel 1995 Steinlein e collaboratori hanno dimostrato che una mutazione della subunità α4 del recettore neuronale nicotinico per l'acetilcolina è responsabile dell'epilessia notturna autosomica dominante del lobo frontale, e questo è stato il primo esempio documentato di difetto genetico autosomico che induce epilessia dell'Uomo. Successivamente, il gene di un nuovo canale per il potassio è stato associato alle cosiddette convulsioni neonatali familiari benigne che costituiscono un'altra rara sindrome epilettica generalizzata. Inoltre, l'aumento del potere risolutivo delle scansioni mediante RMI ha permesso di documentare la presenza di un numero inaspettatamente elevato di malformazioni di aree circoscritte della corteccia e ciò ha suggerito che alterazioni dello sviluppo della corteccia possono essere una causa diffusa di epilessia. Quest'ipotesi è suffragata dalla recente dimostrazione che due malformazioni corticali legate al cromosoma X, l'eterotopia periventricolare familiare e l'eterotopia familiare della lamina subcorticale, sono associate a fenotipi epilettici. Il gene responsabile di quest'ultima forma patologica (*doublecortin*) è stato recentemente identificato come responsabile dei processi di trasduzione di segnali presumibilmente implicati nei processi di migrazione neuronale.

Mentre da queste ricerche si attendono rapidi progressi, gli studi genetici sulle sindromi epilettiche con eredità complessa, quale l'epilessia mioclonica giovanile, progrediranno probabilmente molto più lentamente, in quanto le ricerche di mappatura genetica hanno documentato l'esistenza di legami con parecchi loci cromosomici. Inoltre, praticamente tutti i difetti genetici sono associati con accessi epilettici generalizzati piuttosto che con accessi epilettici parziali o secondariamente generalizzati.

Nelle condizioni che si incontrano più comunemente l'epilessia si sviluppa spesso a seguito di lesioni corticali circoscritte quale una ferita penetrante del capo. In questi casi, i fattori che determinano l'insorgenza dell'epilessia sono meno chiari. Alcune regioni del cervello, come l'ippocampo, sono più suscettibili allo sviluppo dell'epilessia. Ricerche condotte sull'epilessia del lobo temporale hanno documentato anche l'esistenza di un'associazione fra un episodio patologico remoto (per es., una convulsione febbrile di lunga durata o un episodio di encefalite) e la successiva comparsa, ad una certa distanza di tempo, di accessi epilettici parziali complessi. Queste osservazioni hanno fatto avanzare l'ipotesi che l'episodio patologico remoto agisca come una sorta di interruttore che attiva una serie di modificazioni progressive, sia di ordine anatomico che fisiologico, che portano allo sviluppo di accessi epilettici cronici. Le prove più convincenti a favore di quest'ipotesi sono state ottenute da ricerche condotte sui tessuti asportati da pazienti sottoposti a lobectomia temporale e sugli accessi epilettici limbici indotti a scopo sperimentale nei roditori.

La stimolazione cronica delle afferenze al giro dentato o alla regione CA1 dell'ippocampo provoca ipereccitabilità e perdita di neuroni. Come abbiamo visto precedentemente, si ritiene che la morte dei neuroni indotta dall'iperstimolazione sia dovuta alla liberazione di grandi quantità del neurotrasmettitore eccitatorio glutammato. Modificazioni patologiche simili sono state osservate nei tessuti cerebrali asportati dal lobo temporale di pazienti che soffrivano di accessi epilettici parziali complessi non trattabili mediante terapia farmacologica. Tuttavia, la perdita cellulare è selettiva; alcuni interneuroni GABAergici che contengono proteine leganti del calcio quale la parvalbumina e la calbindina sono risparmiati. Di questo tipo di neuroni fanno parte le cellule a canestro ed i neuroni GABAergici che stabiliscono sinapsi asso-assoniche.

Nonostante il fatto che alcuni tipi di interneuroni GABAergici non vadano incontro a morte, ricerche fisiologiche hanno dimostrato che l'inibizione GABAergica è ridotta negli animali che vengono utilizzati come modello per lo studio dell'epilessia del lobo temporale. Questa osservazione ha condotto Robert Sloviter ad avanzare l'ipotesi della cosiddetta "inibizione latente". Per esempio, nella sclerosi temporale mesiale vi è una perdita selettiva

 ISBN 88-408-1256-3

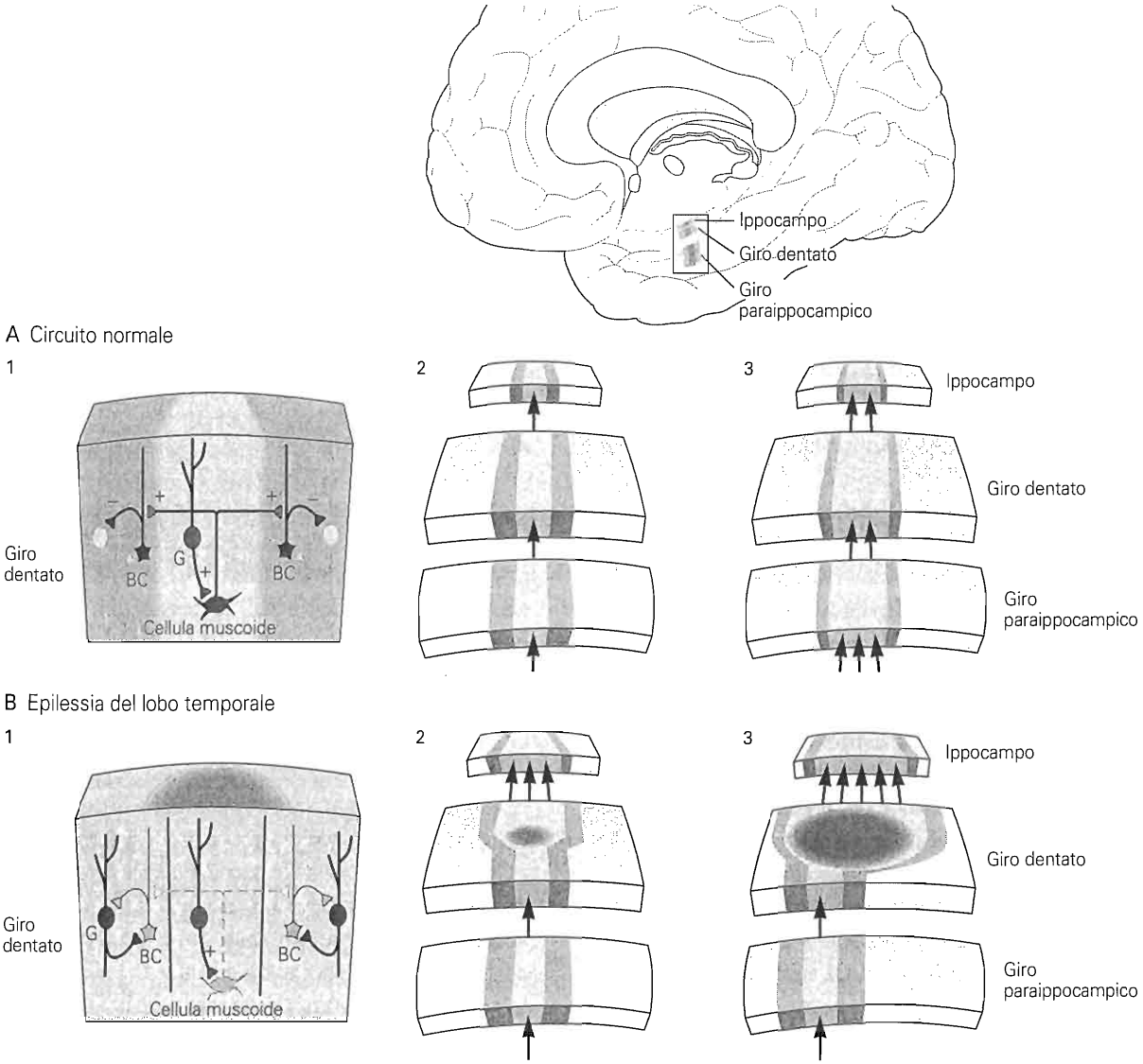


Figura 46.20 Ruolo ipotetico del giro dentato come "custode del passaggio a livello" per gli accessi epilettici che interessano l'ippocampo. (Da Sloviter, 1994.)
A. In condizioni normali l'inibizione laterale è mediata da interneuroni GABAergici che vengono attivati da cellule muscoidi dell'ilo del dentato (1). Questa inibizione circoscrive ad una sola lamella l'eccitamento prodotto dai segnali provenienti dal giro paraippocampico (in rosso) (2). Quando nel neocortex (e perciò al di fuori dell'ippocampo) esiste un focolaio epilettico, l'attività epilettica diffonde al giro paraippocampico, attivando parecchie lamelle (3). Questa potente attivazione (3 frecce) vince l'inibizione laterale nonostante che i circuiti del giro dentato siano normali e quindi l'attività epilettica si diffonde all'ippocampo anche se quest'ultimo è relativamente indenne. G = granulo; BC = cellula GABAergica a canestro.
B. Nell'epilessia del lobo temporale la perdita di neuroni dell'ilo del dentato fa venir meno il circuito dell'inibizione laterale in un'area circoscritta (1). Perciò l'aggregato di granuli ipereccitabili che si viene a formare può rispondere ad un normale segnale afferente eccitatorio diretto ad una lamella (freccia singola in B2) con scariche nettamente superiori alla norma e, di conseguenza, può insorgere un accesso epilettico a livello dell'ippocampo (2). Nel caso di sclerosi temporali mesiali di elevata gravità, la perdita di un gran numero di neuroni dell'ilo provoca la disinibizione dei neuroni di una vasta area del giro dentato. Perciò, i segnali afferenti che raggiungono qualsiasi lamella circostante sono in grado di attivare il tessuto nervoso anormale e di determinare perciò l'insorgenza di un accesso epilettico (3).

di cellule muscoidi a livello dell'ilo del giro dentato. Le cellule muscoidi inviano un segnale eccitatorio a feedback agli interneuroni GABAergici (Capitolo 63). La perdita delle cellule muscoidi impedisce funzionalmente l'inibizione periferica del giro dentato e quindi determina ipereccitabilità. Il giro dentato costituisce anche la principale proiezione della formazione dell'ippocampo al neocortex e perciò può essere considerato come una sorta di "custode del passaggio a livello" dei segnali che controllano l'eccitabilità dell'ippocampo. Nella Figura 46.20 è riportato uno schema esplicativo dei meccanismi attraverso i quali la riorganizzazione dei circuiti del giro dentato potrebbe condurre allo sviluppo dell'epilessia del lobo temporale.

Secondo uno dei modelli sperimentali di ipereccitabilità, questa può essere indotta dalla stimolazione ripetitiva di strutture limbiche, quali l'amigdala o l'ippocampo. Inizialmente la stimolazione determina la comparsa di una risposta elettrica (la *scarica postuma*) che diventa sempre più ampia e duratura mano a mano che la stimolazione viene continuata, finché si verifica l'accesso epilettico generalizzato. Questo processo viene detto *accensione* (*kindling*) e può

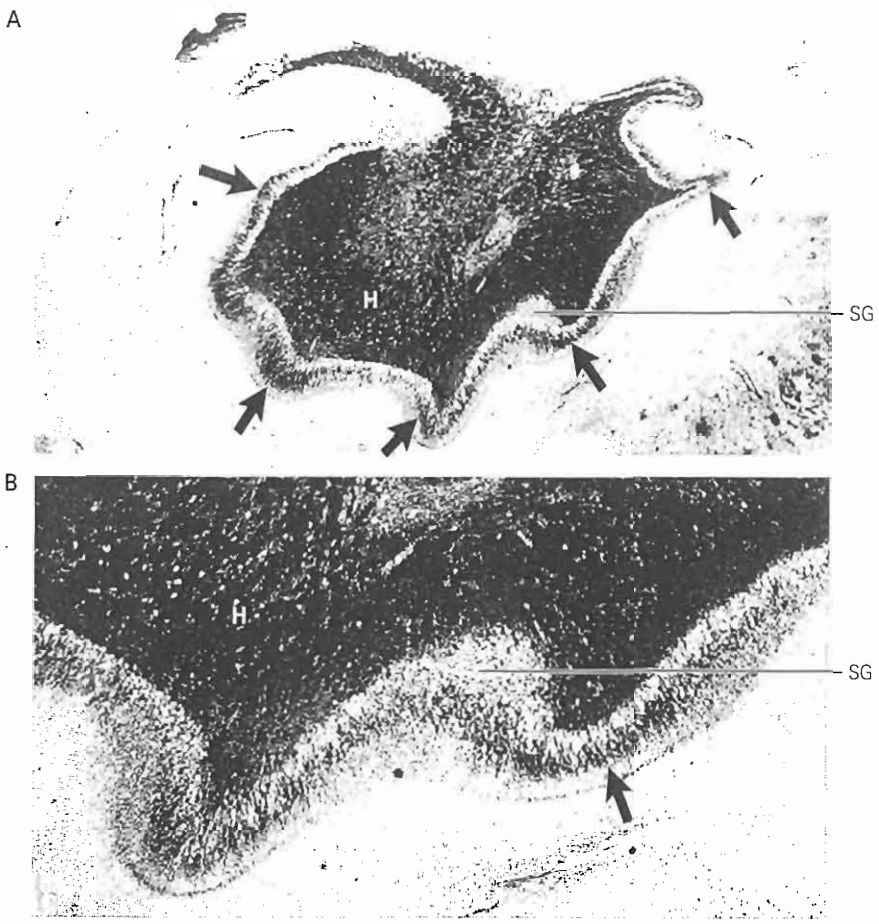


Figura 46.21 Nell'Uomo la riorganizzazione delle sinapsi formate dalle fibre muscoidi (gemmazione) che si verifica nel lobo temporale epilettico può essere una delle cause che determinano l'instaurarsi dell'ipereccitabilità. (Da Sutula e collaboratori, 1989.)
A. Colorazione di Timm di una sezione trasversa dell'ippocampo asportato in un paziente che prima della lobectomia temporale soffriva di epilessia. Nel preparato gli assoni dei granuli del giro dentato (fibre muscoidi) appaiono colorati in nero per la presenza di zinco. Di norma, le fibre muscoidi attraversano l'ilo del giro dentato (H) e poi contraggono sinapsi con neuroni dell'ilo e con cellule piramidali della regione CA3. Nel tessuto epilettico del preparato si osservano fibre colorate a livello dello strato sovragranulare (SG) del giro dentato (indicato dalle frecce). Queste fibre rappresentano una gemmazione aberrante di fibre muscoidi che formano una nuova via ricorrente attraverso la quale vengono stabilite sinapsi eccitatorie sui granuli del giro dentato. Un processo di gemmazione simile di fibre muscoidi si osserva anche negli animali da esperimento sottoposti a *kindling*.
B. Microfotografia a maggiore ingrandimento di un segmento dello strato sovragranulare del giro dentato che mette in maggiore evidenza le fibre colorate con il metodo di Timm.

essere indotto sia da stimoli elettrici che da stimoli chimici. Molti ricercatori ritengono che il fenomeno del *kindling* contribuisca anche allo sviluppo dell'epilessia nell'Uomo.

La plasticità sinaptica che si osserva nel *kindling* somiglia alla plasticità sinaptica normale, alla quale contribuiscono modificazioni a breve termine sia dell'eccitabilità che della morfologia dei circuiti, quale la gemmazione di collaterali assoniche (Capitolo 63). Riorganizzazioni delle connessioni sinaptiche sono state documentate a livello del giro dentato di pazienti che soffrivano da lungo tempo di accessi epilettici parziali complessi e di animali da esperimento nei quali era stato indotto il *kindling* (Figura 46.21). Gli assoni dei granuli del giro dentato si mettono a proliferare dopo la morte delle cellule bersaglio dell'ilo del giro dentato e reinnervano quindi i dendriti dei granuli dello strato molecolare del giro dentato. È stato ipotizzato che questa gemmazione contribuisca all'instaurarsi dell'ipereccitabilità del tessuto cerebrale epilettico.

È probabile che le modificazioni a lungo termine che conducono allo sviluppo dell'epilessia comprendano anche particolari espressioni geniche. Per esempio, il protooncogene *c-fos* ed altri geni precocissimi possono essere attivati dagli accessi epilettici. Poiché molti geni precocissimi codificano fattori di trascrizione che controllano altri geni, l'insieme dei prodotti genici che si formano a seguito dell'attività epilettiformi potrebbero attivare una cascata di modificazioni che finisce con il provocare lo sviluppo dell'epilessia.

Una visione d'insieme

Gli accessi epilettici costituiscono uno degli esempi più inattesi di manifestazione elettrica estesa a tutti i neuroni cerebrali dei mammiferi. Le caratteristiche distintive fra le manifestazioni cliniche degli accessi epilettici parziali e quelle degli accessi epilettici generalizzati possono essere attribuite alle diverse caratteristiche dell'attività di questi neuroni corticali. Ricerche condotte negli animali sugli accessi epilettici parziali hanno documentato l'esistenza di una serie di eventi che vanno dall'attività dei neuroni del focolaio epilettico alla sincronizzazione ed alla successiva diffusione dell'attività epilettiforme a tutta la corteccia. La perdita graduale dell'inibizione laterale GABAergica è di fondamentale importanza nelle prime fasi di questa progressione di eventi. Al contrario, si ritiene che gli accessi epilettici generalizzati derivino dall'attività di circuiti talamocorticali, che è forse associata ad un'anormalità dell'eccitabilità della membrana di tutti i neuroni corticali. La recente scoperta di parecchi geni associati all'epilessia fa intravedere la possibilità che si possano chiarire ulteriormente i meccanismi responsabili degli accessi epilettici generalizzati.

L'EEG ha costituito per lungo tempo una tecnica preziosa per studiare l'attività elettrica della corteccia sia durante il normale stato di vigilanza che nel corso di processi patologici quali gli accessi epilettici. L'EEG può essere utilizzato per identificare alcune caratteristiche del-

 ISBN 88-408-1256-3

l'attività elettrica che accompagna gli accessi epilettici, ma fornisce un modesto contributo allo studio dei meccanismi fisiopatologici degli accessi epilettici. Attualmente possono essere utilizzate parecchie metodiche più efficaci e non invasive che permettono di localizzare il focolaio di un accesso epilettico parziale. Queste metodiche hanno consentito di utilizzare sempre più spesso e con risultati soddisfacenti la terapia chirurgica per la cura di particolari categorie di pazienti, quali, soprattutto, quelli affetti da accessi epilettici parziali complessi che si originano dall'ippocampo.

Gary L. Westbrook

LETTURE SCELTE

Choi DW. 1992. Excitotoxic cell death. J Neurobiol 23:1261–1276.

Dichter MA. 1993. The premise, the promise, and the problems with basic research in epilepsy. Epilepsia 34:791–799.

Dichter MA, Ayala GF. 1987. Cellular mechanisms of epilepsy: a status report. Science 237:157–164.

Engel J. 1989. *Seizures and Epilepsy*. Philadelphia: Davis.

Fisch BJ. 1991. *Spehlmann's EEG Primer*, 2nd ed. Amsterdam: Elsevier.

Fischer RS. 1989. Animal models of the epilepsies. Brain Res Rev 14:245–278.

Gloor P, Fariello RG. 1988. Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. Trends Neurosci 11:63–68.

Henry TR, Engel J Jr, Mazziotta JC. 1993. Clinical evaluation of interictal fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET in partial epilepsy. J Nucl Med 34:1892–1898.

Jahnsen H, Llinás R. 1984. Ionic basis for the electro-responsiveness and oscillatory properties of guinea-pig thalamic neurones in vitro. J Physiol (Lond) 349: 227–247.

Lennox WG, Lennox MA. 1960. *Epilepsy and Related Disorders*. Boston: Little, Brown.

Lothman EW. 1992. Basic mechanisms of the epilepsies. Curr Opin Neurol Neurosurg 5:216–223.

McCormick DA. 1989. Cholinergic and noradrenergic modulation of thalamocortical processing. Trends Neurosci 12:215–221.

McNamara JO, Puranam RS. 1998. Epilepsy genetics: an abundance of riches for biologists. Curr Biol 8:R168–R170.

Noebels JL. 1991. Mutational analysis of spike-wave epilepsy phenotypes. Amsterdam, Elsevier Science Publishers BV Epilepsy Res Suppl 4:201–212.

Noebels JL. 1996. Targeting epilepsy genes. Neuron 16:241–244.

Penfield W, Jasper H. 1954. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston: Little, Brown.

Prince DA, Connors BW. 1986. Mechanisms of interictal epileptogenesis. Adv Neurol 44:275–299.

Snead OC. 1995. Basic mechanisms of generalized absence seizures. Ann Neurol 37:146–157.

von Krosigk M, Bal T, McCormick DA. 1993. Cellular mechanisms of a synchronized oscillation in the thalamus. Science 261:361–364.

BIBLIOGRAFIA

Berger H. 1929. Über das Elektrenkephalogram des Menchen. Arch Psychiatr Nervenkr 87:527–570.

Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, Steinlein OK. 1998. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. Science 279: 403–406.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. 1985. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 26:268–278.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. 1981. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 22:489–501.

Engel J Jr, Crandall PH, Rausch R. 1983. The partial epilepsies. In: RN Rosenberg (ed). Vol. 2, *The Clinical Neurosciences*, pp. 1349–1380. New York: Churchill Livingstone.

Hauptmann A. 1912. Luminal bei epilepsie. Munich Med Wochenschr 59:1907–1909.

Horsley V. 1886. Brain surgery. BMJ 2:670–675.

Jones EG. 1987. GABA-peptide neurons of the primate cerebral cortex. J Mind Behav 8:519–536.

Konnerth A. 1990. Patch-clamping in slices of mammalian CNS. Trends Neurosci 13:321–323.

Lothman EW. 1993a. The neurobiology of epileptiform discharges. Am J EEG Technol 33:93–112.

Lothman EW. 1993b. Pathophysiology of seizures and epilepsy in the mature and immature brain: Cells, synapses and circuits. In: WE Dodson, JM Pellock (eds). *Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy*, pp. 1–15. New York: Demos Publications.

Lothman EW, Collins RC. 1990. Seizures and epilepsy. In: AL Pearlman, RC Collins (eds). *Neurobiology of Disease*, pp. 276–298. New York: Oxford Univ. Press.

McNamera JO, Bonhaus DW, Shin C. 1992. The kindling model of epilepsy. In: P Schwartzkroin (ed). *Epilepsy: Models, Mechanisms, and Concepts*, pp. 27–47. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Merritt H, Putnam TJ. 1938. A new series of anticonvulsant drugs tested by experiments on animals. Arch Neurol Psychiatry 39:1003–1015.

Morgan JI, Curran T. 1991. Proto-oncogene transcription factors and epilepsy. Trends Pharmacol Sci 12:343–349.

Olney JW, Sharpe LG. 1969. Brain lesions in an infant rhesus monkey treated with monosodium glutamate. Science 166:386–388.

Sloviter RS. 1983. "Epileptic" brain damage in rats induced by sustained electrical stimulation of the perforant path. I. Acute electrophysiological and light microscopic studies. Brain Res Bull 10:675–697.

Sloviter RS. 1994. The functional organization of the hippocampal dentate gyrus and its relevance to the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. Ann Neurol 35:640–654.

Sommer W. 1880. Erkrankung des Ammonshorns als Actiologisches Moment der Epilepsie. Arch Psychiatr Nervenkr 10:631–675.

Spencer WA, Kandel ER. 1968. Cellular and integrative properties of the hippocampal pyramidal cell and the compar-

ative electrophysiology of cortical neurons. Int J Neurol 6:266–296.

Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, Scheffer IE, Berkovic SF. 1995. A missense mutation in the neuronal nicotinic adetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. Nat Genet 11:20–203.

Sutula T, Cascino G, Cavazos J, Parada I, Ramirez L. 1989. Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. Ann Neurol 26:321–330.

Tyler KL. 1984. Hughlings Jackson: the early development of his ideas on epilepsy. J Hist Med Allied Sci 39:55–64.

Wong RKS, Miles R, Traub RD. 1984. Local circuit interactions in synchronization of cortical neurones. J Exp Biol 112:169–178.

47 Sonno e sogni

- **Il sonno segue un ritmo circadiano**
- **Il sonno non è uniforme ma è organizzato in cicli che comprendono stadi non-REM e REM**
  - Nel sonno non-REM si distinguono quattro stadi
  - Il sonno REM è una forma attiva di sonno
- **Lo stato di vigilanza ed il sonno sono mediati da sistemi neurali diversi**
  - Il sonno non-REM viene regolato dall'interazione fra meccanismi che inducono il sonno e meccanismi che promuovono lo stato di vigilanza
  - Il sonno REM viene regolato principalmente da nuclei localizzati a livello della giunzione fra mesencefalo e ponte
- **Il sonno è influenzato da diverse sostanze endogene**
- **I periodi di sonno variano nel corso della vita**
- **Nel corso della filogenesi si sono verificate una serie di modificazioni nella strutturazione del sonno**
- **Non è ancora chiaro quali siano le funzioni svolte dal sonno e dai sogni**
  - Sono state avanzate teorie diverse sulla funzione del sonno
  - Una serie di recenti ricerche ha fatto progredire le nostre conoscenze in tema di sogni
- **Una visione d'insieme**

Per quali motivi passiamo tanto tempo dormendo? Quali sono i meccanismi responsabili del sonno? Che cosa ci fa sognare? Questi sono alcuni degli interrogativi fondamentali ai quali la biologia del sonno deve cercare di dare una risposta.

La spiegazione che da tempo viene comunemente data del perché si dorme è che il sonno è prodotto da una riduzione dell'attività cerebrale indotta dalla fatica. Fino al 1945 la maggior parte degli studiosi che si occupavano di sonno condividevano questa concezione. Essi ritenevano che lo stato di veglia venisse mantenuto attivamente dagli stimoli sensoriali e che il cervello si addormentasse quando la fatica provocava una diminuzione degli stimoli periferici. Nel secolo scorso, fra la fine degli anni intorno al 1940 e l'inizio degli anni intorno al 1950, Giuseppe Moruzzi fece due scoperte inaspettate che dimostrarono l'infondatezza di questa concezione. In primo luogo, Moruzzi e Horace Magoun dimostrarono che la sezione delle vie sensoriali ascendenti a livello del tronco dell'encefalo non interferisce né con lo stato di veglia né con il sonno. Al contrario, lesioni della formazione reticolare del tronco dell'encefalo provocavano una condizione di stupore comportamentale ed un'attività elettroencefalografica simile a quella che si ha durante il sonno, sebbene non interessano le vie sensoriali ascendenti. Sulla base di questi risultati Moruzzi e Magoun conclusero che è l'attività tonica della formazione reticolare, indotta dai segnali sensoriali che mantiene sveglio il cervello mentre la riduzione dell'attività della formazione reticolare induce il sonno.

Questa nuova variante della concezione secondo la quale il sonno è un processo passivo ha informato tutte le ricerche sul sonno condotte fino alla fine degli anni intorno al 1950, allorquando Moruzzi e collaboratori fecero una seconda scoperta di fondamentale importanza: la sezione del tronco dell'encefalo a livello del ponte, passante anche per la formazione reticolare, *riduceva* il sonno in misura considerevole. Questa scoperta suggeriva che la formazione reticolare del tronco dell'encefalo non agisse in modo unitario nella regolazione del sonno. Questa osservazione induce invece a pensare che la porzione rostrale della formazione reticolare, e cioè la porzione situata al di sopra del ponte, contenga neuroni la cui attività contribuisce a mantenere lo stato di veglia. Tale attività verrebbe normalmente inibita da neuroni della porzione della formazione reticolare situata al di sotto del ponte.

All'inizio degli anni intorno al 1950 Nathaniel Kleitman e due suoi dottori di ricerca, Eugene Aserinsky e William Dement, fecero l'importante scoperta che il sonno non è un processo unitario ma comprende due fasi diverse. Una fase è caratterizzata dalla presenza di movimenti rapidi degli occhi (*sonno REM* [*rapid eye move-*

ments]); mentre nell'altra fase non si osserva alcun movimento rapido degli occhi (*sonno non-REM*). Queste due fasi si susseguono in maniera ciclica seguendo uno schema ben strutturato. La scoperta delle due fasi del sonno e la successiva scoperta fatta da Moruzzi di una zona della formazione reticolare che inibisce il sonno fecero definitivamente tramontare la vecchia ipotesi che il sonno è semplicemente una condizione di attività cerebrale ridotta. Queste due ricerche dimostrarono in maniera conclusiva che il sonno è una condizione cerebrale indotta attivamente e organizzata in fasi distinte.

In questo capitolo descriveremo gli stadi principali del sonno normale ed analizzeremo i meccanismi che stanno alla loro base. Nel capitolo successivo prenderemo in esame i disturbi del sonno.

Il sonno segue un ritmo circadiano

Il sonno e la veglia, al pari di molte altre forme di comportamento e di molte altre attività fisiologiche, hanno un andamento circadiano di circa 24 ore. I ritmi circadiani sono endogeni e non richiedono la presenza di stimoli ambientali. Tuttavia, in circostanze normali questi ritmi vengono modulati dall'andamento temporale di segnali esterni detti *zeitgebers* (che vuol dire indicatori del tempo), che adattano i ritmi agli eventi ambientali. La luce solare, che è un potente marcatempo, è associata alla fase attiva del ritmo circadiano di alcuni animali ed alla fase inattiva di altri. Perciò, la maggior parte degli uomini adulti dormono di notte quando c'è buio, mentre gli animali notturni, come i ratti ed i topi, dormono principalmente quando c'è luce.

Poiché i ritmi circadiani sono endogeni, richiedono un segnapassi o orologio interno (v. Capitolo 3 per un esame dei geni clock). Nei mammiferi uno dei principali orologi interni è costituito dal nucleo sovrachiasmatico dell'ipotalamo anteriore. La luce influenza i ritmi mediante il *tratto retino-ipotalamico*, che è una via che si porta dalla retina fino al nucleo sovrachiasmatico. Le lesioni di questo nucleo attenuano il ciclo sonno-veglia, al pari di tutti gli altri ritmi circadiani. Quando questo nucleo viene leso, il ritmo che regola il sonno può essere ristabilito mediante un trapianto di cellule fetali del nucleo sovrachiasmatico.

L'andamento temporale dell'attività dei neuroni che fungono da segnapassi circadiani può essere risistemato. Esempi familiari di risistemazione del ciclo del sonno sono quelli provocati dal cambiamento del fuso orario e dalle modificazioni della vita giornaliera imposte alle persone che lavorano di notte. La risistemazione del ciclo del sonno provoca notevoli disagi perché, oltre al ciclo sonno-veglia, induce la modificazione di molti altri meccanismi fisiologici regolati da ritmi circadiani.

Anche se l'andamento temporale del sonno e della veglia durante il giorno viene influenzato di norma da regolatori circadiani, il sonno non è dovuto semplicemente alle variazioni cicliche dell'attività circadiana. Sebbene il nucleo sovrachiasmatico regoli l'*andamento temporale* del sonno, non ne è direttamente responsabile. Ratti con lesioni del nucleo sovrachiasmatico dormono sia al buio che alla luce, mentre i ratti normali dormono principalmente durante i periodi di luce. Ciò nonostante, in ogni periodo di 24 ore gli animali lesionati passano dormendo lo stesso ammontare di tempo degli animali normali. Inoltre, gli animali lesionati presentano periodi in cui dormono di più dopo essere stati privati del sonno, come avviene anche negli animali normali.

Il tempo totale che viene speso dormendo rimane abbastanza stabile da un giorno all'altro anche in condizioni estremamente variabili e viene influenzato in misura modesta dalle variazioni delle attività giornaliere e dagli stimoli sensoriali. Perciò, il tempo che si passa dormendo non viene modificato in misura apprezzabile dall'esercizio fisico, da giornate piene di eventi, dal prolungato riposo a letto, da una privazione sensoriale di grado elevato o dall'aumento della stimolazione fotica. Infatti, le variazioni del tempo totale che si passa dormendo che hanno luogo da un giorno all'altro non sono generalmente maggiori delle variazioni giornaliere che si osservano nell'assunzione di cibo, nel lavoro fisico o mentale e nell'umore. L'unico fattore comportamentale che sicuramente e sostanzialmente aumenta la durata del sonno è una precedente perdita di sonno.

Il sonno non è uniforme ma è organizzato in cicli che comprendono stadi non-REM e REM

Dal punto di vista comportamentale il sonno viene definito sulla base di quattro criteri: (1) riduzione dell'attività motoria, (2) diminuzione delle risposte agli stimoli, (3) presenza di posture stereotipate (per esempio gli uomini stanno sdraiati e con gli occhi chiusi) e (4) reversibilità relativamente pronta (questa proprietà permette di distinguere il sonno dal coma, dall'ibernazione e dal letargo estivo). Durante il sonno l'attività fisiologica può essere adeguatamente monitorata mediante registrazioni elettriche: l'attività muscolare viene registrata mediante l'elettromigrafia, i movimenti oculari mediante l'elettro-oculografia e l'attività degli aggregati neuronali della corteccia cerebrale mediante l'elettroencefalografia.

Usualmente l'Uomo si addormenta entrando nel sonno non-REM, che è una fase caratterizzata da particolari variazioni dell'elettroencefalogramma (EEG). Successivamente il soggetto dormiente passa nel sonno REM, che è caratterizzato non solo da movimenti rapidi degli occhi, ma anche da una sorprendente inibizione completa del tono dei muscoli scheletrici. È proprio in questa fase che si ritiene avvengano la maggior parte dei sogni.

Nel sonno non-REM si distinguono quattro stadi

Durante il sonno non-REM l'attività neuronale è debole e l'attività metabolica e la temperatura cerebrale raggiungo-

 ISBN 88-408-1256-3

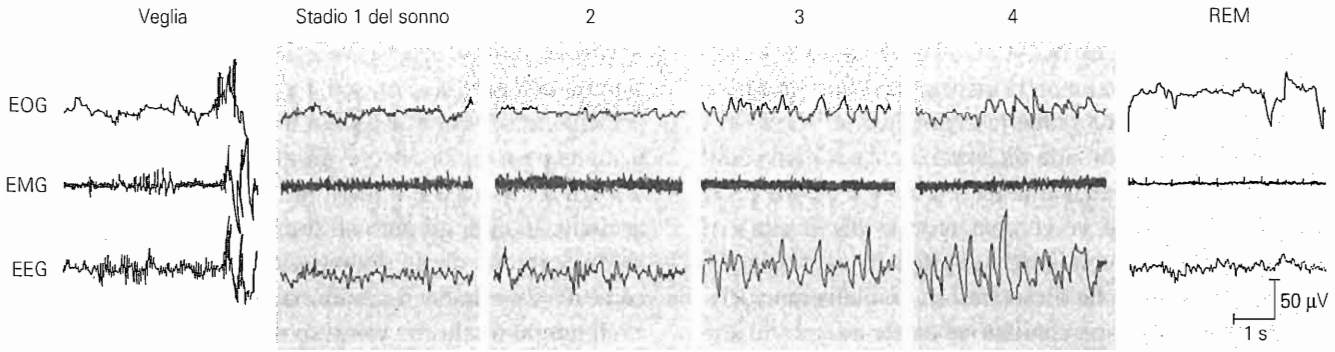


Figura 47.1 Tracciati elettroencefalografici (EEG) caratteristici degli stadi del sonno dell'Uomo. Nel sonno non-REM si distinguono quattro stadi. Lo stadio 1 è caratterizzato da un leggero rallentamento dell'EEG e lo stadio 2 dai complessi K di grande ampiezza e dai fusi del sonno (serie di onde di piccola ampiezza). Gli stadi 3 e 4 sono caratterizzati da onde delta di grande ampiezza. Il sonno REM è caratterizzato dai movimenti rapidi degli occhi e dalla perdita del tono muscolare e presenta caratteristiche EEG simili a quelle dello stadio 1. L'attività di elevato voltaggio dei tracciati EOG durante gli stadi 3 e 4 dipende dall'attività EEG di grande ampiezza presente a livello delle aree prefrontali piuttosto che da movimenti oculari. EOG = elettro-oculogramma; EMG = elettromiogramma. (Da Rechtschaffen e Kales, 1968.)

no i valori minimi. Inoltre, l'attività ortosimpatica diminuisce e la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa si riducono. Di converso, durante la fase non-REM l'attività parasimpatica tende ad aumentare e diventa poi dominante, come dimostra lo stato di costrizione delle pupille. Il tono muscolare ed i riflessi rimangono invariati. Il sonno non-REM viene suddiviso in quattro stadi caratteristici.

Lo stadio 1 rappresenta la fase di transizione dalla veglia all'inizio del sonno e dura parecchi minuti. I soggetti svegli presentano un'attività EEG di basso voltaggio (10-30 μV e 16-25 Hz). Quando si rilassano, presentano un'attività di tipo sinusoidale (alfa) di circa 20-40 μV e 10 Hz. Nel passaggio allo stadio 1 compaiono frequenze più basse e l'EEG è caratterizzato da un'attività di basso voltaggio e di frequenza mista. Nello stadio 1 e per tutta la durata della fase non-REM manca qualsiasi attività muscolare e non si osservano movimenti rapidi degli occhi. Al contrario, il soggetto addormentato compie movimenti rotatori lenti degli occhi e presenta un tracciato EEG caratterizzato da un'attività di basso voltaggio e di frequenza mista (Figura 47.1).

Lo stadio 2 è caratterizzato da raffiche di onde sinusoidali dette *fusi del sonno* (12-14 Hz) e da onde bifasiche di elevato voltaggio dette complessi K, che compaiono in maniera episodica su uno sfondo continuo di attività EEG di basso voltaggio.

Nello stadio 3 l'EEG è caratterizzato dalla presenza di onde delta, che sono onde lente (0,5-2 Hz) di grande ampiezza. Nello stadio 4 l'attività ad onde lente aumenta e domina le registrazioni EEG. Nell'Uomo gli stadi 3 e 4 vengono indicati insieme con il nome *sonno ad onde lente*. In alcuni animali tutto il sonno non-REM viene detto sonno ad onde lente.

Il sonno REM è una forma attiva di sonno

Nell'Uomo durante il sonno REM l'attività EEG ridiventa di basso voltaggio e di frequenza mista e quindi acquista caratteristiche simili a quella dello stadio 1 del sonno non-REM. In alcuni animali i tracciati EEG del sonno REM e dello stadio di veglia sono simili. Per tale ragione il sonno REM viene anche denominato *sonno paradosso*. In effetti, durante il sonno REM le caratteristiche di scarica della maggior parte dei neuroni sono simili a quelle che si rilevano durante la veglia attiva. Alcuni neuroni, situati a livello del ponte, del corpo genicolato laterale e della corteccia occipitale, scaricano a frequenza più elevata durante il sonno REM che non durante lo stato di veglia.

Queste intense scariche neuronali generano nell'EEG potenziali a punta di elevato voltaggio detti punte pontogenicolo-occipitali (o *spike PGO*) dal nome delle strutture a livello delle quali gli *spike* sono più pronunciati. Gli *spike* PGO si originano dalla formazione reticolare pontina e si propagano attraverso il corpo genicolato laterale alla corteccia occipitale. Onde simili agli *spike* PGO possono essere evocate nei soggetti in stato di all'erta da stimoli improvvisi, simili a quelli che evocano la risposta di trasalimento, e ciò suggerisce che gli *spike* PGO spontanei del sonno REM potrebbero essere generati dall'attivazione del circuito nervoso che media la risposta di trasalimento. Gli *spike* PGO sono correlati con le sequenze di movimenti oculari del sonno REM.

In accordo con l'incremento complessivo dell'attività nervosa durante il sonno REM, aumentano anche la temperatura e l'attività metabolica cerebrali che in alcune regioni possono raggiungere livelli uguali o superiori a quelli che si osservano durante lo stato di veglia. Tuttavia, a differenza di quanto avviene nello stato di veglia, si verifica la scomparsa del tono di quasi tutti i muscoli scheletrici (*atonia*); i muscoli scheletrici che rimangono attivi sono quelli che controllano i movimenti degli occhi, degli ossicini dell'orecchio medio ed il diaframma. Inoltre, si osservano sporadiche scosse muscolari fasiche.

Negli uomini durante il sonno REM si verificano regolarmente erezioni del pene e nelle donne si ha turgore del clitoride. Nei soggetti di entrambi i sessi le pupille si costringono in misura considerevole (*miosi*) per il preva-

lere dell'attività parasimpatica pupillare. I meccanismi omeostatici si attenuano: il respiro diventa relativamente insensibile alle variazioni della CO_2 ematica e si riducono o scompaiono del tutto le risposte al caldo e al freddo. Di conseguenza, la temperatura corporea tende a scendere verso la temperatura ambiente.

Queste osservazioni contribuiscono a chiarire che il sonno non è un processo continuo che va dal sonno "superficiale" a quello "profondo" ma è costituito da fasi diverse. Ciascuna fase è complessa dal punto di vista comportamentale ed è espressione di configurazioni diverse dei meccanismi fisiologici che rappresentano un particolare stato cerebrale. In base ad alcuni criteri, il sonno REM potrebbe essere considerato più superficiale del sonno non-REM; per esempio, è più facile risvegliare un soggetto dal sonno REM che non dagli stadi 3 e 4 del sonno non-REM. In base ad altri criteri, invece, il sonno non-REM potrebbe essere considerato più superficiale del sonno REM; il tono muscolare, i riflessi spinali e la regolazione della temperatura corporea vengono conservati durante il sonno non-REM mentre sono ridotti durante il sonno REM.

Durante il sonno, le fasi non-REM e REM si alternano ciclicamente. Usualmente l'uomo adulto comincia a dormire passando dallo stadio 1 fino allo stadio 4 del sonno non-REM. Questa progressione degli stadi del sonno viene interrotta in maniera intermittente da movimenti del corpo e da risvegli parziali. Dopo circa 70-80 minuti il soggetto che sta dormendo ritorna allo stadio 3 o allo stadio 2 e poi entra nella prima fase REM della notte, che dura circa 5-10 minuti. Nell'Uomo il ciclo che va dall'inizio del sonno non-REM alla fine della prima fase REM dura circa 90-110 minuti. Questi periodi ciclici, composti da sonno non-REM e da sonno REM, si ripetono in genere da quattro a sei volte per notte. Nei cicli successivi la durata degli stadi 3 e 4 diminuisce mentre quella delle fasi REM aumenta.

Negli adulti giovani gran parte del sonno viene passata nello stadio 2 non-REM (50-60%); le fasi REM costituiscono il 20-25% del tempo totale che viene speso dormendo, gli stadi 3 e 4 del sonno non-REM coprono circa il 15-20% del tempo e lo stadio 1 circa il 5% (Figura 47.2).

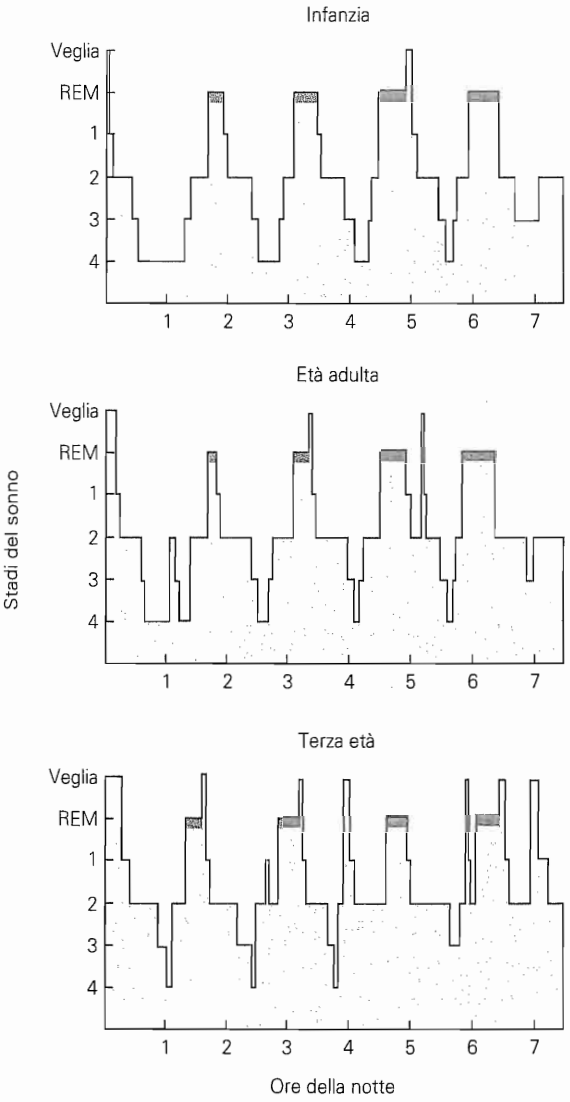


Figura 47.2 Andamento ciclico degli stadi del sonno dell'Uomo in periodi diversi della vita. L'infanzia viene considerata in senso lato in modo tale da comprendervi anche l'adolescenza; la "terza età" comprende il periodo della vita intercorrente fra la metà della quinta decade di vita e l'inizio della settima. (Per concessione di Zepelin, 1983.)

Lo stato di vigilanza ed il sonno sono mediati da sistemi neurali diversi

Nelle loro classiche ricerche Moruzzi e Magoun dimostrarono che la stimolazione elettrica della formazione reticolare del mesencefalo induce lo stato di veglia. Al contrario, la lesione di questa regione produce uno stato comatoso seguito da una riduzione di lunga durata dello stato di veglia. Moruzzi e collaboratori dimostrarono anche che la formazione reticolare del mesencefalo viene inibita normalmente da un sistema situato nel bulbo. La disconnessione di questa regione inibitoria del bulbo, mediante sezione del tronco dell'encefalo a livello del ponte, appena al di sotto del mesencefalo (sezione mediopontina pretrigeminale), produceva un preparato animale il cui proencefalo passava la maggior parte del tempo in uno stato di "veglia".

La stimolazione dell'ipotalamo posteriore, rostralmente al mesencefalo, produce uno stato di vigilanza che assomiglia a quello generato dalla stimolazione del mesencefalo. Lo stato di vigilanza ipotalamico è mediato in parte da neuroni istaminergici che proiettano a cellule del tronco dell'encefalo, disposto caudalmente, e del proencefalo, situato più rostralmente. La distruzione dei neuroni istaminergici dell'ipotalamo posteriore aumenta la durata del sonno. Analogamente, anche il blocco farmacologico delle proiezioni istaminergiche promuove il sonno.

Mentre l'ipotalamo posteriore induce uno stato di vigilanza, la stimolazione dell'ipotalamo anteriore e dell'adiacente regione proencefalica basale induce rapidamen-

 ISBN 88-408-1256-3

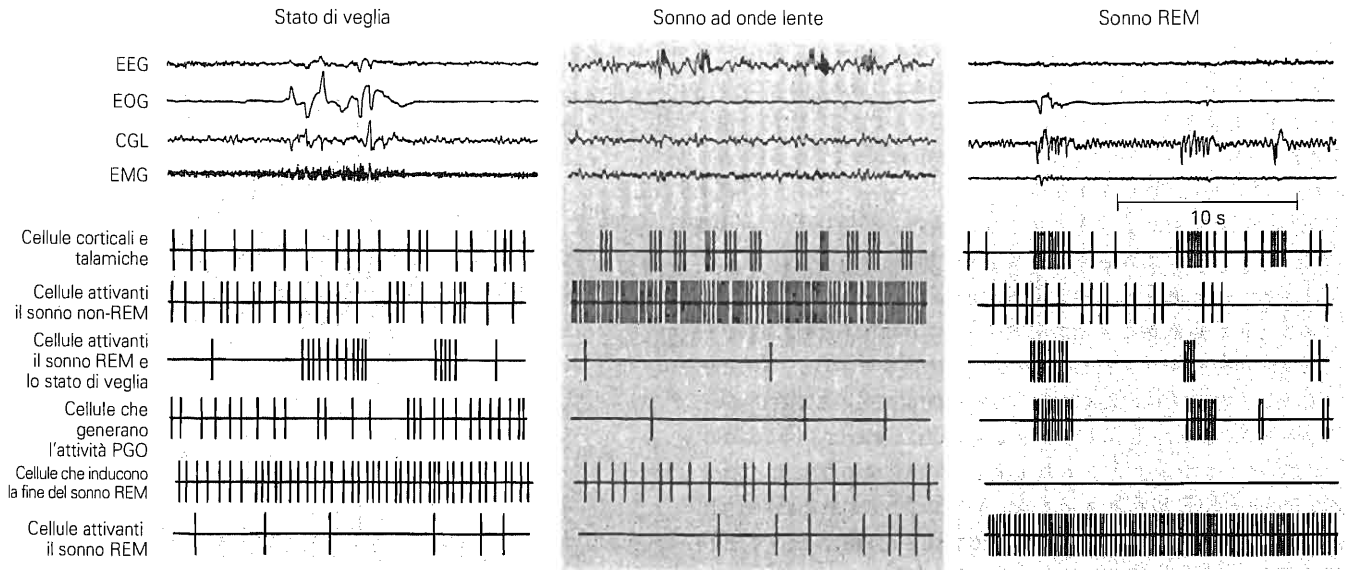


Figura 47.3 Caratteristiche dell'attività dei principali gruppi di cellule implicate nello stato di veglia, nel sonno ad onde lente e nel sonno REM, illustrate mediante esempi di registrazioni microelettrodiche eseguite nel Gatto. Ogni linea verticale rappresenta un potenziale d'azione.
EEG = elettroencefalogramma sensitivo-motorio; EMG = elettromiogramma dei muscoli dorsali del collo; EOG = movimento oculare; CGL = elettrodo posizionato nel corpo genicolato laterale mediante il quale veniva registrata l'attività a spike ponto-genicolo-corticali (PGO) durante il sonno REM.
Cellule corticali e talamiche. La frequenza di scarica delle cellule corticali e talamiche aumenta leggermente durante il sonno non-REM ed aumenta ulteriormente durante il sonno REM. Le raffiche di potenziali d'azione sono sincronizzate con le onde dell'EEG (fusi del sonno ed onde lente).
Cellule attivanti il sonno non-REM. Queste cellule si trovano nell'ipotalamo anteriore e nella regione proencefalica basale e prendono parte alla genesi del sonno non-REM.
Cellule attivanti il sonno REM e lo stato di veglia. Queste cellule predominano a livello della formazione reticolare del tronco dell'encefalo e sono attive sia durante lo stato di veglia che durante il sonno REM. Molte di queste cellule eccitano i motoneuroni, mentre altre controllano l'attività EEG.
Cellule che generano l'attività PGO. Queste cellule del ponte scaricano raffiche di potenziali d'azione ad elevata frequenza prima della comparsa delle onde PGO a livello del corpo genicolato laterale.
Cellule che inducono la fine del sonno REM. Le cellule di questo tipo sono costituite da neuroni noradrenergici, adrenergici e serotoninergici del tronco dell'encefalo e da neuroni istaminergici del proencefalo. La maggior parte dei motoneuroni che innervano i muscoli scheletrici hanno caratteristiche di scarica simili.
Cellule attivanti il sonno REM. Queste cellule diventano attive in maniera massimale durante il sonno REM e sono implicate nel determinismo di diversi aspetti di questo tipo di sonno.

te il sonno, mentre la loro lesione produce una riduzione di lunga durata del sonno. Si ritiene che l'induzione del sonno ad opera di queste regioni sia mediata da neuroni inibitori GABAergici detti *cellule attivanti il sonno non-REM* (Figura 47.3). Si ritiene che queste cellule inducano il sonno inibendo le cellule istaminergiche dell'ipotalamo posteriore e le cellule del nucleo reticolare rostrale del ponte, che media lo stato di vigilanza. Queste cellule vengono attivate in maniera massimale durante il sonno non-REM e diventano inattive durante lo stato di veglia ed il sonno REM. Molte cellule attivanti il sonno non-REM vengono attivate dal calore e potrebbero perciò mediare l'induzione del sonno prodotta dalle temperature elevate.

Il sonno non-REM viene regolato dall'interazione fra meccanismi che inducono il sonno e meccanismi che promuovono lo stato di vigilanza

Il sonno non-REM è caratterizzato dai fusi del sonno e da onde lente prodotti da potenziali sinaptici sincronizzati dei neuroni corticali. Tali potenziali vengono generati da scariche ritmiche di neuroni talamici di ritrasmissione che proiettano alla corteccia cerebrale. Quest'attività ritmica è dovuta alle azioni indotte dai neuroni inibitori GABAergici del nucleo reticolare, che è un nucleo che forma una sorta di rivestimento del talamo (Capitolo 45).

I neuroni GABAergici del nucleo reticolare generano un particolare tipo di potenziale d'azione che costituisce l'evento chiave della sequenza delle correnti di membrana che producono i fusi EEG. Il calcio entra all'interno delle cellule del nucleo reticolare attraverso canali di membrana voltaggio-dipendenti che si aprono *solo* quando le cellule si iperpolarizzano. Durante il successivo potenziale a punta dovuto ai calcio ioni, le cellule generano raffiche di potenziali d'azione. Al termine del potenziale a punta dovuto ai calcio ioni le correnti di membrana tendono ad iperpolarizzare di nuovo le cellule, facendo ripartire il processo. Questo ciclo di ingresso del calcio seguito da iperpolarizzazione genera una scarica ritmica. Il GABA liberato dai neuroni del nucleo reticolare iperpolarizza i neuroni talamocorticali e questa iperpolarizzazione determina la comparsa di un nuovo potenziale a punta da calcio ioni a bassa soglia a livello dei neuroni talamocorticali stessi. La scarica ritmica dei neuroni talamocorticali (Figura 47.3) genera potenziali postsinaptici eccitatori sincronizzati nei neuroni corticali e sono pro-

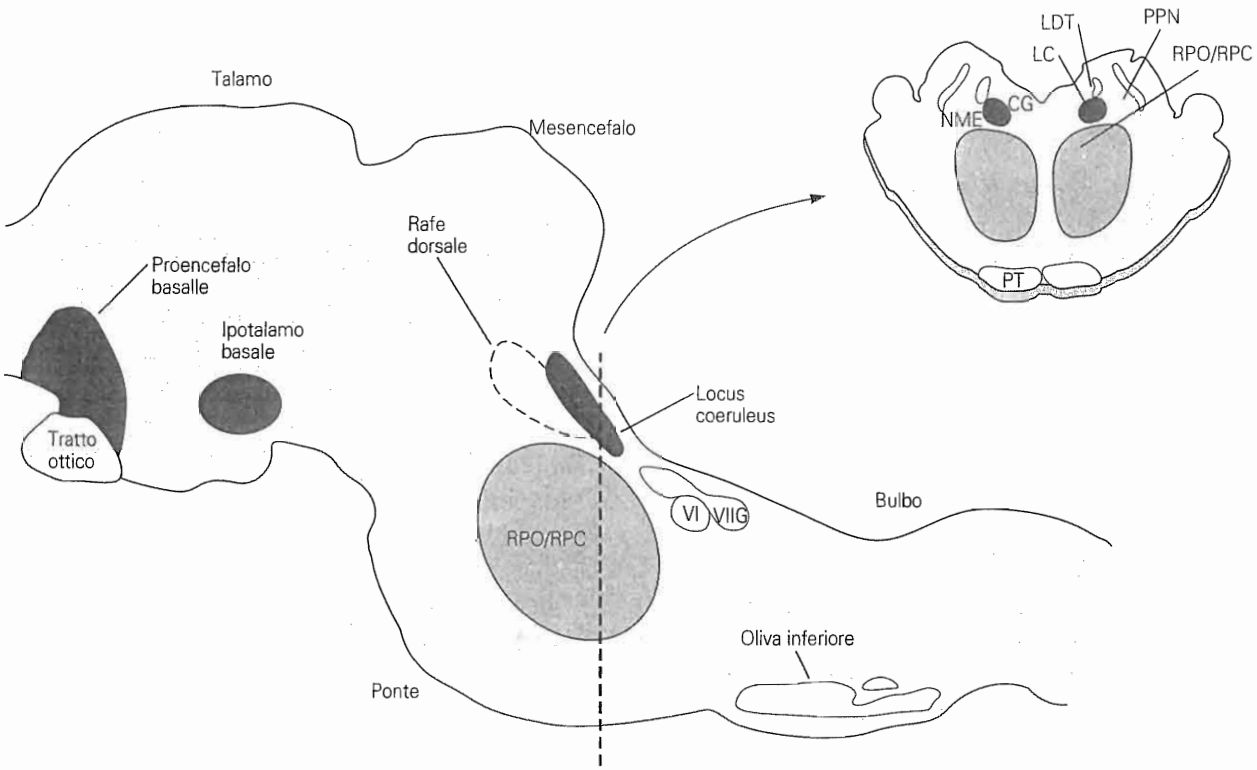


Figura 47.4 Sezione sagittale schematica del cervello nella quale sono state riportate le principali regioni del tronco dell'encefalo e del proencefalo implicate nel controllo del sonno. I nuclei del ponte che hanno un ruolo fondamentale nell'innesco del sonno REM sono indicati in una sezione coronale passante per il centro della regione (in alto a destra). La stimolazione dei neuroni del nucleo reticolare rostrale/caudale del ponte (RPO/RPC) produce varie caratteristiche del sonno REM. A seconda delle dimensioni e della sede le lesioni bilaterali di questa regione bloccano completamente il sonno REM o solo alcune sue componenti. CG = sostanza grigia centrale; LC = locus coeruleus; LDT = nucleo tegmentale latero-dorsale; PPN = nucleo peduncolo-pontino; PT = tratto piramidale; NME = nucleo mesencefalico del trigemino; VIIG = ginocchio del settimo nervo cranico; VI = nucleo del sesto nervo cranico.

prio questi potenziali che generano i fusi del sonno che si registrano mediante l'EEG. La scarica ritmica delle cellule corticali e talamiche provoca il blocco della trasmissione delle informazioni sensoriali attraverso il talamo e la corteccia.

Il sonno REM viene regolato principalmente da nuclei localizzati a livello della giunzione fra mesencefalo e ponte

Durante il sonno REM e lo stato di veglia i fusi EEG e le onde lente vengono bloccati. Sempre durante il sonno REM sono presenti onde PGO e si osservano atonia muscolare e attività motorie fasiche. Quali sono i meccanismi che generano questi eventi?

Prendiamo in considerazione innanzitutto la riduzione del voltaggio delle onde EEG, che produce il blocco dei fusi EEG e delle onde lente. Un'importante componente del sistema di vigilanza mesencefalico prende origine da neuroni colinergici del mesencefalo appunto e dell'adiacente parte del ponte dorsale (Capitolo 45). Molte di queste cellule colinergiche ed altre cellule ad esse adiacenti vengono attivate in maniera massimale durante la veglia ed il sonno REM e la loro attività contribuisce a bloccare le onde lente dell'EEG (Figura 47.3). L'acetilcolina (ACh) ed altri neurotrasmettitori liberati da queste cellule mantengono depolarizzati gli interneuroni inibitori GABAergici del nucleo reticolare. Questa depolarizzazione impedisce l'insorgenza della iperpolarizzazione che attiva i canali Ca^{2+} a bassa soglia, che a loro volta danno l'avvio alla scarica ritmica dei neuroni del nucleo reticolare. Quando manca la scarica ritmica dei neuroni del nucleo reticolare, le cellule di ritrasmissione talamocorticali scaricano solo in modo asincrono e questa scarica asincrona fa sì che l'EEG presenti le caratteristiche onde di basso voltaggio tipiche della veglia e del sonno REM.

Altri neuroni importanti per il sonno REM si trovano nel *nucleo reticolare rostrale del ponte*, che si estende dalla parte rostrale del ponte alla parte caudale del mesencefalo (Figura 47-4). La distruzione bilaterale di questo nucleo elimina il sonno REM per un lungo periodo di tempo. Una gran parte dei neuroni del nucleo reticolare rostrale del ponte implicati nel sonno REM riceve afferenze da neuroni colinergici disposti dorsalmente e lateralmente ad esso. Microiniezioni di carbacolo, che è un agonista dell'ACh, a livello di questo nucleo determinano la comparsa di lunghi periodi di sonno REM.

 ISBN 88-408-1256-3

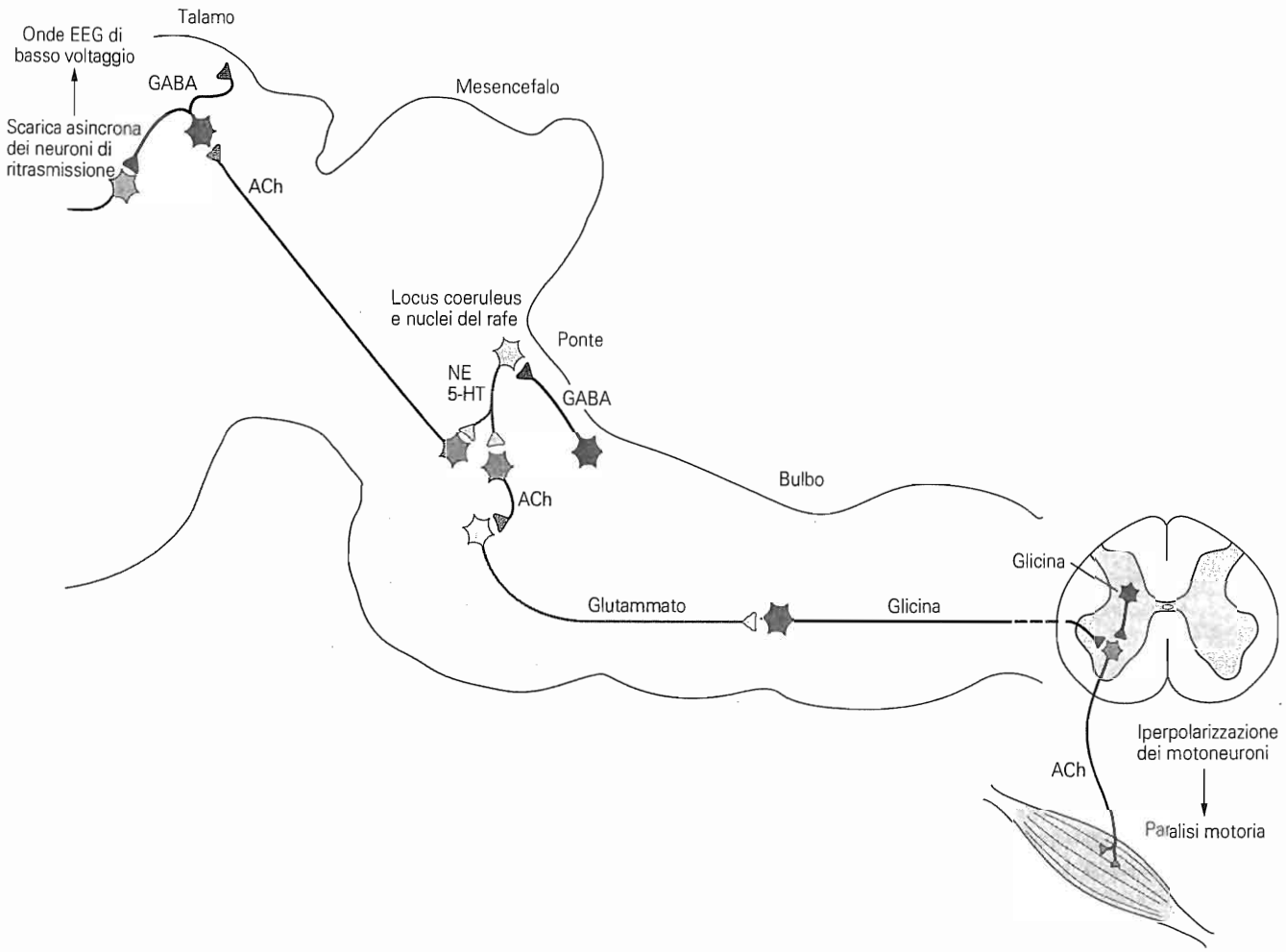


Figura 47.5 Modello semplificato delle possibili connessioni esistenti fra i principali gruppi di neuroni che controllano il sonno REM. La sede di questi gruppi di neuroni è illustrata in una sezione sagittale del tronco dell'encefalo del Gatto.
Durante il sonno REM questi gruppi di neuroni inducono atonia muscolare e fanno sì che l'elettroencefalogramma (EEG) caratterizzato da onde di elevato voltaggio tipico del sonno ad onde lente sia sostituito dal caratteristico tracciato EEG di basso voltaggio del sonno REM. Un evento cruciale di questo processo è l'attivazione di neuroni GABAergici del ponte. Il meccanismo responsabile di questa attivazione non è stato ancora identificato. Questa attivazione provoca l'inibizione di neuroni noradrenergici e serotoninergici e l'attivazione (o la disinibizione) di neuroni colinergici del ponte. Il tono muscolare viene abolito da un sistema discendente. I neuroni colinergici del ponte eccitano neuroni glutammatergici del ponte. Questi neuroni proiettano al bulbo e terminano su interneuroni che proiettano ai motoneuroni e liberano glicina. La liberazione di glicina iperpolarizza i motoneuroni, producendo la paralisi motoria caratteristica del sonno REM. Anche la riduzione della liberazione di serotonina e di noradrenalina può contribuire alla riduzione del tono muscolare mediante un meccanismo di disfacilitazione dei motoneuroni. Un sistema pontino dotato di connessioni ascendenti provoca la riduzione del voltaggio dell'EEG durante il sonno REM. Alcune cellule colinergiche e altre cellule non colinergiche adiacenti sono attive durante il sonno REM e proiettano a cellule GABAergiche del talamo. La liberazione di acetilcolina da parte di queste cellule blocca la scarica a raffica dei neuroni talamici. È proprio la scarica a raffica che produce le onde di elevato voltaggio dell'EEG. **ACh** = acetilcolina; **NE** = noradrenalina; **5-HT** = serotonina.

Tre classi di neuroni del nucleo reticolare rostrale del ponte sono particolarmente importanti. Le *cellule colinergiche che generano l'attività PGO* scaricano a raffica e generano gli *spike* PGO a livello delle cellule del corpo genicolato laterale. La distruzione di queste cellule blocca l'insorgenza degli *spike* PGO, ma non interferisce con le altre componenti del sonno REM. Al contrario, la stimolazione di questa regione genera *spike* PGO anche al di fuori dei periodi di sonno REM.

Le cellule che generano l'attività PGO sono controllate da *cellule serotoninergiche che inducono la fine del sonno REM* dei nuclei del rafe del tronco dell'encefalo. Si ritiene che la scarica di queste cellule durante lo stato di veglia (Figura 47.3) iperpolarizzi le cellule che generano l'attività PGO e quindi ne blocchi la scarica a raffica. Nella fase di transizione dal sonno non-REM al sonno REM la cessazione della scarica delle cellule che inducono la fine del sonno REM fa sì che le cellule che generano l'attività PGO possano scaricare a raffica, generando così le onde PGO. Neuroni noradrenergici del locus coeruleus e neuroni istaminergici dell'ipotalamo posteriore possiedono caratteristiche di scarica simili a quelle delle cellule serotoninergiche che inducono la fine del sonno REM. Il blocco dell'attività di questi tre gruppi di cellule potrebbe contribuire alle variazioni del tono del sistema nervoso autonomo, dell'EEG e del tono muscolare che si verificano durante il sonno REM.

Un'altra classe di cellule del nucleo reticolare rostrale del ponte è costituita dalle *cellule attivanti il sonno REM e*

lo stato di veglia, che scaricano durante la veglia attiva e durante il sonno REM (Figura 47.3), mentre riducono la loro frequenza di scarica durante il sonno non-REM. Alcune di queste cellule proiettano ai motoneuroni del midollo spinale ed altre ai motoneuroni che attivano i muscoli oculari estrinseci. Le scariche a raffica di queste cellule durante lo stato di veglia mediano movimenti del capo, del collo, degli arti e degli occhi. La loro scarica durante il sonno REM produce movimenti rapidi degli occhi e scosse muscolari, vincendo l'inibizione cui sono sottoposti i motoneuroni.

La terza classe di cellule del nucleo reticolare rostrale del ponte è costituita dalle *cellule attivanti il sonno REM*, che non sono affatto attive, o lo sono in misura modesta, durante la veglia ed il sonno non-REM, ma scaricano vivacemente durante il sonno REM (Figura 47-3). Sebbene siano poco numerose, queste cellule hanno un ruolo di grande importanza nel controllo del sonno REM. Una sottoclasse di queste cellule è costituita dai neuroni GABAergici che sono responsabili dell'inibizione dell'attività delle cellule serotoninergiche e noradrenergiche durante il sonno REM; un'altra sottoclasse è costituita da cellule, probabilmente glutammatergiche, che sono responsabili dell'atonia che si osserva nel sonno REM.

Il tono muscolare viene abolito durante il sonno REM perché i motoneuroni vengono attivamente inibiti. Il circuito che determina l'inibizione del tono muscolare si trova nel ponte e nel bulbo. Una piccola lesione di una porzione del nucleo reticolare rostrale del ponte, che è di fondamentale importanza per il sonno REM, elimina l'inibizione dell'attività motoria durante il sonno REM. Gatti con lesioni di questa regione hanno episodi normali di sonno non-REM, ma quando entrano in sonno REM sollevano il capo, camminano e svolgono una serie di altre impegnative attività motorie. Una sindrome simile può essere prodotta mediante lesioni della parte mediale del bulbo.

La soppressione del tono muscolare nel sonno REM è dovuta ad un circuito che mette in connessione diversi tipi di neuroni attivanti il sonno REM. Si ritiene che l'attività anormale di questi neuroni durante la veglia provochi una perdita improvvisa del tono muscolare (*cataplessia*), che è uno dei sintomi principali della narcolessia. Un aumento eccessivo dell'attività di questi neuroni durante il sonno può contribuire al collasso delle vie aeree, con conseguente riduzione del tono muscolare dei muscoli che le controllano (*apnea del sonno*). Un'insufficiente attività di questi neuroni durante il sonno può causare invece la comparsa di attività motoria durante il sonno REM, con il risultato che i sogni possono venir realmente vissuti (sindrome comportamentale associata al sonno REM). Questi disturbi del sonno verranno esaminati più dettagliatamente nel prossimo capitolo.

Le connessioni che si ritiene siano responsabili delle interazioni fra i principali gruppi di neuroni implicati nel sonno REM sono illustrate nella Figura 47.5.

Il sonno è influenzato da diverse sostanze endogene

Per circa un secolo gli studiosi del sonno sono andati alla ricerca di sostanze che si accumulano durante la veglia e vengono metabolizzate nel sonno. Si riteneva infatti che la conoscenza dei meccanismi con cui talune sostanze solubili inducono sonnolenza avrebbe potuto fornire importanti indicazioni sulla funzione del sonno ed avrebbe dato impulso alla produzione di potenti pillole "naturali" in grado di indurre sonno. Tuttavia nessuna delle sostanze endogene finora identificate è stata ritenuta, per generale consenso, in grado di indurre il sonno. Fra le sostanze dotate di proprietà ipnogeniche identificate vi sono i muramil-peptidi (sostanze chimiche simili a composti della membrana cellulare dei batteri), l'interleuchina 1 (una citochina che può mediare gli effetti dei muramil-peptidi oltre a risposte immunitarie), l'adenosina, il peptide inducente sonno delta (un composto isolato dal sangue di conigli dormienti), la prostaglandina D_2 e l'amide primaria di un acido grasso a lunga catena, la *cis*-9,10-octadecenoamide.

La melatonina, che è un ormone cerebrale, stimola lo stato di veglia dei ratti quando viene iniettata di giorno mentre ha un potente effetto ipnotico negli uccelli. Le ricerche condotte nell'Uomo non sono state ancora in grado di dimostrare un effetto ipnotico analogo, anche se studi condotti recentemente indicano che la melatonina può facilitare l'inizio del sonno nelle persone anziane che presentano una deficienza di questa sostanza e suggeriscono che essa potrebbe rivelarsi utile per il trattamento delle alterazioni del sonno prodotte dai cambiamenti di fuso orario. Non è ancora chiaro, tuttavia, se sia efficace nel trattamento dell'insonnia, nonostante venga presentata come una pillola naturale in grado di indurre il sonno e priva di controindicazioni.

I periodi di sonno variano nel corso della vita

Nell'Uomo la durata giornaliera del sonno diminuisce drasticamente dalle 17-18 ore alla nascita alle 10-12 ore all'età di 4 anni e poi continua a diminuire gradualmente finché raggiunge una durata pressoché stabile di 7-8,5 ore all'età di 20 anni. L'andamento che si osserva inizialmente nell'infanzia, caratterizzato da periodi di sonno di 3-4 ore che si alternano a brevi poppate, viene gradualmente sostituito da periodi di sonno più prolungati. A partire dai 4 anni l'andamento del sonno si stabilizza in un unico lungo periodo di sonno notturno accompagnato a volte da un pisolino di giorno.

Nei neonati le fasi REM costituiscono circa il 50% del sonno totale, ma sono diverse da quelle che si rilevano negli adulti. L'atonia è molto irregolare ed i movimenti rapidi degli occhi e le scosse muscolari compaiono su uno sfondo di basso tono muscolare e di EEG relativamente indifferenziato. La proporzione del tempo speso

 ISBN 88-408-1256-3

nel sonno REM si riduce rapidamente fino all'età di 4 anni, allorquando si stabilizza in prossimità del livello degli adulti giovani (20-25%). Successivamente, con l'aumento dell'età, la durata del sonno REM si riduce gradualmente al 15-20% del tempo che si passa dormendo (Figura 47.2).

Le onde EEG lente di grande ampiezza della fase del sonno non-REM sono assenti alla nascita. Nell'Uomo queste onde compaiono nel corso del primo anno di vita e la loro ampiezza aumenta gradualmente, raggiungendo un livello stabile elevato fra i 3 e gli 11 anni. Queste variazioni delle caratteristiche del sonno in rapporto con lo sviluppo avvengono più velocemente negli animali che maturano rapidamente. Per esempio, nei ratti l'andamento del sonno caratteristico della maturità viene raggiunto dopo 30 giorni dalla nascita. Nell'Uomo l'attività ad onde lente comincia a ridursi durante l'adolescenza e continua a diminuire per il resto della vita. Al pari dei neonati, in molte persone di età superiore ai 50 anni l'attività EEG di ampiezza elevata è quasi del tutto assente (Figura 47.2). Inoltre, negli anziani il sonno notturno tende ad essere interrotto da numerosi risvegli di breve durata.

Nel corso della filogenesi si sono verificate una serie di modificazioni nella strutturazione del sonno

Tutti gli animali dormono, ma la durata e le caratteristiche del sonno (proporzione delle fasi di sonno non-REM e REM) variano considerevolmente fra le diverse specie. La durata del sonno giornaliero varia dalle 4-5 ore delle giraffe e degli elefanti alle 18 ore ed oltre dei pipistrelli, degli opossum e degli armadilli giganti. Il sonno REM copre una percentuale del tempo totale di sonno, compreso fra il 10,5% delle cavie e dei babbuini ed il 25% ed oltre degli opossum, dei porcospini, dei cani e delle giraffe. I mammiferi che nascono immaturi tendono a trascorrere più tempo nel sonno REM, sia durante l'infanzia che nell'età adulta, di quanto non facciano i mammiferi precociali. La durata di un ciclo composto da un periodo di sonno non-REM e dal successivo periodo di sonno REM è compresa fra i 12 min o meno dei toporagni, dei pipistrelli, dei ratti e dei topi ai 30 min ed oltre degli uomini, dei maiali, dei bovini e degli elefanti. Il peso del cervello è correlato in modo positivo con la lunghezza di questo ciclo, indipendentemente dai rapporti fra peso del cervello e peso corporeo.

È presumibile che le caratteristiche specifiche del sonno si siano evolute per adattarsi alle condizioni di vita di ciascuna specie animale. Per esempio, parecchi mammiferi marini presentano le caratteristiche del sonno non-REM in un solo emisfero cerebrale per volta, in modo tale da poter mantenere una respirazione efficiente. Se un delfino viene svegliato quando uno solo dei suoi emisferi cerebrali sta dormendo, quell'emisfero presenta successivamente un sonno di rimbalzo, mentre ciò non avviene nell'altro emisfero. Al pari dei mammiferi, anche gli uccelli hanno sia il sonno non-REM che quello REM, ma i loro episodi di sonno sono molto più brevi; i periodi di sonno REM possono durare solo qualche secondo, l'atonia muscolare durante la fase REM è rara mentre è molto più frequente la presenza di tracciati caratteristici del sonno non-REM in uno solo degli emisferi cerebrali. Gli animali appartenenti agli ordini inferiori presentano periodi di immobilità che dal punto di vista comportamentale assomigliano al sonno; non è ancora chiaro, tuttavia, se questi periodi siano forme di sonno ancestrali rispetto a quello dei mammiferi o se siano semplicemente forme specie-specifiche di riposo.

Le differenze filogenetiche suggeriscono che il sonno sia in larga misura sotto controllo genetico. Quest'interpretazione è suffragata da ricerche di laboratorio che hanno documentato l'esistenza di correlazioni significative fra il tempo totale di sonno e la proporzione di sonno REM nei gemelli monozigoti ma non in quelli eterozigoti. Inoltre, l'ereditarietà delle caratteristiche del sonno è stata dimostrata anche all'interno delle specie animali. Ceppi selezionati di topi presentano differenze nel tempo totale di sonno, nel tempo di sonno REM e nei ritmi circadiani mentre ricerche su topi ottenuti dall'incrocio di razze diverse indicano che ciascuna delle predette caratteristiche del sonno viene ereditata in maniera indipendente.

Non è ancora chiaro quali siano le funzioni svolte dal sonno e dai sogni

Sono state avanzate teorie diverse sulla funzione del sonno

È probabile che il sonno sia funzionalmente importante perché è stato conservato per tutta l'evoluzione dei mammiferi e degli uccelli (e forse è presente anche in forme animali inferiori). La sua importanza è indicata anche dall'aumento della durata del sonno che si osserva dopo privazione totale di sonno e dall'aumento della durata del sonno ad onde lente o REM dopo privazione selettiva di queste fasi, nonché dalla comparsa di alterazioni comportamentali dopo perdita protratta di sonno. I ratti che vengono privati cronicamente di sonno vanno incontro a morte dopo 2-3 settimane. I ratti privati solo di sonno REM sopravvivono circa il doppio. Nonostante queste considerazioni, non vi è alcun accordo sul perché il sonno sia importante. Sono state avanzate parecchie ipotesi, ma queste sono state parzialmente smentite da prove sperimentali o presentano un grado di generalizzazione limitato.

Conservazione dell'energia metabolica

L'ipotesi che il sonno sia implicato nei processi di conservazione dell'energia è suffragata dal fatto che l'Uomo e gli animali di laboratorio aumentano la loro assunzione di

cibo quando vengono privati del sonno. Tuttavia, durante il sonno l'attività metabolica è inferiore appena del 15% a quella dello stato di veglia rilassato; la perdita energetica di una notte insonne potrebbe essere compensata dall'assunzione di una modica quantità di cibo. L'ipotesi che il sonno sia necessario per il riposo del corpo è suffragata dal fatto che i piccoli animali tendono a dormire più a lungo. Questi animali hanno un elevato fabbisogno energetico per provvedere alla termoregolazione e alla locomozione ma possiedono modeste riserve energetiche. Tuttavia, il riposo è possibile anche durante lo stato di veglia. Perché utilizzare un tipo di riposo che comporta una riduzione dello stato di vigilanza? Nonostante ciò, il riposo senza sonno ci lascia assonnati. Poiché dopo il sonno ci sentiamo ristorati, l'ipotesi che il sonno sia di ristoro è perciò intuitivamente attraente, ma non è stato ancora scoperto cosa venga ripristinato durante il sonno.

Processi cognitivi

Dopo parecchi giorni di privazione del sonno l'Uomo non mostra alcuna alterazione fisiologica, o ne soffre in modo modesto, mentre presenta una riduzione della capacità di svolgere compiti intellettivi. Perciò, è stata avanzata l'ipotesi che il sonno sia importante per le funzioni mentali superiori. Tuttavia, i deficit che si osservano nello svolgimento di compiti intellettivi potrebbero derivare dall'abitudine omeostatica di cercare di dormire piuttosto che da alterazioni delle capacità intellettive. La maggior parte dei deficit può essere eliminata da una forte motivazione o da farmaci analettici.

Termoregolazione

L'ipotesi che il sonno abbia funzioni termoregolatorie è suffragata da solide osservazioni sperimentali. Esistono convincenti elementi che indicano che il sonno ha funzioni di termoregolazione. La temperatura corporea e quella cerebrale sono normalmente ridotte durante il sonno. Negli animali il riscaldamento dell'ipotalamo induce il sonno e nell'Uomo il riscaldamento del corpo prima dell'inizio del sonno aumenta la durata successiva del sonno ad onde lente. Nei ratti privati cronicamente del sonno si osserva un aumento di 10 gradi o più della temperatura ambiente preferita. Questi fatti suggeriscono che il sonno sia implicato in funzioni che tendono ad abbassare la temperatura corporea. D'altra parte, i ratti privati del sonno per due settimane presentano una significativa riduzione della temperatura corporea nonostante la loro attività metabolica sia raddoppiata e ciò suggerisce che il sonno possa essere implicato anche nella conservazione del calore.

Maturazione del sistema nervoso e salute mentale

L'ipotesi che il sonno REM contribuisca alla maturazione del sistema nervoso è fortemente suffragata dalla correlazione fra sonno REM ed immaturità alla nascita sia all'interno della stessa specie che in specie diverse. Tuttavia, perché allora il sonno REM persiste nell'età adulta e la sua privazione selettiva provoca anche negli adulti un aumento del sonno REM? Certe vecchie osservazioni di disturbi del comportamento conseguenti a privazioni del sonno REM avevano suggerito che il sonno REM potesse aver importanza per la salute mentale, ma nessuno dei numerosi studi condotti successivamente in condizioni sperimentali controllate è riuscito a dimostrare che le funzioni mentali siano alterate a seguito della privazione di sonno REM. In realtà, i pazienti gravemente depressi migliorano dopo una prolungata privazione di sonno REM.

I risultati di alcune ricerche indicano che il sonno REM facilita l'apprendimento e la memoria, ma gli effetti della privazione del sonno REM sull'apprendimento e la memoria non si sono rivelati sempre evidenti o del tutto coerenti. Infatti, si può avere apprendimento anche quando non si dorme. Il fatto che il sonno REM segua il sonno non-REM suggerisce che il sonno REM provveda a compensare gli effetti dell'inattivazione cerebrale e della diminuzione della temperatura cerebrale che si verificano durante il sonno non-REM. Tuttavia, anche quando alla privazione selettiva del sonno REM segue uno stato di veglia (con conseguente attivazione cerebrale ed aumento della temperatura cerebrale), si osserva successivamente un aumento del sonno REM.

Alla luce delle numerose ipotesi che sono state formulate sulla funzione del sonno si può ritenere che le funzioni che esso svolge siano numerose. Come ipotesi alternativa, si può ritenere che il sonno svolga un'unica funzione non ancora identificata a livello cellulare, che potrebbe essere importante per diversi processi: processi di maturazione nell'età giovanile, regolazione della temperatura negli animali di piccola taglia e processi cognitivi nell'uomo adulto.

Una serie di recenti ricerche ha fatto progredire le nostre conoscenze in tema di sogni

Le ricerche di Kleitman, Aserinsky e Dement sulle fasi REM e non-REM del sonno presero anche in esame le relazioni fra ciascuna di queste due fasi e i sogni. Questi studiosi svegliavano i soggetti durante il sonno REM e non-REM e chiedevano loro di descrivere i sogni che avevano avuto. I sogni venivano ricordati più facilmente quando i soggetti venivano svegliati dal sonno REM (nel 74% o ancor più dei casi di risveglio). La preponderanza di ricordi dopo il sonno REM portò al convincimento che i sogni abbiano luogo esclusivamente durante questa fase del sonno (i ricordi che venivano evocati durante il sonno non-REM non venivano presi in considerazione perché si riteneva che fossero ricordi di sogni fatti nel corso di una precedente fase di sonno REM). Si pensava anche che le basi fisiologiche dei sogni sarebbero state scoperte entro breve tempo. Quest'aspettativa non si è a tutt'oggi avverata.

 ISBN 88-408-1256-3

Sebbene il sonno REM sia la fase dalla quale i sogni vengono più facilmente evocati, esso non è indispensabile per poter sognare. In quasi tutti gli studi più recenti la frequenza con cui vengono ricordati i sogni dopo il sonno non-REM è risultata più elevata di quella rilevata nelle precedenti ricerche, raggiungendo in alcune indagini una percentuale del 70%. Molti ricordi di sogni vengono evocati dopo risvegli dal sonno non-REM che precede la prima fase REM della notte; questi ricordi non possono quindi essere attribuiti a precedenti periodi di sonno REM della notte. In realtà, ricordi di sogni sono stati ottenuti anche all'inizio del sonno e da soggetti in condizione di veglia rilassata in una stanza al buio.

I ricordi dei sogni delle fasi non-REM tendono ad essere più brevi, meno vividi, con minori contenuti emozionali e più coerenti di quelli delle fasi REM. Tuttavia, non è stata trovata alcuna differenza qualitativa fra i resoconti di uguale lunghezza di sogni delle fasi REM e non-REM. Perciò, la differenza principale è costituita dal fatto che i sogni delle fasi REM tendono ad essere più lunghi di quelli delle fasi non-REM.

Per sognare non è sufficiente il sonno REM ed i sogni variano con le attitudini cognitive e gli stadi del sonno. Anche se i bambini hanno un abbondante sonno REM, raccontano raramente sogni organizzati in maniera tematica prima dell'età di 7-9 anni; la comparsa di sogni organizzati è correlata con lo sviluppo di abilità visuospaziali. I sogni possono essere assenti in diverse categorie di pazienti che hanno sofferto danni neurologici, anche se presentano periodi di sonno REM.

Secondo Sigmund Freud i sogni sono manifestazioni mascherate di intensi desideri inaccettabili ed inconsci. Buona parte delle motivazioni delle ricerche moderne sui sogni è scaturita dall'interesse per l'interpretazione psicoanalitica del contenuto dei sogni. Anche se le ricerche moderne sui sogni hanno condotto all'identificazione delle fasi durante le quali probabilmente essi avvengono, ed hanno perciò facilitato il loro richiamo alla mente, da queste ricerche non è scaturito alcun metodo in grado di scoprire i significati reconditi dei sogni e pertanto il loro contributo all'identificazione dei determinanti inconsci dei sogni è risultato del tutto modesto. Queste ricerche non hanno avuto successo neppure nell'identificazione di altre fonti responsabili del contenuto dei sogni. Tuttavia, è stato dimostrato che il contenuto dei sogni non viene molto influenzato dagli stimoli presenti nell'ambiente durante il sonno. Anche nelle occasioni relativamente infrequenti nelle quali stimoli esterni vengono incorporati nei sogni, essi hanno un ruolo marginale nel racconto dei sogni. In una ricerca i soggetti venivano mantenuti con le palpebre aperte mediante un nastro adesivo e durante il sono REM venivano presentati ad essi diversi oggetti, ma nessuno degli oggetti presentati appariva nei racconti che i soggetti facevano del contenuto dei sogni fatti durante il sonno REM.

Anche la stimolazione dei sistemi omeostatici interni non ha alcun effetto costante sul contenuto dei sogni. Per esempio, la riduzione dell'assunzione di liquidi per un periodo di 24 ore non conduce costantemente alla comparsa di sete nei racconti dei sogni fatti durante il sonno REM e solamente un terzo dei racconti di sogni fatti dopo che era stato ridotto l'apporto idrico conteneva qualche riferimento all'assunzione di liquidi. Anche se erezioni complete o parziali del pene si verificano nell'80-95% dei periodi REM, solamente il 12% dei sogni fatti da soggetti di sesso maschile ha un contenuto manifestamente sessuale. Inoltre, pazienti con sezione del midollo spinale, che non possono avere sensazioni sessuali, riferiscono sogni nei quali immaginano di avere un orgasmo. Anche le esperienze che precedono immediatamente il sonno non sembrano influire costantemente sul contenuto dei sogni. Per esempio, la visione di film violenti non produce necessariamente sogni con contenuti violenti e neppure la visione di film pornografici aumenta in modo sostanziale i sogni a contenuto sessuale.

Sebbene le moderne ricerche sui sogni abbiano fornito contributi relativamente modesti all'identificazione dei significati remoti dei sogni, hanno notevolmente aumentato la disponibilità di informazioni empiriche sulla fenomenologia e sui correlati dei sogni registrando in modo sistematico racconti dettagliati dei sogni fatti nei laboratori del sonno. I sogni non sono miscugli caleidoscopici di frammenti visivi, ma sono organizzati in maniera tematica e percettiva. La vecchia concezione secondo la quale i sogni avvengono in brevi istanti non è in accordo con le correlazioni esistenti fra la durata dei periodi di sonno REM, la lunghezza del racconto dei sogni ed il tempo utilizzato dai soggetti per riordinare l'esperienza dei sogni dopo che sono stati svegliati. Anche se frammenti di particolari contenuti o di fatti personali possono ripresentarsi nei vari periodi di sogno di una notte, i sogni non compaiono ordinatamente uno dopo l'altro come se fossero capitoli di un libro, ma hanno invece la caratteristica di brevi storie distinte fra di loro.

I sogni ed i contenuti mentali dello stato di veglia sono per molti aspetti simili fra di loro. La maggior parte dei sogni che si fanno nel corso di una notte sono estremamente comuni. Infondatamente, i sogni vengono ritenuti estremamente bizzarri perché generalmente i ricordi spontanei riguardano soltanto i sogni più lunghi e più eccitanti che avvengono di norma prima del risveglio mattutino. In generale l'umore, l'ansietà, la fantasia e l'espressività dei sogni sono correlati positivamente con le caratteristiche che questi tratti della personalità hanno nello stato di veglia. Ad eccezione di un certo grado di diminuzione della chiarezza dei dettagli dello sfondo e della saturazione dei colori, le immagini visive presenti nei sogni assomigliano alle immagini visive di cui si fa esperienza nello stato di veglia. Al pari delle immagini dello stato di veglia, la maggior parte dei sogni sono a colori; rimane un mistero il perché il 20-30% dei sogni siano acromatici.

La differenza più grande fra l'esperienza onirica e quella dello stato di veglia normale riguarda forse il fatto

che siamo in grado di distinguere fra immagini reali ed immagini ricostruite dalla nostra immaginazione solo quando siamo svegli. Ad eccezione dei sogni lucidi, che sono relativamente rari, nei quali siamo consapevoli di stare sognando, *tutte* le immagini oniriche sembrano vere durante il sogno. Nonostante che per tutta la vita non facciamo che operare una distinzione fra sogni e realtà, riusciamo a fare questa distinzione solo dopo che ci siamo svegliati. Uno dei principali obiettivi che si prefigge la ricerca sul sonno e sui sogni è costituito dall'identificazione dei substrati nervosi che sono responsabili del processo di autoriflessione critica durante lo stato di veglia, ma che non funzionano durante i sogni.

Una visione d'insieme

Il ritmo circadiano del sonno è controllato dal nucleo sovrachiasmatico dell'ipotalamo. Il sonno non-REM è generato dall'interazione di neuroni del proencefalo basale e del bulbo con neuroni del tronco dell'encefalo e del diencefalo. Il sonno REM è generato dall'interazione di neuroni della parte caudale del mesencefalo e del ponte con neuroni del bulbo e del proencefalo. Perciò, il sonno viene generato attivamente dalle azioni reciproche di numerosi aggregati neuronali che utilizzano neurotrasmettitori diversi.

Il sonno svolge funzioni importanti, come è indicato dalla sua presenza ubiquitaria in animali che vivono in ambienti diversi e dal fatto che si è conservato nel corso dell'evoluzione, dall'aumento della sua durata dopo una perdita di sonno e dalle alterazioni funzionali (che possono perfino portare a morte) che compaiono quando si viene privati del sonno. Tuttavia, nessuna teoria sul sonno, fra quelle finora proposte, si è rivelata in grado di fornire un'indicazione sulla vera funzione del sonno o di fornire una concezione unitaria in grado di integrare l'enorme quantità di dati che fino ad oggi si sono accumulati su questo argomento.

La scoperta della relazione intercorrente fra sonno REM e sogni è stata uno dei motori principali che hanno fatto avanzare le ricerche moderne sul sonno. Tuttavia, sappiamo ora che il sonno REM non è indispensabile per sognare, in quanto si può sognare anche durante il sonno non-REM, e che esperienze simili a quelle dei sogni possono essere vissute anche durante lo stato di veglia rilassata. Inoltre, per poter sognare non è sufficiente il sonno REM in quanto occorre anche che siano integre alcune abilità cognitive.

Nonostante ciò, il sonno REM è la condizione dalla quale è possibile ricordare più agevolmente sogni vividi di lunga durata. Di conseguenza, le ricerche sul sonno REM hanno contribuito ad aumentare in misura considerevole le nostre conoscenze sul numero di sogni che si fanno ogni notte e sulle loro caratteristiche temporali, sulle loro proprietà percettive, sugli stimoli che li inducono e sulle loro caratteristiche cognitive. Tuttavia, ignoriamo del tutto quali siano le fonti dei particolari contenuti dei sogni e quali siano le ragioni che stanno alla base del fatto che generalmente non siamo consapevoli di sognare mentre il sogno si sta svolgendo.

Allan Rechtschaffen
Jerome Siegel

LETTURE SCELTE

Anch AM, Browman CP, Mitler MM, Walsh JK. 1988. *Sleep: A Scientific Perspective*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall.

Antrobus JS, Bertini M (eds). 1992. *The Neuropsychology of Sleep and Dreaming*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Carskadon MA, Rechtschaffen A, Richardson G, Roth T, Siegel J (eds). 1993. *Encyclopedia of Sleep and Dreaming*. New York: Macmillan.

Cavallero C, Foulkes D (eds). 1993. *Dreaming as Cognition*. London: Harvester Wheatsheaf.

Horne J. 1988. *Why We Sleep: The Functions of Sleep in Humans and Other Mammals*. New York: Oxford Univ. Press.

Klein DC, Moore RY, Reppert SM (eds). 1991. *Suprachiasmatic Nucleus: The Mind's Clock*. New York: Oxford Univ. Press.

Kleitman N. 1963. *Sleep and Wakefulness*. Chicago: Univ. Chicago Press.

Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). 1994. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 2nd ed. Philadelphia: Saunders.

Rechtschaffen A. 1973. The psychophysiology of mental activity during sleep. In: FJ McGuigan, RS Schoonover (eds). *The Psychophysiology of Thinking*, pp. 153–205. New York: Academic.

Rechtschaffen A. 1978. The single-mindedness and isolation of dreams. Sleep 1:97–109.

Rechtschaffen A. 1998. Current perspectives on the function of sleep. Perspect Biol Med 41:359-390.

Siegel JM. 1994. Brainstem mechanisms generating REM sleep. In: MH Kryger, T Roth, WC Dement (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 2nd ed., pp. 125–144. Philadelphia: Saunders.

Steriade M, McCarley RW. 1990. *Brainstem Control of Wakefulness and Sleep*. New York: Plenum.

Zepelin H. 1983. A life span perspective on sleep. In: A Mayes (ed). *Sleep Mechanisms and Functions in Humans and Animals: An Evolutionary Perspective*, pp. 126-160. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

BIBLIOGRAFIA

Aserinsky E, Kleitman N. 1953. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. Science 118:273–274.

Baghdoyan HA, Mallios J, Duckrow RB, Mash DC. 1994. Localization of muscarinic receptor subtypes in brain stem areas regulating sleep. Neuroreport 5:1631–1634.

Bard P, Macht MB. 1958. The behavior of chronically decerebrate cats. In: GEW Wolstenholme, CM O'Conner (eds). *Neurological Basis of Behavior*, pp. 55–75. London: Churchill.

Dement W, Wolpert EA. 1958. The relation of eye movements, body motility, and external stimuli to dream content. J Exper Psychol 55:543–553.

 ISBN 88-408-1256-3

Foulkes WD. 1982. *Children's Dreams: Longitudinal Studies*. New York: Wiley-Interscience.

Freud S. 1953 (1900). *The Interpretation of Dreams*. James Strachey (trans). London: Hogarth.

Haimov I, Lavie P, Laudon M, Herer P, Vigder C, Zisapel N. 1995. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. Sleep 18:598–603.

Hobson JA, McCarley RW. 1977. The brain as a dream state generator: an activation-synthesis hypothesis of the dream process. Am J Psychiatry 134:1335–1348.

Jouvet M. 1967. Neurophysiology of the states of sleep. Physiol Rev 47:117–177.

Luebke JJ, Greene RW, Semba K, Kamondi A, McCarley RW, Reiner PB. 1992. Serotonin hyperpolarizes cholinergic low-threshold burst neurons in the rat laterodorsal tegmental nucleus in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A 89:743–747.

Moruzzi G, Magoun HW. 1949. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1:455–473.

Nitz D, Siegel JM. 1997. GABA release in the dorsal raphe nucleus: role in the control of REM sleep. Am J Physiol 273:R451–R455.

Ralph MR, Foster RG, Davis FC, Menaker M. 1990. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. Science 247:975–978.

Rechtschaffen A, Bergmann BM. 1995. Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. Behav Brain Res 69:55–63.

Rechtschaffen A, Kales A. 1968. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System and Sleep Stages of Human Subjects*. Los Angeles: University of California Brain Information Service.

Schenkel E, Siegel JM. 1989. REM sleep without atonia after lesions of the medial medulla. Neurosci Lett 98:159–165.

Shouse MN, Siegel JM. 1992. Pontine regulation of REM sleep components in cats: integrity of the pedunculopontine tegmentum (PPT) is important for phasic events but unnecessary for atonia during REM sleep. Brain Res 571:50–63.

Siegel JM, Nienhuis R, Fahringer HM, Paul R, Shiromani P, Dement WC, Mignot E, Chiu C. 1991. Neuronal activity in narcolepsy: identification of cataplexy related cells in the medial medulla. Science 252:1315–1318.

Solms M. 1996. *The Neuropsychology of Dreams: A Clinico-Anatomical Study*. Mahwah, NJ: Erlbaum.

Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. 1993. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. Science 262:679–685.

48 Disturbi del sonno e della veglia

- **Varie forme patologiche sono caratterizzate da eccessiva sonnolenza**
  - Uno dei sintomi più caratteristici della narcolessia è costituito da una sonnolenza che persiste per tutto il giorno
  - Nella sindrome di apnea ostruttiva del sonno è compromessa la respirazione
  - La sindrome del sonno cronicamente insufficiente è causata dall'incapacità di dormire in misura adeguata
- **L'insonnia può essere transitoria o persistente**
  - L'insonnia è il sintomo più frequente di tutti i disturbi del sonno e della veglia
  - I disturbi del ritmo circadiano provocano insonnia
  - La sindrome di movimento periodico degli arti è una forma patologica primaria del sonno
- **Le parasonnie sono forme patologiche di risveglio dal sonno non-REM e dal sonno REM**
  - La sindrome di disturbo comportamentale del sonno REM è caratterizzata da violente agitazioni motorie durante le quali il soggetto sembra recitare il proprio sogno
  - I risvegli improvvisi dal sonno non-REM provocano diverse forme di comportamenti patologici
- **Una visione d'insieme**

Come abbiamo visto nel capitolo precedente, il sonno è una condizione diversa dalla veglia che viene indotto attivamente. Numerose malattie provocano disturbi del sonno. Alcuni di questi disturbi sono una esacerbazione di forme patologiche che interessano lo stato di veglia, mentre altri sono processi patologici primari del sonno. In questo capitolo prenderemo in esame i disturbi principali del sonno nel contesto dei diversi meccanismi nervosi che presiedono al sonno e alla veglia.

Analizzeremo dapprima le conseguenze generali dei disturbi del sonno e poi ne esamineremo alcuni in particolare. I disturbi del sonno possono essere classificati in base ai sintomi primari che affliggono i pazienti: eccessiva sonnolenza (difficoltà a mantenere lo stato di veglia), difficoltà ad addormentarsi e a dormire (insonnia) o difficoltà legate a risvegli parziali dal sonno.

C'è una sorprendente differenza fra l'incidenza dell'insonnia e quella della sonnolenza eccessiva. Un gran numero di persone, all'incirca il 15%, soffre di insonnia cronica, mentre solo il 2% presenta sonnolenza eccessiva. Tuttavia, il numero delle persone che ricorrono al medico per cercare di alleviare una sonnolenza eccessiva è molto più elevato di quello che vi ricorre cercando una terapia per l'insonnia o per altri disturbi del sonno, perché la sonnolenza eccessiva arreca molti più danni dell'insonnia alla qualità della vita. Quasi la metà delle persone che ricorrono al medico perché soffrono di sonnolenza eccessiva ha avuto incidenti automobilistici, più della metà ha avuto incidenti lavorativi che talvolta hanno messo a repentaglio la loro vita. A causa di eccessiva sonnolenza molte persone hanno perso il posto di lavoro e l'impatto di questa condizione patologica sulla vita familiare è estremamente negativo. Tuttavia, anche l'insonnia non è affatto innocua. Fra le persone che soffrono di insonnia cronica, la frequenza di incidenti automobilistici provocati da episodi di sonnolenza diurna è due volte maggiore di quella che si riscontra fra le persone che soffrono di insonnia solo occasionalmente o non ne soffrono affatto.

Sia l'insonnia che la sonnolenza eccessiva non sono altro che sintomi. Al pari di molti altri sintomi, l'insonnia o la sonnolenza diurna possono essere causate da un gran numero di forme patologiche del tutto diverse o da combinazioni di più forme patologiche. La valutazione dei disturbi del sonno comincia con l'identificazione delle abitudini del paziente concernenti il sonno, e cioè quanto e quando si dorme, e l'eventuale uso di farmaci, perché alcuni farmaci possono alterare il sonno o lo stato di all'erta della veglia.

Nella depressione si osservano frequentemente disturbi del sonno, fra i quali i più comuni sono i risvegli mattutini precoci. Va notato il fatto che la privazione

 ISBN 88-408-1256-3

Tabella 48.1 Parametri elettrofisiologici utilizzati nei polisomnogrammi clinici

Per documentare gli stati del sonno
Elettro-oculogramma sinistro
Elettro-oculogramma destro
Elettromiogramma (muscolo sottomentoniero)
Elettroencefalogramma (elettrodi in C3/A2 o C4/A1)
Per documentare aritmie cardiache
Elettrocardiogramma (derivazione V5)
Per identificare movimenti periodici delle gambe
Elettromiograma (muscolo tibiale)
Per documentare l'apnea e l'ipopnea associate a desaturazione
Flusso aereo nasale/orale (termistore)
Movimenti toracici (trasduttore di tensione)
SaO_2 (desaturazione dell'ossigeno mediante ossimetria)

transitoria del sonno sembra alleviare i sintomi di natura psicologica della malattia. Perciò, impedendo ai pazienti depressi di dormire per una o due notti consecutive (cosa possibile soltanto in ambiente ospedaliero), si riesce ad ottenere una giornata durante la quale i sintomi sono assenti. Tuttavia, quando i pazienti riprendono a dormire, regolarmente i sintomi ricompaiono.

Le tecniche elettrofisiologiche utilizzate per studiare il sonno sono state descritte nel capitolo precedente. Altre tecniche di monitoraggio di parametri fisiologici, denominate collettivamente *polisomnografia clinica*, vengono utilizzate per l'identificazione delle forme patologiche di sonno e delle loro conseguenze (Tabella 48.1).

Varie forme patologiche sono caratterizzate da eccessiva sonnolenza

Varie forme patologiche possono provocare sonnolenza eccessiva per tutto il giorno. Alcune patologie primarie del sonno, quali l'apnea (arresto del respiro per più di 10 s) ed i movimenti periodici degli arti (in generale delle gambe, della durata di 0,5-5 s), possono provocare una sonnolenza eccessiva durante il giorno se si verificano frequentemente. Anche un sonno irregolare o insufficiente può determinare un'eccessiva sonnolenza durante il giorno. La sindrome dell'apnea ostruttiva del sonno è la forma patologica che si osserva più frequentemente nei centri per la terapia dei disturbi del sonno; in ordine di frequenza segue la narcolessia. Queste due sindromi rappresentano anche le patologie più interessanti dal punto di vista scientifico.

Uno dei sintomi più caratteristici della narcolessia è costituito da una sonnolenza che persiste per tutto il giorno

La narcolessia è un disturbo primario del sonno che negli Stati Uniti colpisce 20-45 persone su 100.000. Il suo sintomo più caratteristico è una sonnolenza eccessiva. Questa malattia è stata identificata per la prima volta da Jean-Baptiste Gelineau, che descrisse una condizione patologica caratterizzata da episodi ricorrenti, di breve durata, di sonno irresistibile, accompagnati da *cataplessia* (perdita improvvisa e reversibile del tono muscolare, prodotta da forti emozioni, più frequentemente dall'ira o dal riso).

Negli anni intorno al 1950 la *sindrome narcolettica* fu definita sulla base della presenza di quattro sintomi: (1) sonnolenza diurna, (2) cataplessia, (3) paralisi nel sonno e (4) allucinazioni ipnagogiche. Subito dopo la scoperta del sonno associato a movimenti rapidi degli occhi (sonno REM) si scoprì che i pazienti affetti da narcolessia cominciano a dormire entrando in sonno REM, mentre, come abbiamo visto nel capitolo precedente, il sonno inizia di norma con il sonno non-REM. L'inizio del sonno con un periodo REM viene considerato attualmente il segno patognomonico della narcolessia (Figura 48.1).

La sonnolenza persistente per tutto il giorno che si osserva nella narcolessia è debilitante. Il sonno fa intrusione nello stato di veglia durante lo svolgimento di attività sia fisiche che sedentarie. Questi episodi involontari di sonno si verificano per tutto il giorno ed hanno una durata compresa fra alcuni minuti e un'ora. Quando si risvegliano da questi brevi periodi di sonno, i pazienti riferiscono di sentirsi ristorati. Fra un episodio ed il successivo c'è un periodo refrattario di parecchie ore. I sintomi tipici che presentano i pazienti affetti da narcolessia sono costituiti da scarsa capacità lavorativa, lacune di memoria ed automatismi comportamentali. Il sintomo che si manifesta per primo è di norma la sonnolenza eccessiva e compare in genere fra i 15 e i 25 anni.

Mentre il sintomo patognomonico della narcolessia è l'esordio del sonno con un periodo REM, il sintomo principale è la cataplessia, cioè la perdita transitoria del tono muscolare. L'attacco cataplettico, o *paralisi nel sonno*, può interessare tutta la muscolatura scheletrica o solo alcuni gruppi muscolari e può manifestarsi sotto forma di cadute improvvise, leggera flessione delle ginocchia o solo abbassamento della mandibola. Gli attacchi sono in genere di breve durata e non alterano lo stato di coscienza e la memoria. Tuttavia, non tutti sono d'accordo nel considerare la cataplessia come un sintomo caratteristico della narcolessia e nel sostenere che la sua presenza è essenziale per poter fare diagnosi di narcolessia. La cataplessia non compare in tutti i pazienti che presentano gli altri segni e sintomi della narcolessia, mentre altri pazienti affetti da narcolessia presentano solo cataplessia.

Nei pazienti affetti da narcolessia la paralisi nel sonno compare generalmente quando si addormentano o si svegliano. In questi periodi di transizione fra il sonno e la veglia i pazienti non sono in grado di muoversi o di parlare, anche dopo il risveglio. Essi sono tuttavia consapevoli del loro stato di paralisi e sono in grado di riferire successivamente l'esperienza che hanno vissuto durante la paralisi transitoria. Per alcuni pazienti la paralisi nel sonno è fonte di grande turbamento. La *paralisi all'inizio*

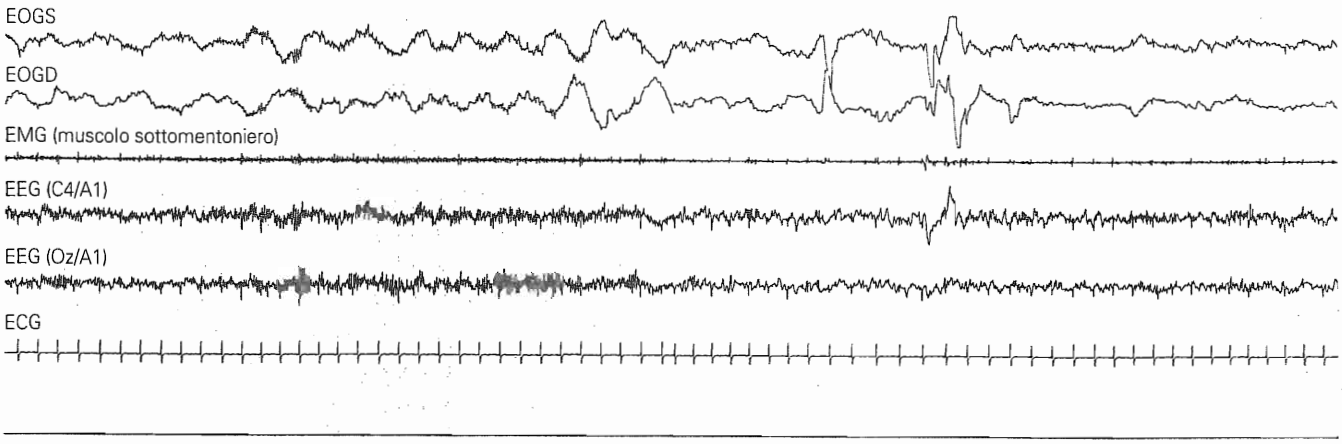


Figura 48.1 Esempio di 1 minuto di polisomnogramma nel quale è stato registrato l'inizio di un periodo di sonno che esordisce con movimenti rapidi degli occhi. I periodi di sonno che esordiscono con una fase REM vengono considerati patognomonici della narcolessia. Nella parte di sinistra dei tracciati si rileva la presenza di movimenti rapidi di rotazione degli occhi negli elettro-oculogrammi sinistro e destro (EOGS e EOGD), di attività elettromiografica (EMG) a livello del muscolo sottomentoniero e di attività elettroencefalografica (EEG) rapida di basso voltaggio con raffiche di onde alfa (8-12 Hz) che si registrano dagli elettrodi posizionati centralmente (C4/A1) e a livello occipitale (Oz/A1). Queste onde sono caratteristiche della condizione di veglia rilassata ad occhi chiusi. La parte centrale dei tracciati documenta la scomparsa dell'attività EMG dal muscolo sottomentoniero (cioè l'atonia del sonno REM), la comparsa di movimenti rapidi degli occhi (REM) nei tracciati EOGS e EOGD ed un rallentamento dell'attività EEG associato alla comparsa di onde a dente di sega. Questi fenomeni sono caratteristici del sonno REM.

del sonno è rara e si associa spesso ad allucinazioni visive. La *paralisi alla fine del sonno* si verifica al risveglio dal sonno REM ed è più frequente. Non tutti i pazienti affetti da narcolessia presentano paralisi nel sonno o allucinazioni ipnagogiche. Quando questi sintomi sono presenti, in genere compaiono dopo l'esordio del sintomo primario, la sonnolenza eccessiva.

La cataplessia, la paralisi nel sonno e le allucinazioni ipnagogiche sono tutte manifestazioni patologiche del sonno REM. Infatti, dal punto di vista neurofisiologico la cataplessia è simile all'atonia del sonno REM pur non manifestandosi durante il sonno REM stesso. Come abbiamo visto nel Capitolo 47, il bulbo ed il ponte contengono un sistema che sopprime attivamente il tono dei muscoli scheletrici durante il sonno REM. L'atonia muscolare che compare durante il sonno REM è provocata dall'inibizione dei motoneuroni spinali, probabilmente operata da interneuroni inibitori glicinergici del midollo spinale. La perdita del tono muscolare senza induzione completa del sonno REM può essere riprodotta sperimentalmente nel Gatto dall'iniezione di agonisti colinergici e glutammatergici a livello del tronco dell'encefalo, del ponte e del bulbo. Dal punto di vista neurofisiologico, la cataplessia sembra simile a questa forma di atonia senza sonno REM. Nei pazienti affetti da narcolessia i sistemi neuronali che normalmente producono il risveglio non sembrano funzionare correttamente durante la veglia e invece di produrre il risveglio generano episodi di atonia nei quali non sono presenti le altre caratteristiche del sonno REM.

Un altro sintomo caratteristico della narcolessia è la sonnolenza eccessiva, che si può rilevare con il *test della misurazione ripetuta della latenza del sonno*, che è un test standard per valutare la sonnolenza, in cui viene ripetutamente misurata la latenza dell'inizio del sonno (Figura 48.2). Indipendentemente dall'ora giornaliera i pazienti affetti da narcolessia si addormentano entro 2-3 minuti, mentre i soggetti normali si addormentano dopo 10-15 minuti e la loro latenza del sonno presenta un ritmo circadiano. In questi test di latenza i soggetti normali raramente si addormentano con un episodio di sonno REM, mentre nei pazienti affetti da narcolessia ciò accade abitualmente. Nei soggetti normali la latenza del sonno REM si riduce dopo l'assunzione di farmaci che sopprimono il sonno REM o se vengono svegliati ogni volta che si verifica un episodio REM. La diminuzione della latenza del sonno REM è indicativa della sua necessità. Nella narcolessia, al contrario, il fatto che il sonno cominci con un episodio REM non ne indica l'esigenza fisiologica in quanto gli altri segni tipici (aumento della percentuale di sonno REM e movimenti oculari più frequenti) non sono presenti. Infatti, quando il sonno non comincia con un episodio REM, la latenza di questo tipo di sonno è normale anche nei pazienti affetti da narcolessia. Tuttavia, il loro sonno notturno è spesso disturbato da frequenti risvegli di breve durata associati ad episodi di apnea e di movimenti delle gambe.

È noto da tempo che la narcolessia ha un'incidenza familiare associata in misura considerevole, con una frequenza probabilmente vicina al 90%, con la presenza dell'antigene della classe II del complesso principale di istocompatibilità sul cromosoma 6 a livello dei loci HLA-DR2 o HLA-DQW1[1]. Questa forte associazione genetica suggerisce che esiste una base genetica per la suscettibi-

1. Quest'associazione, inizialmente ritenuta presente nel 98-100% dei casi, probabilmente è meno frequente.

 ISBN 88-408-1256-3

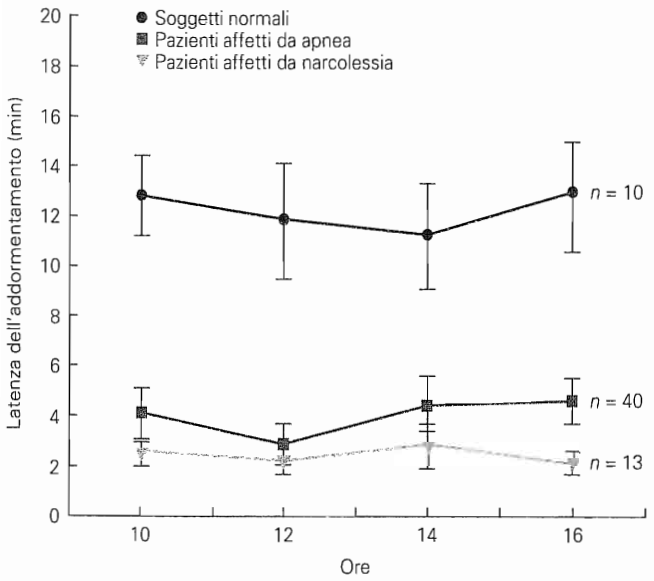


Figura 48.2 La latenza del sonno viene valutata con il test della misurazione ripetuta della sua latenza. I dati riportati nella figura sono stati ottenuti nel corso di test condotti durante il giorno, ad intervalli di 2 ore, in pazienti affetti da narcolessia e da apnea e, a scopo comparativo, su soggetti normali, sani, di età corrispondente. I soggetti normali si addormentano in 10-15 min e presentano una modesta riduzione della latenza nella seconda metà della giornata (intorno alle 2 del pomeriggio). I pazienti che soffrono di narcolessia o di apnea si addormentano costantemente entro 5 min o dopo una latenza ancora più breve.

lità alla narcolessia. Non è stato ancora chiarito quali siano i fattori ambientali che determinano l'espressione della narcolessia o se questa sindrome sia invece di natura poligenica. Alterazioni cromosomiche a livello del locus HLA-DR2 sono associate anche a malattie autoimmuni quali la sclerosi multipla e l'artrite reumatoide e questo fatto suggerisce la possibilità che la narcolessia abbia una base autoimmune, di origine probabilmente virale. Tuttavia, non è stata ancora data la dimostrazione che in questa sindrome siano implicati processi infettivi.

Alcuni cani sono narcolettici e le loro manifestazioni sono simili, per molti aspetti, a quelle della narcolessia dell'Uomo. In questi animali sono state osservate anomalie della trasmissione sinaptica colinergica e monoaminergica, che sono importanti componenti della regolazione del sonno REM (Capitolo 47). I cani affetti da narcolessia presentano nel ponte un numero più elevato di recettori muscarinici M2 e questo fatto suggerisce che vi possa essere una riduzione della sensibilità alle sostanze colinergiche. In accordo con questa interpretazione, è stato osservato che la cataplessia dei cani viene inibita dagli antagonisti colinergici ed esacerbata dagli agonisti. Anche la trasmissione noradrenergica appare anormale in quanto il numero di recettori α-2 presenti nel locus coeruleus è più elevato di quello presente negli animali normali. Inoltre, la densità dei recettori D2 della dopamina è più elevata nei cani e negli uomini affetti da narcolessia. Infine, alcuni inibitori selettivi della riassunzione di serotonina riducono il numero di episodi cataplettici nei cani e negli uomini e ciò indica che, almeno nella cataplessia, sono implicati anche i sistemi serotoninergici.

A causa delle incomplete conoscenze che possediamo sull'etiologia e sulla fisiopatologia della narcolessia, il trattamento è focalizzato sui sintomi. La sonnolenza eccessiva viene trattata con stimolanti quali pemolina, metilfenidate e amfetamina, che sono farmaci che esaltano la funzione della noradrenalina. La cataplessia viene trattata con antidepressivi triciclici e con inibitori della monoamino-ossidasi, che sono farmaci molto efficaci per la soppressione del sonno REM. L'efficacia degli antidepressivi contro la cataplessia e la paralisi nel sonno è probabilmente dovuta alla loro proprietà di inibire la riassunzione di noradrenalina.

Sebbene gli stimolanti e gli antidepressivi triciclici si siano rivelati utili, non sono in grado di bloccare del tutto la comparsa dei sintomi. Inoltre, si sviluppa anche una tolleranza agli stimolanti. Queste limitazioni richiedono un accurato controllo clinico e comportamentale che può comprendere anche la sospensione periodica della somministrazione dei farmaci (i cosiddetti periodi di vacanza) e l'introduzione di brevi sonnellini per migliorare lo stato di all'erta dei pazienti.

Nella sindrome di apnea ostruttiva del sonno è compromessa la respirazione

La sindrome di apnea ostruttiva è un altro disturbo primario del sonno. Si tratta di un disturbo di funzioni fisiologiche normalmente alterate dal sonno piuttosto che di un disturbo del ritmo sonno-veglia. Il respiro viene compromesso perché durante il sonno si verifica una riduzione del tono dei muscoli scheletrici. L'ostruzione delle vie aeree superiori provoca frequenti episodi di *apnea* (arresto del respiro per più di 10 secondi) e causa frequenti risvegli di breve durata dal sonno per poter ristabilire il tono dei muscoli che controllano le vie aeree superiori e riprendere a respirare. (Figura 48.3).

In un recente studio condotto negli Stati Uniti su lavoratori maschi e femmine, di età compresa fra i 30 e i 60 anni, è risultato che il 2% delle donne e il 4% degli uomini aveva cinque o più episodi di apnea per ora di sonno (che viene considerato un livello anormale di episodi di apnea) e soffriva di sonnolenza eccessiva. Si stima che fra i soggetti che hanno 60-70 anni il 4% delle donne ed il 9% degli uomini soffra di apnea ostruttiva del sonno.

Generalmente, questi pazienti russano anche se non tutti coloro che russano soffrano necessariamente di apnea. Gli altri sintomi più frequenti sono la sonnolenza diurna eccessiva ed il sonno non ristoratore. A meno che non venga rilevata dal partner che dorme con il paziente, i frequenti episodi di apnea spesso non vengono rilevati dal paziente stesso ed è il russare o la sonnolenza eccessiva che spingono questi pazienti a rivolgersi al medico.

I pazienti riferiscono anche di soffrire di irrequietezza e di senso di soffocamento durante il sonno, nonché di

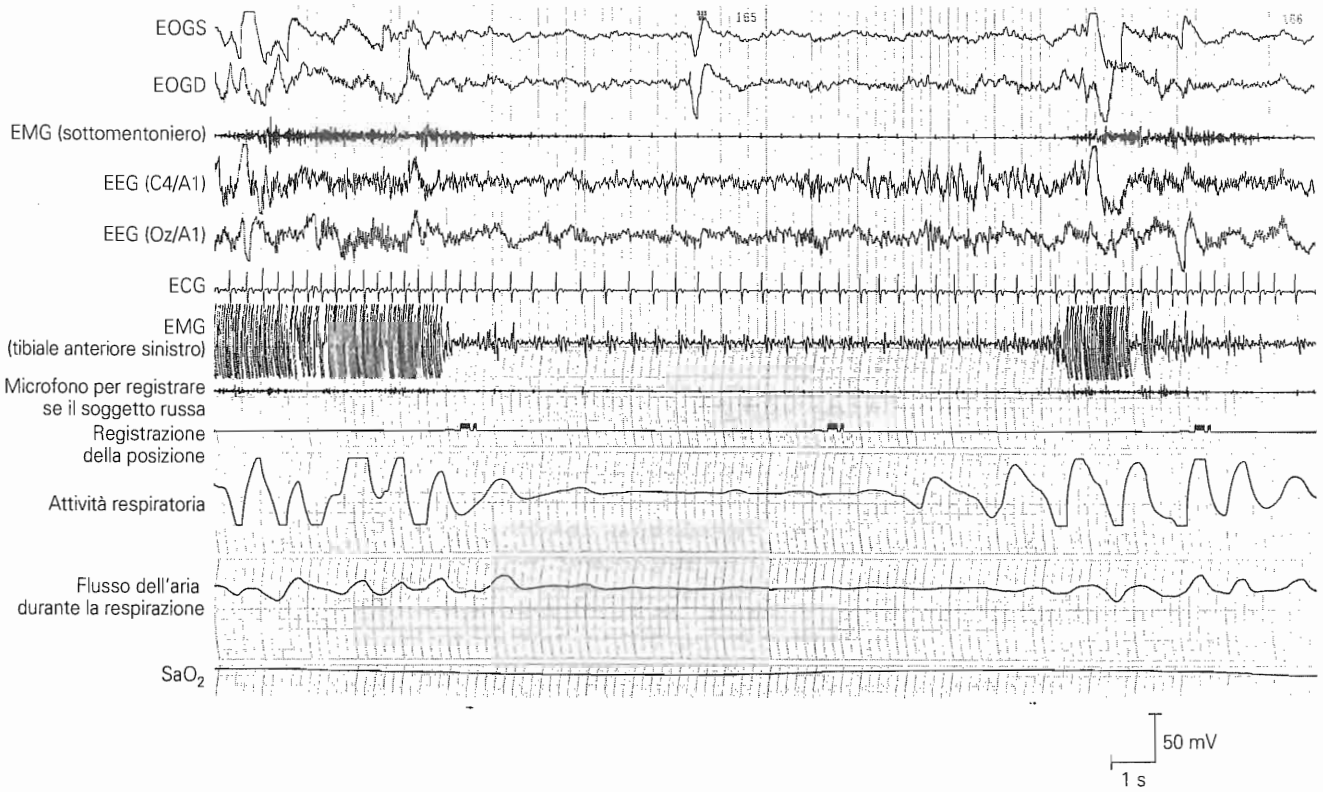


Figura 48.3 Esempio di polisomnogramma che illustra un episodio di apnea (di tipo misto). Partendo da sinistra, i tracciati documentano il risveglio che compare alla fine di un precedente episodio di apnea. Dopo circa sei atti respiratori, l'attività respiratoria (misurata da un trasduttore di tensione collocato in corrispondenza della superficie della gabbia toracica) cessa, al pari del flusso dell'aria nelle vie aeree (registrato mediante termistori naso-orali). L'EEG registrato dagli elettrodi centrale (C4/A1) ed occipitale (Oz/A1) presenta un fuso del sonno (12-14 Hz) in corrispondenza della parte centrale dell'episodio ed il tracciato C4/A1 presenta un complesso K verso la fine dell'episodio stesso. Il ritorno dell'attività respiratoria provoca il risveglio, come documenta l'aumento della frequenza dell'EEG e l'aumento dell'attività EMG registrata dal muscolo sottomentoniero. Con il risveglio, le vie aeree ridiventano pervie ed il flusso dell'aria riprende. ECG = elettrocardiogramma; EOGS e EOGD = elettro-oculogrammi sinistro e destro; SaO_2 = desaturazione dell'ossigeno misurata mediante ossimetria.

mal di testa al mattino. Come nel caso della narcolessia, la sonnolenza diurna può associarsi a disturbi della memoria o a confusione mentale. La sindrome dell'apnea ostruttiva del sonno si osserva usualmente nei soggetti di sesso maschile di media età. Del disturbo soffre un numero di maschi all'incirca doppio di quello delle femmine. Generalmente, il paziente che soffre di apnea ostruttiva del sonno è un soggetto in buone condizioni generali, se si esclude l'obesità. Nei casi in cui il paziente soffre di apnea da lungo tempo possono verificarsi complicanze cardiovascolari, quali aritmie cardiache e ipertensione.

L'esame di un paziente che si sospetta affetto da sindrome di apnea ostruttiva del sonno documenta l'esistenza di frequenti episodi di apnea, caratterizzati da arresto del flusso di aria nelle vie aeree e da conati respiratori crescenti della durata di 20-30 secondi e che in alcuni casi possono prolungarsi anche per 2-3 minuti. Durante questi episodi la saturazione di ossigeno diminuisce progressivamente ed il cuore diventa bradicardico. Alla fine degli episodi l'elettroencefalogramma (EEG) presenta un breve periodo (3-10 secondi) di rallentamento del ritmo o una raffica di attività alfa; l'elettromiogramma (EMG) documenta un aumento di attività muscolare e la frequenza cardiaca diviene elevata. Il respiro ridiventa normale ed il livello di saturazione dell'ossigeno ritorna uguale a quello dello stato di veglia. Queste manifestazioni compaiono ripetutamente per tutta la durata del sonno.

Durante la notte non si verifica una riduzione del tempo che si trascorre dormendo, ma piuttosto una frammentazione del sonno. La percentuale dello stadio 1 del sonno non-REM, che normalmente ammonta al 10% o anche meno, può arrivare al 30-50%. La durata del sonno non-REM ad onde lente è molto ridotta ed anche il sonno REM può essere alquanto ridotto. Quando la sonnolenza viene analizzata mediante il test della misurazione ripetuta della latenza del sonno, si rileva che i pazienti affetti da forme gravi di sindrome di apnea ostruttiva del sonno si addormentano dopo 2-4 minuti (Figura 48.2). Nei casi di minor gravità l'apnea può verificarsi in modo specifico durante il sonno REM (probabilmente in relazione con l'atonia che ha luogo durante questa fase del sonno) o si manifesta solo quando il paziente dorme supino (perché le forze gravitazionali contribuiscono al collasso delle vie aeree). I casi più lievi possono manifestarsi anche con *ipopnea* (riduzione del flusso di aria nelle vie aeree) piuttosto che con l'ostruzione completa delle vie aeree.

La fisiopatologia della sindrome di apnea ostruttiva del sonno è caratterizzata da due eventi che si verificano

 ISBN 88-408-1256-3

anche in condizioni normali: una riduzione del tono muscolare all'inizio del sonno ed una variazione del controllo del respiro da parte del sistema nervoso centrale. La combinazione di questi due eventi determina un'anormalità anatomica delle vie aeree superiori, in modo particolare della faringe.

Il primo evento si verifica perché la faringe, che è importante per la respirazione, la deglutizione e l'emissione della parola, è collassabile. La faringe è in grado di contribuire a tutte queste funzioni perché è uno dei pochi segmenti collassabili delle vie aeree. Parecchi gruppi di muscoli controllano le dimensioni e la rigidezza delle vie aeree superiori. A causa della collassabilità della faringe, in condizioni normali la pervietà delle vie aeree dipende dall'equilibrio fra le pressioni dirette verso l'interno che operano durante l'inspirazione e forze, che agiscono verso l'esterno, generate dai muscoli annessi alle vie aeree che si contraggono per mantenerle pervie.

Come è stato fatto rilevare in precedenza, la sindrome dell'apnea ostruttiva del sonno colpisce elettivamente soggetti obesi e la sua gravità varia al variare del peso corporeo. L'aumento del peso corporeo provocherebbe un aumento del tessuto adiposo della faringe e delle altre strutture delle vie aeree superiori. Nei pazienti che soffrono di apnea l'aumento del peso determina una riduzione delle dimensioni e della pervietà della faringe. Le pressioni che favoriscono il collasso della faringe aumentano a causa dell'eccesso di tessuto adiposo o di altre alterazioni anatomiche (deviazione del setto nasale, retrognazia mandibolare) e perciò, quando il paziente è sveglio, l'attività muscolare deve aumentare per controbilanciare le pressioni che inducono il collasso della faringe. I pazienti affetti da questa sindrome, quando sono svegli, presentano un'attività elettromiografica dei muscoli delle vie aeree, in particolar modo del genioglosso, più elevata di quella dei soggetti normali. Questa risposta compensatoria è sufficiente quando il paziente è sveglio; ma il problema nasce durante il sonno.

All'inizio del sonno non-REM i muscoli scheletrici diventano ipotonici. L'attività elettromiografica di alcuni muscoli delle vie aeree superiori diminuisce e questa diminuzione è rilevabile sia nell'attività elettromiografica di fondo che in quella fasica che normalmente si osserva durante il ciclo respiratorio. Ricerche condotte sugli animali hanno dimostrato che l'ipotonia che si manifesta nel sonno è prodotta dall'inibizione dei motoneuroni. Nella fase di passaggio al sonno REM i motoneuroni vengono ulteriormente iperpolarizzati e quindi compare l'atonia dei muscoli scheletrici.

Nei pazienti affetti da sindrome di apnea ostruttiva del sonno l'ipotonia del sonno non-REM e l'atonia del sonno REM, associate all'aumento della resistenza a livello delle vie aeree prodotto dalle anormalità anatomiche, provocano il collasso delle vie aeree. Interviene quindi un breve risveglio dal sonno, per cui il tono muscolare ricompare, la respirazione ridiventa normale ed in questo modo si completa il ciclo. Questa sequenza di eventi composti da arresto del respiro, risveglio e ripresa della respirazione può verificarsi fino a 400-600 volte durante un periodo di sonno di 8 ore. I brevi risvegli dal sonno compromettono la capacità di ristoro del sonno e producono sonnolenza eccessiva durante il giorno.

Nelle persone normali sane l'interruzione del sonno prodotto da stimoli acustici, applicati attraverso un auricolare, produce brevi risvegli ed aumento della sonnolenza durante il giorno. L'eccessiva sonnolenza, a sua volta, provoca un aumento dell'atonia dei muscoli scheletrici durante il sonno. Alcune ricerche hanno dimostrato che la privazione del sonno, al pari di alcune sostanze che hanno effetti depressivi a livello del sistema nervoso centrale quali l'alcol e le benzodiazepine, provoca una riduzione dell'attività tonica del genioglosso.

Il secondo evento importante che caratterizza la fisiopatologia della sindrome dell'apnea ostruttiva del sonno è costituito dalle modificazioni del controllo respiratorio che hanno luogo durante il sonno. I muscoli respiratori sono controllati da un centro respiratorio situato nel bulbo che riceve tre tipi di informazioni: (1) informazioni dai chemocettori che rilevano la concentrazione dell'ossigeno e dell'anidrite carbonica nel sangue arterioso, (2) informazioni dai meccanocettori polmonari e della parete toracica e (3) informazioni a feed-back dai centri corticali superiori. I glomi carotidei, situati a livello della biforcazione della carotide, rilevano il livello di ossigeno, di anidride carbonica e il pH ed inviano impulsi al bulbo per il tramite del nono nervo cranico. Quando l'ossigeno si riduce (*ipossia*) e l'anidride carbonica aumenta (*ipercapnia*), aumenta lo sforzo ventilatorio. Nel sonno REM la risposta all'ipossia diminuisce e la risposta all'ipercapnia praticamente scompare. Queste modificazioni del controllo della respirazione in rapporto con il sonno provocano problemi ai pazienti che hanno alterazioni delle vie aeree. Nei casi meno gravi gli episodi di apnea compaiono solo durante il sonno REM; nella maggior parte dei pazienti affetti dalla sindrome dell'apnea ostruttiva del sonno gli episodi di apnea hanno una durata maggiore nel sonno REM.

Il trattamento più efficace per la sindrome dell'apnea ostruttiva del sonno è costituito dall'applicazione di una pressione positiva continua alle vie aeree attraverso una maschera posta sul naso. Questa pressione positiva controbilancia la pressione negativa che tende a svilupparsi a causa della riduzione del calibro e del collasso della faringe. Quando si riesce ad applicare una pressione positiva continua ottimale a livello delle vie aeree, i disturbi respiratori scompaiono, lo stato di ipossia che si verifica durante il sonno migliora, i brevi risvegli dal sonno non si verificano più e la sonnolenza che compariva durante il giorno scompare rapidamente. Nonostante ciò, i pazienti si lamentano della scomodità della maschera attraverso la quale viene applicata la pressione positiva alle vie aeree, che provoca loro un senso di claustrofobia, e perciò la rifiutano del tutto o la utilizzano in modo discontinuo o il meno possibile.

La sindrome del sonno cronicamente insufficiente è causata dall'incapacità di dormire in misura adeguata

La *sindrome del sonno cronicamente insufficiente* si manifesta quando una persona non riesce a dormire durevolmente per il tempo necessario per poter mantenere un normale stato di all'erta per tutto il giorno. La caratteristica essenziale di questa sindrome è costituita dal fatto che gli stadi del sonno si susseguono in modo normale (come abbiamo visto nel Capitolo 47), ma il paziente rimane sveglio a letto per una percentuale di tempo abnormemente elevata.

La sindrome del sonno cronicamente insufficiente si manifesta generalmente in soggetti adulti nel periodo compreso fra la terza e la sesta decade di vita ed è più comune negli uomini. Fra i soggetti a rischio vanno inclusi gli studenti, le persone che hanno due lavori o che devono lavorare la mattina presto, quelli che hanno orari di lavoro prolungati e devono anche occuparsi dei problemi domestici. Questi pazienti fanno spesso uso di quantità eccessive di caffeina e ricorrono inoltre all'uso di stimolanti per combattere la sonnolenza. Poiché si tende oggi a concedere ai bambini e agli adolescenti il permesso di andare al letto a tarda ora, la sindrome del sonno cronicamente insufficiente sta diventando un problema sempre più diffuso negli ambulatori pediatrici.

Gli esami clinici documentano una condizione di normale salute psicologica e fisica, nessuna storia pregressa di malattie che provocano sonnolenza e assenza di abuso di alcol e di farmaci. I pazienti non presentano alcuna malattia che possa interferire con la loro capacità di addormentarsi e di rimanere addormentati per il tempo di cui hanno biologicamente bisogno, ma semplicemente non dormono abbastanza a lungo. L'insufficienza del sonno diventa palese quando i pazienti riferiscono di dormire molto di più (spesso anche due ore o più), durante i week-end che negli altri giorni della settimana. La sonnolenza eccessiva durante il giorno può essere più marcata nel tardo pomeriggio e nel primo mattino. I pazienti riferiscono che la sonnolenza eccessiva si riduce durante le vacanze, senza però rendersi conto che ciò è dovuto al fatto che passano più tempo a dormire.

La sonnolenza eccessiva che si osserva nella sindrome del sonno cronicamente insufficiente è perciò dovuta alla riduzione volontaria del tempo che si passa ogni giorno dormendo, che è inadeguato rispetto al particolare bisogno biologico di sonno del paziente. Il bisogno individuale di sonno è determinato geneticamente e varia in misura considerevole da una persona all'altra. Un adulto dorme in media 7-8 ore per notte. Il mancato rispetto di questa regola, a causa di una riduzione del tempo che si passa dormendo, o anche il suo rispetto da parte di persone che hanno bisogno di dormire per tempi più lunghi, fa sì che le perdite di sonno si accumulino e ciò provoca una sonnolenza eccessiva durante il giorno. Nelle persone adulte sane una riduzione del tempo dedicato al sonno, anche solo di due ore per notte, provoca un aumento successivo della sonnolenza durante il giorno, che tende ad intensificarsi nei giorni successivi se il tempo dedicato al sonno continua a non essere adeguato. Il recupero completo del normale stato di all'erta richiede almeno una settimana di sonno notturno prolungato. I pazienti debbono essere messi in guardia sulle inevitabili conseguenze della riduzione del sonno e sui suoi effetti cumulativi.

L'insonnia può essere transitoria o persistente

L'insonnia è il sintomo più frequente di tutti i disturbi del sonno e della veglia

Circa un terzo di tutta la popolazione riferisce di avere qualche difficoltà nell'addormentarsi o nel rimanere addormentato o di presentare entrambe le difficoltà. Questi disturbi del sonno, indipendentemente dalla loro gravità, colpiscono in misura maggiore le donne che gli uomini e la probabilità di soffrire d'insonnia aumenta con l'età.

Le forme di insonnia transitorie e di breve durata, che hanno una durata dell'ordine dei giorni o delle settimane, sono generalmente dovute ad alterazioni dell'orario abituale di riposo, ad ambienti che non conciliano il sonno o ad esperienze di vita stressanti. Quando l'insonnia persiste per mesi, essa è sicuramente secondaria a forme patologiche di natura medica o psichiatrica. Anche forme patologiche primarie (per es., l'apnea e i movimenti periodici degli arti) e certi processi comportamentali (per es., livelli di vigilanza elevati e situazioni che impongono comportamenti condizionati) possono causare un'insonnia cronica. Infine, in alcune persone l'insonnia può essere determinata da disturbi cronici del ritmo circadiano.

I disturbi del ritmo circadiano provocano insonnia

Numerosi processi biologici, quali la temperatura corporea, la produzione di ormoni ed il metabolismo cerebrale, sono sincronizzati con il comportamento sonno-veglia e con il ciclo luce-buio ed hanno ritmi di circa 24 ore (Capitolo 51). Quando i periodi dedicati al sonno ed alla veglia vengono modificati, di norma anche questi processi biologici si modificano adattandosi al nuovo ciclo. Tuttavia, senza un cambiamento corrispondente del ciclo luce-buio sembra che non si riesca ad avere un adattamento adeguato di questi processi e, di conseguenza, si instaura una condizione duratura di desincronizzazione dei vari processi. Queste alterazioni persistenti del ritmo circadiano sono assai diverse dalle alterazioni transitorie come quelle causate dai cambiamenti di fuso orario dovuti a voli di lunga durata o da modificazioni radicali dell'orario di lavoro. Infatti tali alterazioni transitorie scompaiono quando viene ristabilito un orario di sonno stabile.

I meccanismi fisiopatologici delle alterazioni persistenti del ritmo circadiano non sono stati ancora chiariti. Un ritmo di circa 24 ore di sonno e veglia e di altre fun-

 ISBN 88-408-1256-3

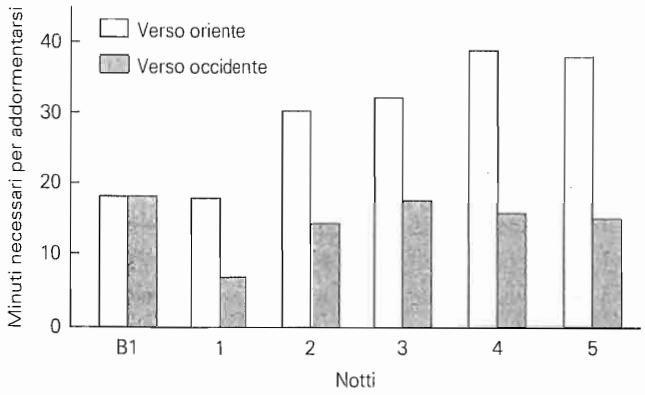


Figura 48.4 I sintomi che vengono avvertiti quando si fanno lunghi viaggi aerei che attraversano rapidamente molti fusi orari (*jet lag*) sono più seri quando il volo è verso oriente e in questi casi occorre più tempo per riacquistare un ciclo sonno-veglia normale. I dati riportati in figura si riferiscono a soggetti che facevano il volo Londra-Detroit andata e ritorno (la differenza di fuso orario è di 5 ore). Quando il volo avveniva verso oriente, per Londra, i soggetti impiegavano più tempo ad addormentarsi una volta a letto. La notte B1 è quella del sonno di riferimento fatto prima del volo. Dopo i voli sia verso oriente che verso occidente, durante la veglia i soggetti presentavano aumento della sonnolenza e riduzione di efficienza. (Modificata, da Nicholson e collaboratori, 1986.)

zioni biologiche associate al ritmo sonno-veglia è stato osservato nella maggior parte dei mammiferi; nell'Uomo la durata del ciclo è compresa fra 24,1 e 24,7 ore. Questo ritmo è endogeno, è determinato geneticamente (Capitolo 51) e viene conservato anche quando vengono rimossi tutti i riferimenti temporali esterni. La luce è lo stimolo sincronizzante più importante. Si presume che le sue modificazioni siano dovute ad alterazioni del pacemaker, dei meccanismi di accoppiamento o di sincronizzazione dei vari eventi del ritmo circadiano.

La *sindrome del ritardo di fase del sonno* è caratterizzata dall'incapacità ad addormentarsi e a svegliarsi alle ore convenzionali. L'inizio del sonno è spesso ritardato fino alle prime ore del mattino (fra le tre e le sei). Quando il paziente non tenta di adeguarsi agli orari dell'ambiente in cui vive, tende ad alzarsi fra le 11 e le 14. Il ritardo di fase del sonno può essere un problema transitorio, come avviene quando si cambia fuso orario a seguito di un viaggio aereo o l'orario di lavoro, o persistente. I voli verso oriente producono un ritardo delle fasi del sonno che richiede un periodo di adeguamento di un giorno e mezzo per ogni ora di ritardo di fase (Figura 48.4). Quando il ritardo di fase del sonno diventa un problema cronico che si verifica nell'ambiente domestico (con un ciclo luce-buio inalterato), i tentativi di anticipare l'ora in cui si va a letto e si dorme sortiscono un esito negativo ed i pazienti incontrano cronicamente difficoltà nell'addormentarsi, mentre non incontrano alcun problema nel rimanere svegli. Quando sono costretti ad alzarsi fra le 6 e le 7 per esigenze sociali od occupazionali, i pazienti lo fanno con difficoltà. Il risveglio precoce riduce il tempo totale di sonno e se avviene per tempi prolungati induce la comparsa di sonnolenza durante il giorno.

La *sindrome dell'anticipo di fase del sonno* è l'opposto della sindrome del ritardo di fase del sonno: il paziente si addormenta all'inizio della sera (intorno alle ore 20-21) e si sveglia alle prime ore del mattino (intorno alle ore 3-5). Nei cambiamenti di fuso orario per viaggi aerei questa variazione di fase si verifica nei voli verso occidente (Figura 48.4). Poiché la variazione di fase è coerente con il margine biologico d'errore dei ritmi circadiani (un'ora di ritardo di fase ogni 24 ore), gli adattamenti alle variazioni di fuso orario conseguenti a voli verso occidente sono più rapidi di quelli conseguenti a voli verso oriente. Se l'anticipo di fase del sonno diventa cronico, i tentativi di ritardare l'inizio del sonno e di evitare risvegli precoci sortiscono generalmente un esito negativo. Anche se la persona riesce a ritardare l'inizio del sonno, continuerà comunque a svegliarsi di primo mattino. L'anticipo di fase del sonno non determina in ogni modo alcun disturbo del sonno stesso.

Si ritiene che le caratteristiche del sonno delle persone anziane normali abbiano caratteristiche simili a quelle della sindrome dell'anticipo di fase del sonno dei giovani. I soggetti anziani si addormentano precocemente la sera e si svegliano nel primo mattino. Inoltre, i ritmi circadiani della temperatura e del cortisolo degli anziani presentano anch'essi un anticipo di fase. Gli animali vecchi presentano una riduzione del numero delle cellule a livello del nucleo sovrachiasmatico e quest'osservazione suggerisce un possibile meccanismo fisiopatologico per spiegare l'anticipo di fase che si osserva nell'Uomo con l'avanzare dell'età. Inoltre, gli anziani tendono a dormire per minor tempo e presentano più disturbi del sonno dei giovani. Queste variazioni possono essere dovute ad una diminuzione dell'efficacia del ritmo circadiano (ritmi della temperatura e del cortisolo). In questo contesto è interessante rilevare che le lesioni parziali del nucleo sovrachiasmatico possono produrre un anticipo di fase del sonno e possono ridurre l'efficacia dei ritmi circadiani.

Gli effetti della luce intensa sulle fasi circadiane sono ben noti. Nelle persone normali in buone condizioni di salute l'andamento temporale dell'esposizione alla luce intensa ha un effetto diretto sulla direzione e l'entità delle variazioni di fase. La luce intensa è stata usata con successo per riadeguare le fasi circadiane degli operai che modificano il turno di lavoro. Tuttavia, l'applicazione terapeutica della luce intensa richiede il controllo totale dell'esposizione alla luce e al buio per tutto il giorno. L'efficacia clinica dell'esposizione ad una luce intensa nel trattamento della sindrome del ritardo di fase del sonno non è stata analizzata in maniera sistematica.

La sindrome di movimento periodico degli arti è una forma patologica primaria del sonno

I movimenti periodici degli arti durante il sonno dovrebbero essere distinti dalle alterazioni del movimento che si manifestano durante la veglia e che possono ripercuoter-

si anche sul sonno. Fra queste manifestazioni patologiche vanno inclusi il tremore del morbo di Parkinson e i tic o i movimenti normali di deambulazione che si verificano in maniera inconsulta durante il sonno (sonnambulismo, parlare nel sonno). I movimenti periodici degli arti durante il sonno sono costituiti da movimenti ritmici stereotipati di estensione dell'alluce e di dorsiflessione della caviglia e del ginocchio. Meno frequentemente possono essere interessati anche gli arti superiori. Questi movimenti sono più lenti (0,5-5 s) dell'attività mioclonica e compaiono ad intervalli di 20-40 s. La maggior parte dei pazienti non è consapevole di compiere questi movimenti, anche se i partner che dormono con loro riferiscono del loro sonno agitato o sono in grado di descrivere accuratamente i movimenti che essi fanno nel sonno. In generale, questi pazienti accusano insonnia e riferiscono di avere un sonno agitato e non ristoratore; e possono anche accusare sonnolenza eccessiva quando i movimenti compaiono spesso durante la notte. La prevalenza dei movimenti periodici degli arti aumenta negli anziani.

I movimenti periodici degli arti provocano la comparsa di raffiche di attività nei tracciati elettromiografici, soprattutto durante le prime ore del sonno non-REM. In generale le raffiche EMG scompaiono durante il sonno REM, probabilmente a causa dell'atonia muscolare che si instaura in questa fase del sonno. Le raffiche EMG sono spesso associate a segni EEG di risveglio di breve durata, che compaiono ciclicamente finché il paziente non si sveglia. Rispetto a quanto si osserva nelle persone normali di pari età, la durata dello stadio 1 del sonno non-REM, o della fase di veglia, aumenta, mentre la durata degli stadi 3 e 4 del sonno non-REM è ridotta. Il grado di sonnolenza nell'arco dell'intera giornata dipende dal grado di frammentazione del sonno e dai risvegli parziali provocati dai movimenti degli arti. Il trattamento più efficace dei movimenti periodici degli arti si basa sull'uso delle benzodiazepine, che sopprimono i risvegli associati ai movimenti periodici degli arti.

Le parasonnie sono forme patologiche di risveglio dal sonno non-REM e dal sonno REM

I disturbi del risveglio dal sonno, o *parasonnie*, sono un gruppo eterogeneo di disturbi che possono essere classificati a seconda se compaiono in corrispondenza della fase di risveglio da una fase di sonno non-REM o da una fase di sonno REM. Risvegli anomali o risvegli parziali dal sonno si osservano comunemente nei soggetti affetti da sonnambulismo, nei pazienti che parlano nel sonno e in quelli affetti da enuresi. Si stima che questi disturbi abbiano una prevalenza rispettivamente del 2,5%, del 5,3% e del 2,1%. Un'altra forma di parasonnia, o disturbo comportamentale associato al sonno REM, può esercitare una forte impressione sia sul paziente che sul suo partner, ma non è stata ancora effettuata alcuna analisi epidemiologica approfondita in proposito.

La sindrome di disturbo comportamentale del sonno REM è caratterizzata da violente agitazioni motorie durante le quali il soggetto sembra recitare il proprio sogno

Ricerche sul substrato anatomico del sonno REM condotte nel Gatto all'inizio degli anni intorno al 1960 avevano predetto che potesse esistere una forma patologica che venne successivamente identificata e descritta nel 1988 e denominata sindrome comportamentale del sonno REM dell'Uomo. Nel Gatto lesioni del ponte che distruggono la porzione ventrale del locus coeruleus provocano la comparsa di una condizione patologica di sonno REM senza atonia detta *recita dei sogni*. Nell'Uomo questa condizione si presenta con movimenti complessi, energici, spesso violenti, seguiti, al risveglio, dal ricordo vivido di sogni. Il paziente o il suo partner possono subire lesioni fisiche durante queste manifestazioni. Tali episodi possono aver luogo una o due volte per notte o anche meno frequentemente, una volta la settimana o una volta ogni due settimane. La sindrome comportamentale del sonno REM è più comune negli uomini, negli anziani e nei pazienti di forme neurologiche.

La durata delle diverse fasi del sonno e l'andamento ciclico degli stadi del sonno, dal sonno non-REM a quello REM, sono normali. La caratteristica distintiva di questa forma patologica è la presenza di un tono muscolare persistente durante il sonno REM o un suo aumento (Figura 48.5). Gli episodi di questa sindrome del sonno REM cominciano con una serie di ampi movimenti degli arti e del corpo che si trasformano poi in movimenti più complessi, che possono diventare molto vigorosi e violenti. Gli eventi fasici del sonno REM, come i movimenti rapidi degli occhi, sono accompagnati da evidenti scosse muscolari e da movimenti di tutto il corpo.

I meccanismi fisiopatologici della sindrome comportamentale del sonno REM non sono stati ancora identificati. Inizialmente si era pensato che questa forma patologica fosse simile a quella che si osserva nei gatti a seguito delle lesioni sperimentali che provocano sonno REM senza atonia. Tuttavia, i pazienti affetti dalla sindrome comportamentale del sonno REM presentano un gruppo eterogeneo di condizioni patologiche neurologiche e tossico-metaboliche. Inoltre, in circa la metà dei casi non è stata messo in evidenza alcun rapporto con disturbi neuropatologici (questi casi sono stati perciò classificati come idiopatici). Perciò, si ritiene attualmente che queste forme possano essere causate da qualche disfunzione che altera l'equilibrio fra i meccanismi che mediano l'atonia e le attività fasiche del sonno REM a livello del midollo spinale, del tronco dell'encefalo o perfino di regioni corticali superiori.

Ricerche condotte negli animali hanno dimostrato che l'atonia del sonno REM può essere abolita dalla lesione di varie regioni cerebrali e che le vie nervose che mediano la locomozione decorrono parallelamente alle vie nervose che producono l'atonia. In altri termini, oltre all'ato-

 ISBN 88-408-1256-3

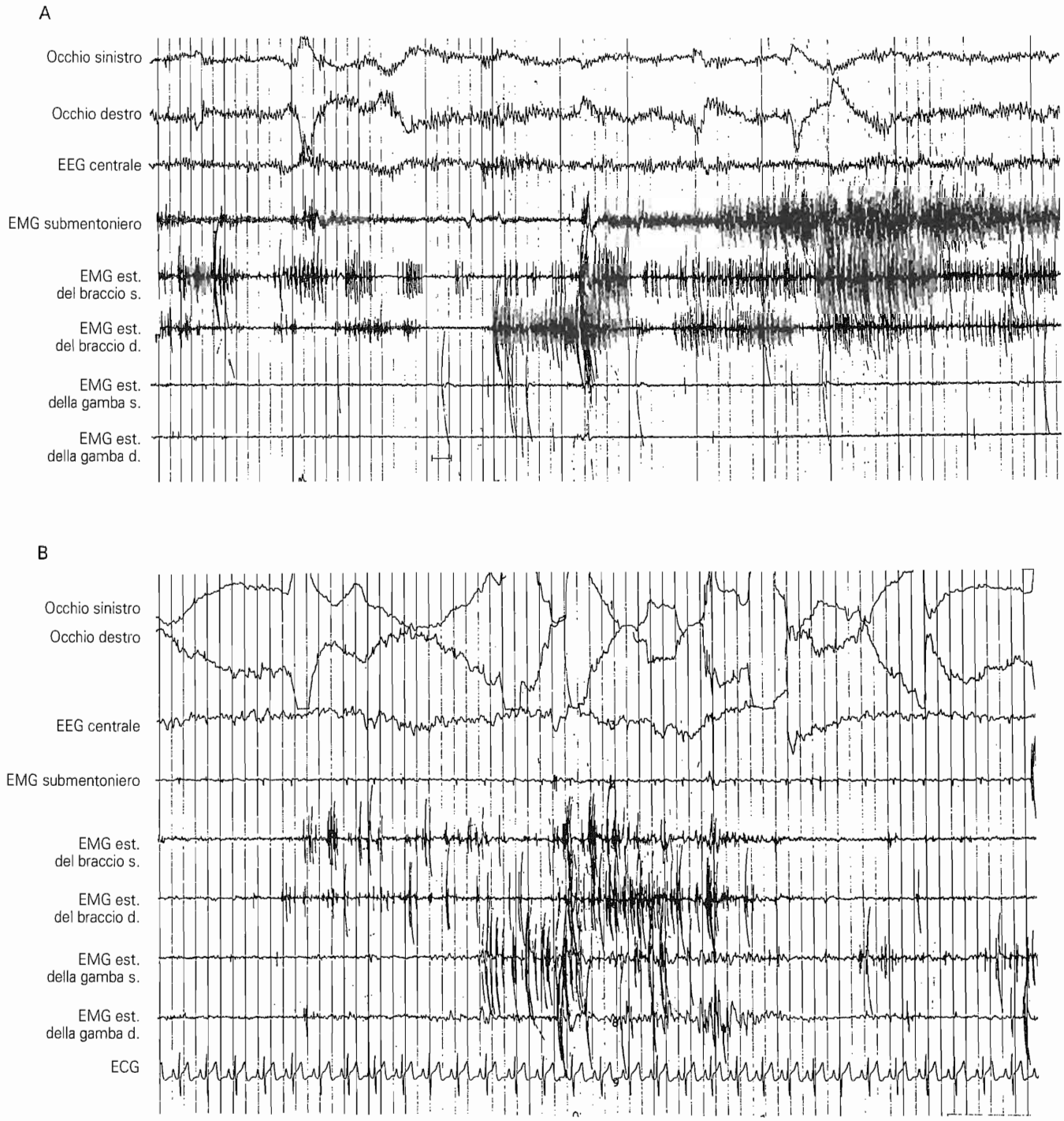


Figura 48.5 Polisomnogrammi di pazienti con sindrome comportamentale del sonno REM.
A. Questo polisomnogramma documenta la presenza di una marcata attività EMG tonica e fasica durante il sonno REM. Per tutta la durata dello studio di questo paziente il sonno REM era quasi indistinguibile dallo stato di veglia a causa della quasi continua presenza di attività EMG tonica e di ampi movimenti fasici degli arti. Est = estensore.
B. Questo polisomnogramma documenta la presenza di attività EMG fasica negli arti durante il sonno REM. Il paziente, un uomo di 36 anni, aveva una storia di 4-5 anni di movimenti durante il sonno che sono diventati progressivamente più vivaci, con grida e cadute dal letto. Durante questi episodi il paziente si era procurato parecchie fratture, compresa la frattura di entrambi i polsi e del braccio sinistro. Nel corso di un episodio cadde dal letto e si procurò un grave trauma cranico che lo costrinse ad un lungo ricovero in ospedale per amnesia post-traumatica, frattura dello zigomo destro e della clavicola, grave lacerazione dell'orecchio con conseguente grave emorragia e la rottura di un dente. Il paziente non ricordava alcun sogno associato a questi comportamenti che si manifestavano durante il sonno.

nia, vi possono essere anche alterazioni funzionali dei sistemi che generano attività motorie. Le caratteristiche demografiche dei casi riportati in letteratura possono fornire qualche indicazione sulla fisiopatologia di questa malattia. Il fatto più importante è che la predominanza di questa malattia nei soggetti di sesso maschile suggerisce la possibilità che un ruolo di rilievo possa essere svolto da influenze ormonali. Altre caratteristiche, quali l'esordio tardivo e l'associazione con l'alcolismo, fanno pensare che possano esservi implicati fattori organici cerebrali.

I risvegli improvvisi dal sonno non-REM provocano diverse forme di comportamenti patologici

I risvegli in stato confusionale, detti anche ebbrezza da sonno, il sonnambulismo e i terrori notturni sono forme di parasonnia che si manifestano con risvegli improvvisi dal sonno non-REM ad onde lente nelle prime ore dopo l'addormentamento. Queste parasonnie si osservano più comunemente nei bambini, ma possono comparire a tutte le età. Esse differiscono l'una dall'altra per la misura in cui sono coinvolti i sistemi motorio, cognitivo ed emozionale, ma possono essere considerate come un complesso unitario di manifestazioni patologiche.

L'*ebbrezza da sonno* è caratterizzata da episodi di marcata confusione e disorientamento che si manifestano a seguito di un risveglio improvviso da un sonno profondo e non sono accompagnati da sonnambulismo o da timor panico. Il *sonnambulismo* è una forma complessa di comportamento automatico che comprende anche la possibilità che il paziente addormentato percorra una certa distanza camminando. Durante l'episodio di sonnambulismo il paziente non è sveglio o cosciente ed è difficile comunicare con lui. Il *terrore notturno* è costituito da un risveglio improvviso durante il quale il paziente strilla e si mette a sedere sul letto in uno stato acuto di terrore. L'attività del sistema nervoso autonomo aumenta e provoca tachipnea, tachicardia ed aumento del tono muscolare. Al terrore notturno non è associato alcun contenuto cognitivo od onirico e, a parte il mettersi a sedere, il paziente non è in grado di fornire nessuna risposta motoria complessa. Il paziente non conserva alcun ricordo del suo risveglio in stato confusionale.

Tutte e tre queste forme di parasonnia cominciano in modo caratteristico durante il sonno ad onde lente; è caratteristica nell'EEG la presenza di un'attività delta di grande ampiezza. Si ritiene che gli episodi siano scatenati da risvegli improvvisi dal sonno ad onde lente. Queste parasonnie non si manifestano durante il sonno REM e perciò dovrebbero essere distinte dai disturbi associati al sonno REM, quali la sindrome comportamentale del sonno REM e gli incubi. Durante un episodio di ebbrezza da sonno, nell'EEG si osserva un'attività ad onde delta o un'attività da stadio 1 del sonno non-REM con onde teta. Nell'EEG dei sonnambuli (registrato per via telemetrica) si osserva un'attività simile a quella dello stadio 1 del sonno non-REM con un ritmo alfa lento. Nei terrori notturni si osservano, nell'elettrocardiogramma e nella registrazione dell'attività respiratoria, chiari segni di attivazione del sistema nervoso autonomo. Per il resto, la quantità di sonno e il passaggio ciclico dal sonno non-REM a quello REM sono normali, ad eccezione del fatto che gli stadi 3 e 4 del sonno non-REM e l'attività ad onde delta sono più intensi.

I meccanismi fisiopatologici di queste parasonnie non sono stati ancora chiariti con sufficiente chiarezza, anche se sono stati identificati sicuri fattori scatenanti, quali la privazione di sonno, l'azione di sostanze che deprimono il sistema nervoso centrale (compreso l'alcol), la febbre e l'età giovanile. Nella maggior parte dei casi queste parasonnie sono nettamente diverse dagli accessi epilettici notturni. In generale, vi è una storia familiare per una di queste parasonnie; alcuni membri della famiglia vengono descritti come "persone che dormono profondamente". Inoltre, la presenza di una forma di parasonnia in un paziente aumenta la probabilità che in questo paziente possano manifestarsi altre forme di parasonnia.

In generale, le parasonnie infantili scompaiono dopo lo sviluppo. Perciò, nei bambini non è necessario alcun intervento terapeutico a meno che gli episodi di parasonnia non siano frequenti e particolarmente intensi. È sufficiente proteggere questi bambini in modo tale che non si facciano male, nei casi di sonnambulismo, e confortarli e rassicurarli nei casi di terrori notturni. In tutti i casi di parasonnie non-REM costituisce un'importante norma profilattica quella di evitare i fattori scatenanti conosciuti. Gli adulti che dormono meno di quanto richiede il loro fabbisogno biologico di sonno, al pari dei bambini ai quali viene permesso di decidere quando andare a letto (e che perciò non dormono abbastanza), accumulano un debito di sonno che produce un'intensificazione del sonno ad onde lente. Al pari di quanto avviene nelle persone sane che presentano sonnolenza eccessiva perché non dormono a sufficienza e che possono aumentare il loro stato di all'erta durante il giorno dormendo di più per una o due settimane, anche i pazienti affetti da parasonnie possono ridurre la frequenza dei risvegli in stato confusionale dormendo di più ogni notte. I farmaci possono essere presi in considerazione nei casi più gravi. Le benzodiazepine sopprimono il sonno ad onde lente e possono ridurre la frequenza degli episodi di parasonnia.

Una visione d'insieme

I disturbi del sonno sono forme patologiche che si osservano comunemente. Circa il 20% di tutta la popolazione soffre di disturbi cronici del sonno. Questi disturbi non solo si riscontrano comunemente, ma hanno anche effetti significativi sia sulla durata che sulla qualità della vita. I pazienti che soffrono di disturbi del sonno presentano generalmente difficoltà nel dormire la sera, difficoltà nel mantenere lo stato di all'erta durante il giorno o esprimono comportamenti abnormi durante il sonno.

L'insonnia, cioè la difficoltà a dormire la notte, è il disturbo più comune. I disturbi che provocano sonnolenza diurna si riscontrano meno comunemente nella popolazione generale, ma sono molto frequenti negli ambulatori medici. Questa discrepanza è dovuta al fatto che la sonnolenza durante il giorno è estremamente inabilitante. I meccanismi responsabili dei segni e dei sintomi di due forme patologiche, la narcolessia e l'apnea del sonno, sono stati identificati e perciò queste due malattie possono essere agevolmente diagnosticate e trattate. Infine, comportamenti abnormi durante il sonno possono mani-

 ISBN 88-408-1256-3

festarsi in varie popolazioni di pazienti e sono associati con forme patologiche diverse. Il sonnambulismo ed i terrori notturni sono disturbi del sonno non-REM che compaiono soprattutto nei bambini. Al contrario, le alterazioni motorie associate al sonno REM sono manifestazioni abnormi del controllo motorio durante il sonno REM e si osservano soprattutto in pazienti anziani.

Questi disturbi presentano sintomi caratteristici. Inoltre, particolari esami, quali lo studio del sonno per tutta la notte e il test della misurazione ripetuta della latenza del sonno, rendono relativamente facile l'identificazione e la diagnosi dei disturbi del sonno.

Le terapie proposte per questi disturbi si sono rivelati efficaci, anche se sono sintomatiche e non correggono i meccanismi fisiopatologici che ne stanno alla base. Per esempio, la sonnolenza della narcolessia viene curata con farmaci stimolanti e l'apnea del sonno mantenendo pervie le vie aeree superiori mediante una pressione positiva continua. Prima di poter orientare la terapia verso il trattamento dei meccanismi fisiopatologici primari dei disturbi del sonno occorrerà acquisire conoscenze più approfondite sui meccanismi di base del sonno stesso e sulle loro alterazioni patologiche.

Thomas Roth
Timothy Roehrs

LETTURE SCELTE

Chokroverty S (ed). 1994. *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*. Boston: Butterworth-Heinemann.

Dijk DJ, Czeisler CA. 1995. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. J Neurosci 15:3526–3538.

Kleitman N. 1963. *Sleep and Wakefulness*. Chicago: Univ. Chicago Press.

Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). 1994. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 2nd ed. Philadelphia: Saunders.

Thorpy M (ed). 1990. *Handbook of Sleep Disorders*. New York: Marcel Dekker.

BIBLIOGRAFIA

Aldrich MS. 1990. Narcolepsy. N Engl J Med 323:389–394.

Association of Sleep Disorders Centers and the Association for the Psychophysiological Study of Sleep. 1979. Diagnostic classification of sleep and arousal disorders. Sleep 2:1–137.

Broughton R. 1994. Parasomnias. In: S Chokroverty (ed). *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*, pp. 381–399. Boston: Butterworth-Heinemann.

Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. 1986. Guidelines for the Multiple Sleep Latency Test (MSLT): a standard measure of sleepiness. Sleep 9:519–524.

Coleman RM. 1983. Diagnosis, treatment, and followup of about 8,000 sleep/wake disorder patients. In: C Guilleminault, E Lugaresi (eds). *Sleep/Wake Disorders: Natural History, Epidemiology, and Long-Term Evolution*, pp. 87–98. New York: Raven.

Czeisler CA, Kronauer RE, Allan JS, Duffy JF, Jewett ME, Brown EN, Ronda JM. 1989. Bright light induction of strong (Type 0) resetting of the human circadian pacemaker. Science 244:1328–1333.

Czeisler CA, Weitzman ED, Moore-Ede MC, Zimmerman JC, Knauer RS. 1980. Human sleep: its duration and organization depend on its circadian phase. Science 210:1264–1267.

Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy MJ, chairman. 1990. *The International Classification of Sleep Disorders*. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association.

The Gallup Organization. 1991. *Sleep in America: A National Survey of US Adults*. Princeton, NJ: The Gallup Organization.

Gelineau J. 1880. De la narcolepsie. Gozttop (Paris) 53:626–628, 54:635–737.

Guilleminault C. 1994. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. In: MH Kryger, T Roth, WC Dement (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 2nd ed., pp. 667–677. Philadelphia: Saunders.

Hening W, Walters A, Chokroverty S. 1994. Motor functions and dysfunctions of sleep. In: S Chokroverty (ed). *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*, pp. 255–293. Boston: Butterworth-Heinemann.

Isono S, Remmers J. 1994. Anatomy and physiology of upper airway obstruction. In: MH Kryger, T Roth, WC Dement (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 2nd ed., pp. 642–656. Philadelphia: Saunders.

Mahowald M, Schenck C. 1994. REM sleep behavior disorder. In: MH Kryger, T Roth, WC Dement (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 2nd ed., pp. 574–588. Philadelphia: Saunders.

Mellinger GD, Balter MB, Uhlenhuth EH. 1985. Insomnia and its treatment: prevalance and correlates. Arch Gen Psychiatry 42:225–232.

Nicholson AN, Pascoe PA, Spencer MB, Stone BM, Roehrs T, Roth T. 1986. Sleep after transmeridian flights. Lancet 2:1205–1208.

Partinen M. 1994. Epidemiology of sleep disorders. In: MH Kryger, T Roth, WC Dement (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 2nd ed., pp. 437–452. Philadelphia: Saunders.

Powell N, Guilleminault C, Riley R. 1994. Surgical therapy for obstructive sleep apnea. In: MH Kryger, T Roth, WC Dement (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 2nd ed., pp. 706–721. Philadelphia: Saunders.

Rechtschaffen A, Wolpert E, Dement WC, Mitchell SA, Fisher C. 1963. Nocturnal sleep of narcolpetic. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 15:599–609.

Roehrs T, Zorick F, Sicklesteel J, Wittig R, Roth T. 1983. Excessive daytime sleepiness associated with insufficient sleep. Sleep 6:319–325.

Roth T, Roehrs T, Carskadon M, Dement WC. 1994. Daytime sleepiness and alertness. In: MH Kryger, T Roth, WC Dement (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 2nd

ed., pp. 40–49. Philadelphia: Saunders.

Sullivan C, Grunstein R. 1994. Continuous positive airway pressure in sleep-disordered breathing. In: MH Kryger, Roth T, WC Dement (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 2nd ed., pp. 694–705. Philadelphia: Saunders.

Wagner D. 1990. Circadian rhythm sleep disorders. In: M Thorpy (ed). *Handbook of Sleep Disorders*. Vol. 6, *Neurological Disease and Therapy*, pp. 493–527. New York: Marcel Dekker.

Walsh J, Hartman P, Kowall J. 1994. Insomnia. In: S Chokroverty (ed). *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*, pp. 219–239. Boston: Butterworth-Heinemann.

Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. 1993. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 328:1230–1235.

49 Il sistema nervoso autonomo e l'ipotalamo

- **Il sistema nervoso autonomo è un sistema sensitivo e motorio viscerale in larga misura involontario**
- **Ciascuna delle tre sezioni del sistema nervoso autonomo ha un'organizzazione anatomica caratteristica**
  - I motoneuroni del sistema nervoso autonomo sono situati al di fuori del sistema nervoso centrale
  - Le vie ortosimpatiche inviano segnali efferenti dal midollo spinale toraco-lombare a gangli disposti lateralmente al midollo spinale
  - Le vie parasimpatiche inviano segnali efferenti dai nuclei del tronco dell'encefalo e dal midollo spinale sacrale a gangli periferici situati in vari organi
  - Il sistema nervoso enterico è in larga misura autonomo
- **I segnali afferenti evocano numerosi riflessi viscerali**
  - I riflessi mediati dal sistema nervoso autonomo generano risposte viscerali che possono essere sia rapide che lente
- **I neuroni del sistema nervoso autonomo utilizzano diversi tipi di neurotrasmettitori**
  - A livello gangliare la trasmissione sinaptica avviene attraverso potenziali sinaptici che possono essere sia rapidi che lenti
  - La noradrenalina e l'acetilcolina sono i neurotrasmettitori più diffusi del sistema nervoso autonomo
  - L'ATP e l'adenosina esercitano azioni extracellulari molto efficaci
  - I neuroni del sistema nervoso autonomo contengono un gran numero di neuropeptidi
- **Le funzioni del sistema nervoso autonomo sono coordinate da una rete di neuroni del sistema nervoso centrale**
  - L'ipotalamo coordina le funzioni del sistema nervoso autonomo e del sistema endocrino con il comportamento
  - L'ipotalamo contiene gruppi specializzati di neuroni che formano nuclei distinti
- **L'ipotalamo controlla il sistema endocrino**
  - I neuroni magnocellulari secernono ossitocina e vasopressina direttamente nell'ipofisi posteriore
  - I neuroni parvicellulari secernono peptidi che regolano la liberazione degli ormoni dell'ipofisi anteriore
- **Una visione d'insieme**

Quando siamo spaventati, la frequenza del cuore aumenta, il respiro diventa rapido e superficiale, la bocca diventa secca, i muscoli si mettono in tensione, il palmo delle mani diventa umido e può insorgere l'impulso di fuggire. Queste modificazioni delle funzioni somatiche sono mediate dal *sistema nervoso autonomo*, che controlla il muscolo cardiaco, la muscolatura liscia e le ghiandole esocrine. Il sistema nervoso autonomo va tenuto distinto dal *sistema nervoso somatico*, che controlla invece la muscolatura scheletrica. Come avremo modo di vedere nel capitolo successivo, anche se il controllo delle emozioni viene operato da parecchie regioni del sistema nervoso centrale, quali l'amigdala e le aree associative limbiche della corteccia cerebrale, tutte queste regioni controllano il sistema nervoso autonomo agendo per il tramite dell'ipotalamo. L'ipotalamo coordina le risposte comportamentali in modo tale da assicurare il mantenimento dell'*omeostasi*, cioè la costanza dell'ambiente interno. L'ipotalamo, a sua volta, agisce su tre importanti sistemi: il sistema nervoso autonomo, il sistema endocrino ed un sistema di neuroni ancora non ben definito implicato nella motivazione. In questo capitolo, dapprima prenderemo in esame il sistema nervoso autonomo e poi passeremo ad esaminare l'ipotalamo. Nei due capitoli successivi passeremo in rassegna le emozioni e la motivazione, che sono stati comportamentali che dipendono in larga misura da meccanismi controllati dal sistema nervoso autonomo e dall'ipotalamo.

Il sistema nervoso autonomo è un sistema sensitivo e motorio viscerale in larga misura involontario

A differenza del sistema somatosensitivo e del sistema motorio, che abbiamo preso in esame nelle parti IV e V del libro, il sistema nervoso autonomo è un sistema sensitivo e motorio *viscerale*. Praticamente tutti i riflessi viscerali sono mediati da circuiti locali del tronco dell'encefalo

e del midollo spinale. Anche se sono regolati da una rete di nuclei di controllo situati nel tronco dell'encefalo, nell'ipotalamo e nel proencefalo, questi riflessi viscerali non sono sottoposti ad un controllo volontario e, con poche eccezioni, esercitano azioni che non raggiungono il livello di coscienza. Il sistema nervoso autonomo viene perciò denominato anche sistema motorio *involontario*, per distinguerlo dal sistema motorio volontario (somatico).

Nel sistema nervoso autonomo si distinguono tre sezioni: ortosimpatica, parasimpatica ed enterica. Le *sezioni ortosimpatica* e *parasimpatica* innervano il muscolo cardiaco, la muscolatura liscia ed i tessuti ghiandolari e mediano diversi riflessi viscerali. Queste due sezioni contengono neuroni sensitivi, i cui assoni decorrono nei nervi spinali e nei nervi cranici, motoneuroni pregangliari e postgangliari e una serie di circuiti situati nel sistema nervoso centrale che mettono in connessione e modulano i neuroni sensitivi ed i motoneuroni. La *sezione enterica* è dotata di maggiore autonomia rispetto alle altre due sezioni ed è costituita da un sistema situato in larga misura a livello enterico e possiede connessioni molto modeste con le rimanenti parti del sistema nervoso. È composto da neuroni sensitivi e motoneuroni annessi al tratto gastroenterico che mediano i riflessi dell'apparato digerente.

Il fisiologo americano Walter B. Cannon è stato il primo studioso che ha avanzato l'ipotesi che le sezioni ortosimpatica e parasimpatica svolgano funzioni del tutto diverse. Secondo Cannon il sistema nervoso parasimpatico è responsabile del *riposo* e dell'*assimilazione*, in quanto mantiene in condizioni basali normali la frequenza cardiaca, l'attività respiratoria e quella metabolica. Al contrario, il sistema nervoso ortosimpatico controlla le reazioni alle situazioni di emergenza, o *reazioni di lotta o di fuga*. In una situazione di emergenza il corpo deve poter rispondere a variazioni improvvise dell'ambiente esterno o di quello interno, come quelle imposte dagli stress emotivi, dalla lotta, da una competizione atletica, da intense variazioni della temperatura o da un'emorragia. Per permettere all'organismo di rispondere in maniera efficace il sistema nervoso ortosimpatico aumenta i segnali che invia al cuore e ad altri visceri, ai vasi periferici e alle ghiandole sudoripare, ai muscoli piloerettori e ad alcuni muscoli oculari. Gli animali privati, a scopo sperimentale, del sistema nervoso ortosimpatico possono sopravvivere a condizione che siano messi al coperto, vengano riscaldati e non siano esposti a stimoli stressanti o emozionali. Gli animali simpaticectomizzati, tuttavia, non sono in condizione di compiere un lavoro intenso o di difendersi, non sono in grado di mobilizzare rapidamente il glucoso dai depositi epatici e non reagiscono al freddo con un'adeguata vasocostrizione o con un aumento adeguato della temperatura corporea.

Le relazioni fra le vie ortosimpatiche e quelle parasimpatiche non sono tuttavia così semplici ed indipendenti com'era stato sostenuto inizialmente da Cannon. Entrambe le sezioni sono tonicamente attive ed operano di concerto fra di loro e con il sistema motorio somatico

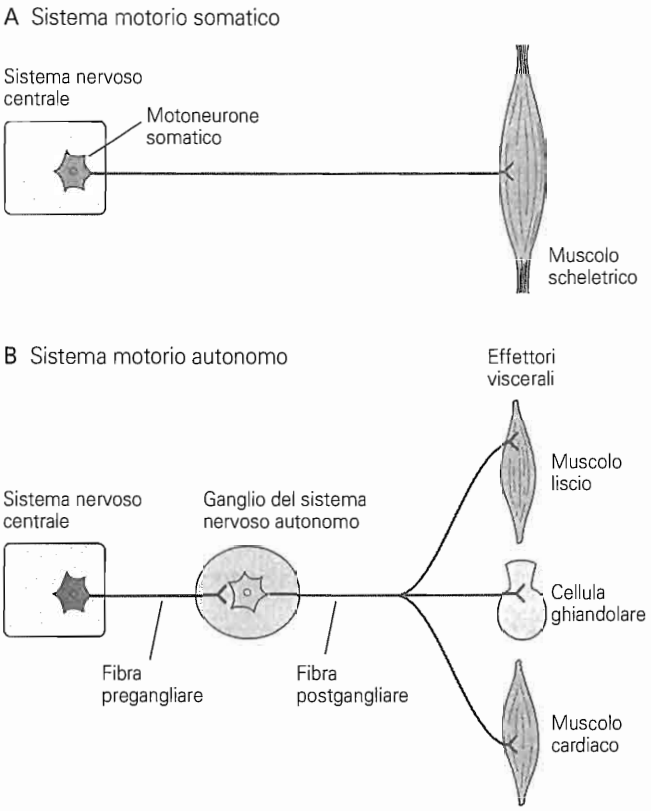


Figura 49.1 Organizzazione anatomica delle vie motorie somatica e del sistema nervoso autonomo.
A. Nel sistema motorio somatico i motoneuroni effettori del sistema nervoso centrale proiettano direttamente ai muscoli scheletrici.
B. Nel sistema motorio autonomo i motoneuroni effettori si trovano in gangli situati all'esterno del sistema nervoso centrale e sono controllati da neuroni centrali pregangliari.

per regolare la maggior parte dei comportamenti, sia in condizioni normali che in condizioni di emergenza. Anche se parecchie funzioni viscerali vengono controllate prevalentemente da una o dall'altra sezione e le due sezioni esercitano spesso effetti opposti sugli organi innervati, vi è un equilibrio fra le attività che esse controllano che contribuisce a mantenere stabile l'ambiente interno nonostante le variazioni che si verificano nelle condizioni dell'ambiente esterno.

L'ipotesi del mantenimento di un ambiente interno stabile nonostante la presenza di variazioni delle condizioni esterne fu avanzata per la prima volta dal fisiologo francese Claude Bernard nel diciannovesimo secolo. Quest'ipotesi è stata ulteriormente sviluppata da Cannon, che propose il concetto di omeostasi per definire quel complesso di meccanismi fisiologici che assicurano il mantenimento della stabilità dell'ambiente interno. Nel suo ormai classico libro *The Wisdom of the Body*, pubblicato nel 1932, Cannon avanzò l'ipotesi che il meccanismo omeostatico fondamentale sia costituito da un meccanismo di regolazione a feedback negativo e pose le basi di molte delle nostre attuali conoscenze delle funzioni del sistema nervoso autonomo.

Se una condizione rimane stabile, ciò avviene perché qualunque tendenza ad introdurre una variazione viene automatica-

 ISBN 88-408-1256-3

mente antagonizzata dall'aumento dell'efficacia del fattore o dei fattori che si oppongono alla variazione. Come esempi posso essere addotti la sete, quando c'è bisogno di liquidi; la scarica di adrenalina, che determina la liberazione di zucchero dal fegato, quando la concentrazione ematica dello zucchero scende al di sotto di un valore critico; e l'aumento della respirazione, che riduce la concentrazione di acido carbonico, quando il sangue tende verso l'acidità.

Successivamente Cannon avanzò l'ipotesi che il sistema nervoso autonomo, che è sotto il controllo dell'ipotalamo, sia una componente importante di questo meccanismo di regolazione a feed-back. L'ipotalamo regola molti circuiti nervosi che mediano le componenti periferiche degli stati emozionali: variazioni della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa, della temperatura e dell'assunzione di acqua e cibo. Esso controlla anche l'ipofisi e, per suo tramite, regola il sistema endocrino.

Ciascuna delle tre sezioni del sistema nervoso autonomo ha un'organizzazione anatomica caratteristica

I motoneuroni del sistema nervoso autonomo sono situati al di fuori del sistema nervoso centrale

Nel sistema motorio somatico i motoneuroni fanno parte del sistema nervoso centrale: sono situati infatti nel midollo spinale e nel tronco dell'encefalo e proiettano direttamente ai muscoli scheletrici. Al contrario, i motoneuroni dei sistemi motori ortosimpatico e parasimpatico si trovano nei *gangli del sistema autonomo*, che sono disposti al di fuori del sistema nervoso centrale. I motoneuroni del sistema nervoso autonomo (detti anche *neuroni postgangliari*) vengono attivati da assoni di neuroni del sistema nervoso centrale (i *neuroni pregangliari*) i cui corpi cellulari, al pari di quelli dei motoneuroni somatici, si trovano nel midollo spinale o nel tronco dell'encefalo. Perciò, nel sistema motorio viscerale vi è una sinapsi (in un ganglio del sistema autonomo) interposta fra il neurone efferente del sistema nervoso centrale e l'organo bersaglio periferico (Figura 49.1).

I sistemi nervosi ortosimpatico e parasimpatico hanno componenti sensitive distinte che forniscono informazioni al sistema nervoso centrale e svolgono un importante ruolo nel controllo dei riflessi autonomi. Inoltre, alcune fibre sensitive che proiettano al midollo spinale inviano anche un ramo ai gangli del sistema autonomo e quindi formano un circuito riflesso che controlla alcune funzioni autonome viscerali.

L'innervazione dei tessuti bersaglio da parte dei nervi del sistema autonomo è del tutto diversa da quella che i nervi motori somatici forniscono ai muscoli scheletrici. A differenza dei muscoli scheletrici, che possiedono regioni postsinaptiche specializzate (le placche neuromuscolari; v. Capitolo 14), le cellule bersaglio delle fibre nervose autonome non possiedono siti postsinaptici specializzati. Al contrario, le terminazioni nervose presentano parecchi rigonfiamenti (*varicosità*) a livello dei quali si accumulano vescicole contenenti i neurotrasmettitori (v. Capitolo 15).

La trasmissione sinaptica avviene, di conseguenza, a livello di numerosi siti disposti lungo i rami terminali degli assoni dei nervi autonomi. Il neurotrasmettitore può diffondere fino a parecchie centinaia di nanometri prima di raggiungere i suoi bersagli. A differenza dei contatti punto a punto presenti nel sistema motorio somatico, i neuroni del sistema motorio autonomo esercitano un controllo più diffuso sui tessuti bersaglio, per cui un numero relativamente basso di fibre motorie che si ramificano estensivamente può regolare lo stato funzionale di grandi masse di tessuto muscolare liscio o ghiandolare.

Le vie ortosimpatiche inviano segnali efferenti dal midollo spinale toraco-lombare a gangli disposti lateralmente al midollo spinale

I neuroni simpatici pregangliari formano una colonna cellulare a livello del corno intermediolaterale del midollo spinale, che si estende dal primo segmento toracico ai segmenti lombari rostrali. Gli assoni di questi neuroni lasciano il midollo spinale attraverso le radici ventrali e decorrono inizialmente nei nervi spinali insieme agli assoni dei motoneuroni somatici. Successivamente, si separano da questi assoni e proiettano (formando piccoli fasci nervosi detti *rami comunicanti bianchi*) ai gangli della *catena simpatica*, che sono disposti ai lati del midollo spinale (Figura 49.2).

Gli assoni dei neuroni pregangliari fuoriescono dal midollo spinale dal livello in cui si trova il loro corpo cellulare, ma possono innervare gangli ortosimpatici disposti sia più rostralmente che più caudalmente decorrendo nel tronco simpatico che connette i gangli fra di loro (Figura 49.2). La maggior parte degli assoni pregangliari sono fibre mieliniche di piccolo diametro che conducono a velocità relativamente bassa. Ogni fibra pregangliare stabilisce sinapsi con numerosi neuroni postgangliari di gangli diversi. Complessivamente il rapporto fra fibre pregangliari e fibre postgangliari del sistema nervoso ortosimpatico è di circa 1:10. Grazie a questa divergenza, è possibile coordinare l'attività dei neuroni ortosimpatici di parecchi livelli spinali.

Gli assoni dei neuroni postgangliari sono in gran parte amielinici e fuoriescono dai gangli formando i *rami comunicanti grigi*. Le cellule postgangliari che innervano strutture del capo sono situate nel ganglio cervicale superiore, che costituisce l'estremità rostrale della catena simpatica. Gli assoni di queste cellule, per raggiungere i loro bersagli nel capo, decorrono lungo i rami delle arterie carotidi. Le fibre postgangliari che innervano le altre parti del corpo raggiungono i loro bersagli decorrendo nei nervi spinali; in media, in un nervo spinale circa l'8% delle fibre sono assoni ortosimpatici postgangliari. Alcuni neuroni dei gangli cervicali e toracici superiori inner-

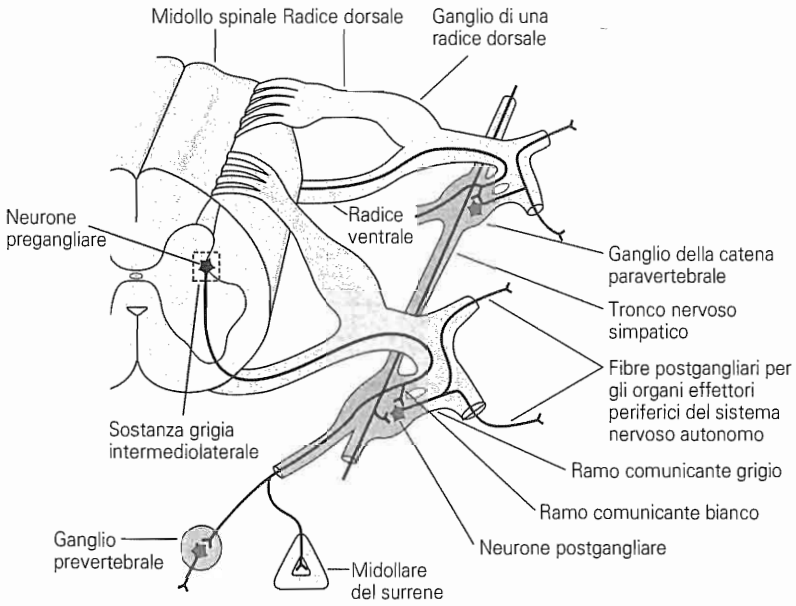


Figura 49.2 Organizzazione anatomica degli assoni simpatici preganglionari e postgangliari. (Modificata, da Loewy e Spyer, 1990.)

vano i vasi sanguigni del cranio, le ghiandole sudoripare ed i follicoli piliferi, altri neuroni innervano ghiandole ed organi viscerali del capo e del torace, quali le ghiandole lacrimali e salivari, il cuore, i polmoni ed i vasi sanguigni. I neuroni dei gangli paravertebrali toracici inferiori e lombari innervano i vasi sanguigni periferici, le ghiandole sudoripare e i muscoli lisci piloerettori (Figura 49.3).

Alcune fibre preganglionari oltrepassano i gangli ortosimpatici ed i rami dei nervi splancnici e contraggono sinapsi con neuroni dei *gangli prevertebrali*, che comprendono il ganglio celiaco ed i gangli mesenterici superiore ed inferiore (Figura 49.3). I neuroni di questi gangli innervano l'apparato gastrointestinale e gli organi gastrointestinali accessori, quali il pancreas ed il fegato, nonché il rene, la vescica e gli organi genitali. Un altro gruppo di assoni preganglionari decorre nel nervo splancnico toracico, raggiunge l'addome ed innerva la midollare del surrene, che è una ghiandola endocrina che secerne adrenalina e noradrenalina nel circolo sanguigno. Le cellule della midollare del surrene sono, sia per quanto riguarda il loro sviluppo che le loro funzioni, strettamente correlate con i neuroni ortosimpatici postgangliari.

Le vie parasimpatiche inviano segnali efferenti dai nuclei del tronco dell'encefalo e dal midollo spinale sacrale a gangli periferici situati in vari organi

Le cellule preganglionari centrali del sistema nervoso parasimpatico sono localizzate in parecchi nuclei del tronco dell'encefalo e nei segmenti S2-S4 del midollo spinale sacrale (Figura 49.3). Gli assoni di queste cellule sono piuttosto lunghi perché i gangli parasimpatici sono situati in prossimità o all'interno degli organi viscerali bersaglio. Al contrario, i gangli ortosimpatici si trovano ad una certa distanza dai loro bersagli.

Nel tronco dell'encefalo i neuroni preganglionari parasimpatici sono situati nel nucleo di Edinger-Westphal (che è in rapporto con il III nervo cranico), nei nuclei salivatori superiore ed inferiore (che sono in rapporto rispettivamente con il VII ed il IX nervo cranico) e nei nuclei dorsale del vago ed ambiguo (che sono in rapporto entrambi con il X nervo cranico). Gli assoni dei neuroni preganglionari che lasciano il tronco dell'encefalo attraverso il III, VII e IX nervo cranico proiettano ai neuroni postgangliari dei gangli ciliare, pterigopalatino, sottomascellare ed otico (Figura 49.3). Le fibre preganglionari parasimpatiche del nucleo dorsale del vago proiettano, attraverso il X nervo cranico, ai neuroni postgangliari disposti negli organi bersaglio del torace e dell'addome: stomaco, fegato, cistifellea, pancreas e tratto superiore dell'intestino (Figura 49.3). I neuroni della regione ventrolaterale del nucleo ambiguo costituiscono la principale afferenza ai gangli cardiaci, che innervano il cuore, l'esofago e le vie respiratorie.

Nel midollo spinale sacrale i neuroni preganglionari parasimpatici sono localizzati a livello della colonna intermediolaterale. Gli assoni di questi neuroni lasciano il midollo spinale attraverso le radici ventrali e raggiungono, decorrendo nel nervo pelvico, i neuroni postgangliari parasimpatici del plesso gangliare pelvico. I neuroni del plesso pelvico innervano il colon discendente, la vescica e i genitali esterni (Figura 49.3).

Il sistema nervoso ortosimpatico innerva diffusamente tessuti di tutto il corpo, mentre la distribuzione dell'innervazione parasimpatica è più circoscritta. Nel sistema parasimpatico vi è anche un minor grado di divergenza, con un rapporto medio fra fibre preganglionari e postgangliari di circa 1:3; in alcuni tessuti questo rapporto può essere vicino all'unità.

Il sistema nervoso enterico è in larga misura autonomo

Il sistema nervoso enterico controlla il tratto gastrointestinale, il pancreas e la cistifellea. Oltre ai motoneuroni,

 ISBN 88-408-1256-3

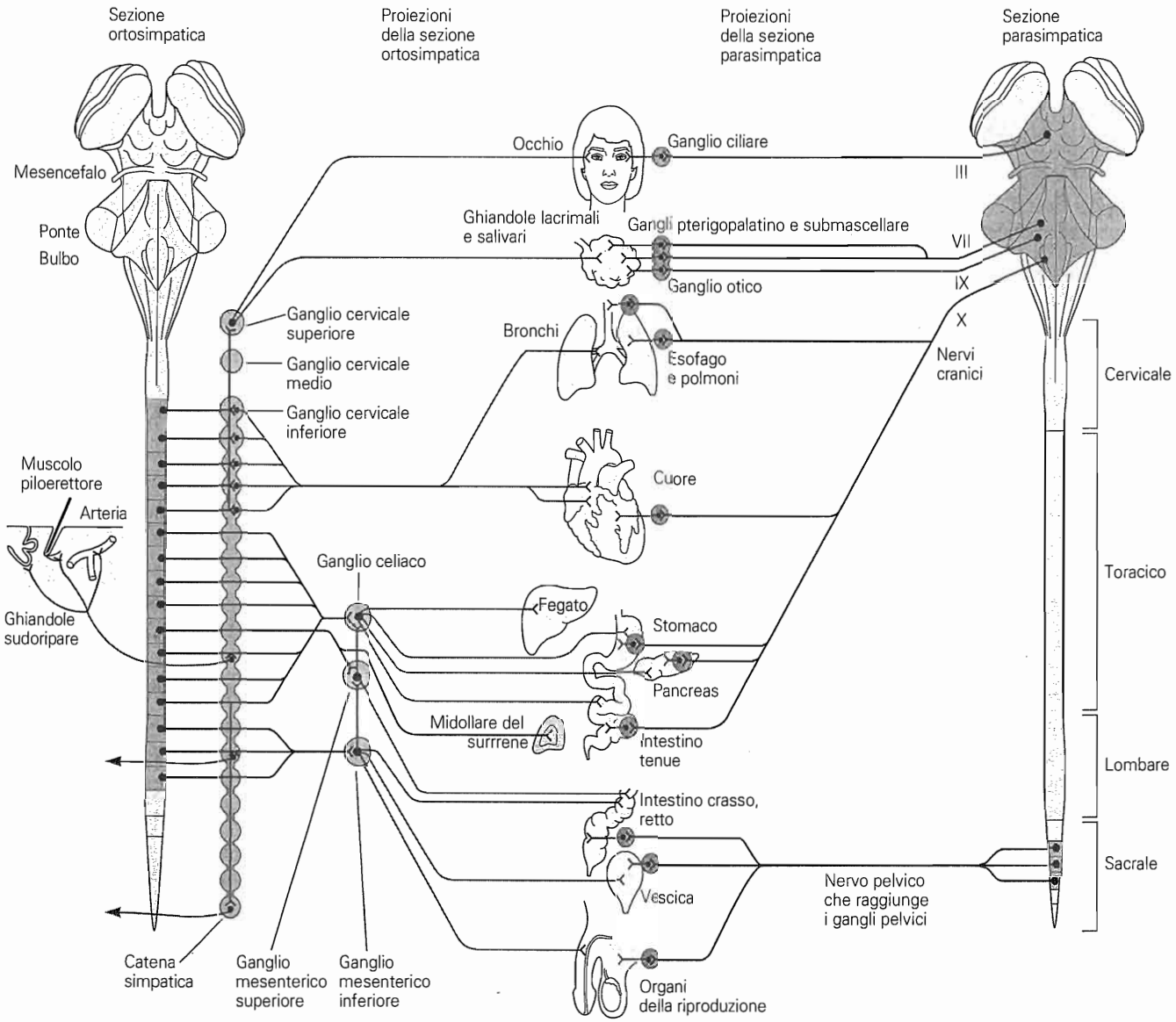


Figura 49.3 Sezione ortosimpatica e parasimpatica del sistema nervoso autonomo. I neuroni prangliari ortosimpatici sono situati nei gangli della catena simpatica che si trova lateralmente al midollo spinale e si estende dal primo segmento toracico ai primi segmenti lombari del midollo spinale. I neuroni prangliari parasimpatici si trovano a livello del tronco dell'encefalo e dei segmenti spinali S2-S4. Nella figura sono stati riportati i principali organi bersaglio controllati dal sistema nervoso autonomo.

contiene anche neuroni sensitivi locali ed interneuroni e risponde alle variazioni della tensione delle pareti dell'intestino e alle variazioni dell'ambiente chimico intestinale. I motoneuroni enterici controllano la muscolatura liscia dell'intestino, dei vasi sanguigni locali e l'attività secretoria della mucosa. Nell'Uomo il sistema nervoso enterico è costituito da 80-100 milioni di neuroni, cioè da un numero di neuroni approssimativamente uguale a quello del midollo spinale.

Per tutta l'estensione del tratto gastrointestinale si trovano due importanti plessi, costituiti da corpi cellulari e fibre (Figura 49.4): il *plesso mienterico (di Auerbach)*, disposto fra lo strato muscolare liscio longitudinale, all'esterno, e quello circolare, all'interno, ed il *plesso sottomucoso (di Meissner)*, disposto fra lo strato muscolare e la mucosa. In generale, il plesso sottomucoso prende parte al controllo delle funzioni secretorie dell'intestino, mentre il plesso mioenterico controlla la muscolatura intestinale. I due plessi sono interconnessi fra di loro e contengono motoneuroni, che innervano sia fibre muscolari lisce che cellule ghiandolari della mucosa, nonché neuroni sensitivi che rispondono allo stiramento, alla tonicità del liquido extracellulare e a particolari segnali chimici.

Il sistema nervoso enterico è relativamente indipendente dal sistema nervoso centrale. Anche se riceve sia fibre ortosimpatiche che parasimpatiche, queste fibre sono relativamente poco numerose rispetto all'elevato numero di neuroni enterici. Fibre prangliari parasimpatiche proiettano ai gangli enterici dello stomaco, del colon e del retto attraverso il vago ed i nervi splancnici. Le fibre ortosimpatiche si originano principalmente dai gangli paravertebrali, anche se alcune di esse prendono origine dai gangli prevertebrali, e proiettano principalmente ai plessi mioenterico e sottomucoso.

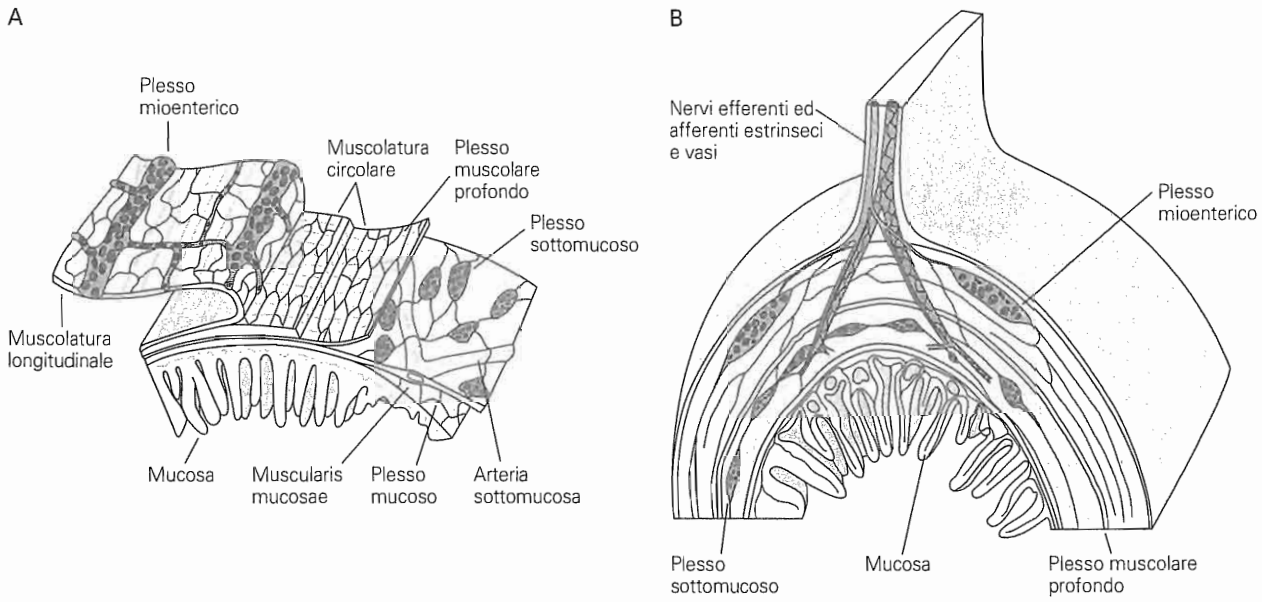


Figura 49.4 I plessi mucoso, sottomucoso e mioenterico sono disposti fra gli strati della parete intestinale, com'è illustrato in una ricostruzione tridimensionale di un tratto di intestino (A) e in una sezione trasversa dell'intestino (B). (Modificata, da Furness e Costa, 1980.)

L'interruzione delle connessioni con il sistema nervoso centrale provoca modesti deficit funzionali, o non ne provoca affatto, a livello dell'intestino tenue e crasso; l'esofago e lo stomaco sembrano invece dipendere in misura maggiore dall'innervazione ortosimpatica e parasimpatica per lo svolgimento delle loro funzioni. L'innervazione di parti del sistema gastrointestinale ad opera dei sistemi ortosimpatico e parasimpatico può costituire una via attraverso la quale le altre sezioni del sistema nervoso autonomo possono sovrapporsi al controllo nervoso locale delle funzioni intestinali.

I segnali afferenti evocano numerosi riflessi viscerali

Per mantenere l'omeostasi il sistema nervoso autonomo risponde a diversi tipi di segnali sensitivi. Alcuni di questi segnali sono somatosensitivi. Per esempio, uno stimolo nocivo attiva i neuroni ortosimpatici che causano vasocostrizione locale (che è necessaria per ridurre le perdite ematiche in caso di ferite cutanee). Allo stesso tempo, questo stimolo attiva afferenze nocicettive che decorrono nel tratto spinotalamico ed inviano collaterali assonali a un'area della regione ventrolaterale della parte rostrale del bulbo che è implicata nella coordinazione dell'attività riflessa. Queste afferenze producono un'attivazione ortosimpatica diffusa che determina aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca per assicurare un'adeguata pressione di perfusione e preparare l'individuo ad una eventuale efficace azione di difesa.

Per il mantenimento dell'omeostasi il cervello deve poter disporre anche di informazioni sulle condizioni interne delle altre parti del corpo. La maggior parte delle informazioni provenienti dalle cavità toracica ed addominale raggiungono il cervello attraverso il nervo vago. Il nervo glossofaringeo trasmette informazioni sensitive viscerali provenienti dal capo e dal collo. Entrambi questi nervi ed il nervo facciale trasmettono informazioni sensitive viscerali speciali di natura gustativa (il gusto è una forma di sensibilità viscerale mediata da stimoli chimici) provenienti dalla cavità orale. Tutte queste afferenze sensitive viscerali stabiliscono sinapsi, in modo topograficamente organizzato, a livello del *nucleo del tratto solitario*. Le afferenze gustative terminano più anteriormente, quelle gastrointestinali a livello della parte intermedia del nucleo, quelle cardiovascolari nella parte caudomediale e, infine, quelle respiratorie nella parte caudolaterale.

Il nucleo del tratto solitario distribuisce le informazioni sensitive viscerali al cervello attraverso tre vie principali. Alcuni neuroni di questo nucleo innervano direttamente neuroni pregangliari del bulbo e del midollo spinale e provocano direttamente riflessi autonomi. Per esempio, proiezioni dirette dal nucleo del tratto solitario raggiungono i motoneuroni vagali che controllano la motilità esofagea e gastrica e sono implicati nel processo di ingestione del cibo. Altre proiezioni provenienti dal nucleo del tratto solitario e dirette al midollo spinale sono implicate nelle risposte respiratorie riflesse all'inflazione dei polmoni.

Altri neuroni di questo nucleo proiettano alla formazione reticolare bulbare laterale, a livello della quale attivano popolazioni di neuroni premotori che sono implicati nell'organizzazione di riflessi autonomi complessi. Per esempio, gruppi di neuroni della regione ventrolaterale della parte rostrale del bulbo controllano la pressione arteriosa regolando sia il flusso ematico dei diversi letti vascolari che il tono vagale del cuore, attraverso il quale viene modulata la frequenza cardiaca. Altri gruppi di neuroni controllano risposte complesse quali il vomito ed il *ritmo respiratorio* (che è una risposta motoria somatica con

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 49.1

Isolamento del primo messaggero chimico

L'esistenza di messaggeri chimici è stata ipotizzata per la prima volta da John Langley, Henry Dale e dai loro allievi sulla base di ricerche farmacologiche eseguite all'inizio del secolo scorso. Tuttavia, la dimostrazione che una sostanza può agire da neurotrasmettitore fu data da Otto Loewi solo nel 1920 mediante un semplice ma cruciale esperimento sull'innervazione del sistema nervoso autonomo eseguito su due cuori isolati e pulsanti di Rana. A questo proposito, Loewi aveva annotato:

La notte prima della domenica di Pasqua di quell'anno mi svegliai, accesi la luce e buttai giù qualche appunto su un semplice pezzo di carta. Poi mi riaddormentai. Alle sei del mattino mi ricordai che nella notte avevo scritto qualcosa di importante, ma non fui in grado di decifrare gli appunti. La notte successiva, alle tre, mi ricordai ciò che avevo annotato. Si trattava dello schema di un esperimento da eseguire per accertare se l'ipotesi sulla trasmissione chimica che avevo avanzato diciassette anni prima era corretta. Mi alzai immediatamente, andai in laboratorio ed eseguii un semplice esperimento sul cuore di Rana conformemente allo schema che avevo elaborato la notte precedente. Debbo descrivere brevemente questo esperimento perché i risultati che ottenni hanno costituito la base della teoria della trasmissione chimica dell'impulso nervoso.

Isolai due cuori di Rana, il primo con i suoi nervi ed il secondo denervato. Attaccai ogni cuore ad una cannula di Straub riempita con soluzione di Ringer. Stimolai per alcuni minuti il vago del primo cuore e poi trasferii la soluzione di Ringer del primo cuore nel secondo. La frequenza del secondo cuore diminuì come se fosse stato stimolato il vago. Analogamente, quando stimolai il nervo acceleratore e poi trasferii la soluzione di Ringer al secondo cuore, questo prese a battere a frequenza più elevata. Questi risultati hanno dimostrato in maniera inequivocabile che i nervi non influenzano il cuore direttamente, ma liberano, a livello delle loro terminazioni, particolari sostanze chimiche che, a loro volta, provocano le ben note modificazioni dell'attività cardiaca che si ottengono stimolandone i nervi.

Loewi denominò questa sostanza *Vagusstoff* (sostanza vagale). Dopo breve tempo la *Vagusstoff* di Loewi fu identificata chimicamente e risultò essere l'acetilcolina.

un'importante componente autonoma e che dipende in misura considerevole da informazioni sensitive viscerali).

La terza proiezione principale del nucleo del tratto solitario fornisce informazioni sensitive viscerali ad una rete di gruppi di cellule che si estende dal ponte e dal mesencefalo fino all'ipotalamo, all'amigdala ed alla corteccia cerebrale. Questa rete di neuroni coordina le risposte autonome e le integra nei comportamenti dell'individuo nel corso della loro esecuzione. Queste risposte più complesse verranno analizzate dettagliatamente dopo aver esaminato i riflessi autonomi più elementari.

I riflessi mediati dal sistema nervoso autonomo generano risposte viscerali che possono essere sia rapide che lente

Gli interventi più comuni del sistema nervoso autonomo riguardano il controllo di diversi riflessi viscerali ed oculari. Alcuni di questi riflessi sono relativamente rapidi, per esempio la regolazione del diametro pupillare in risposta alla stimolazione fotica. Altri, quali la secrezione ghiandolare o le risposte dell'apparato gastrointestinale all'assunzione di cibo, sono lente. Alcune funzioni organiche sono sotto il controllo sia del sistema motorio autonomo che di quello somatico.

Riflessi oculari

Il sistema nervoso autonomo controlla due movimenti intrinseci dell'occhio: l'apertura delle pupille e il movimento di messa a fuoco del cristallino. Il diametro pupillare regola la quantità di luce che raggiunge la retina. Fibre ortosimpatiche provenienti dal ganglio cervicale superiore innervano la muscolatura dell'iride che dilata la pupilla, mentre fibre parasimpatiche innervano le fibre muscolari circolari che costringono la pupilla. In condizioni normali il controllo parasimpatico e quello ortosimpatico sono in equilibrio, in modo tale da far assumere alla pupilla un diametro adeguato, anche se il controllo fine del diametro pupillare è in larga misura di natura parasimpatica. In condizioni di eccitamento o di allarme questo equilibrio si modifica e si verifica un'inibizione della costrizione pupillare ed un aumento del tono del muscolo dilatatore dell'iride. La messa a fuoco del cristallino è regolata quasi interamente dall'azione del parasimpatico sul muscolo ciliare, mentre il muscolo di Muller, che retrae le palpebre, è sotto controllo ortosimpatico.

Riflessi cardiovascolari

La pressione arteriosa dipende dalla frequenza della gittata sistolica e dalla resistenza opposta dai vasi al flusso ematico. Il sistema ortosimpatico aumenta la frequenza cardiaca e la forza della contrazione del cuore, mentre il parasimpatico diminuisce la frequenza cardiaca. La stimolazione dell'ortosimpatico aumenta la pressione arteriosa attraverso l'aumento della gittata cardiaca e delle resistenze periferiche (mediante costrizione arteriolare). La stimolazione del parasimpatico ha modesti effetti sulle resistenze periferiche, anche se provoca la dilatazione di alcuni vasi, come avviene quando si arrossisce. La va-

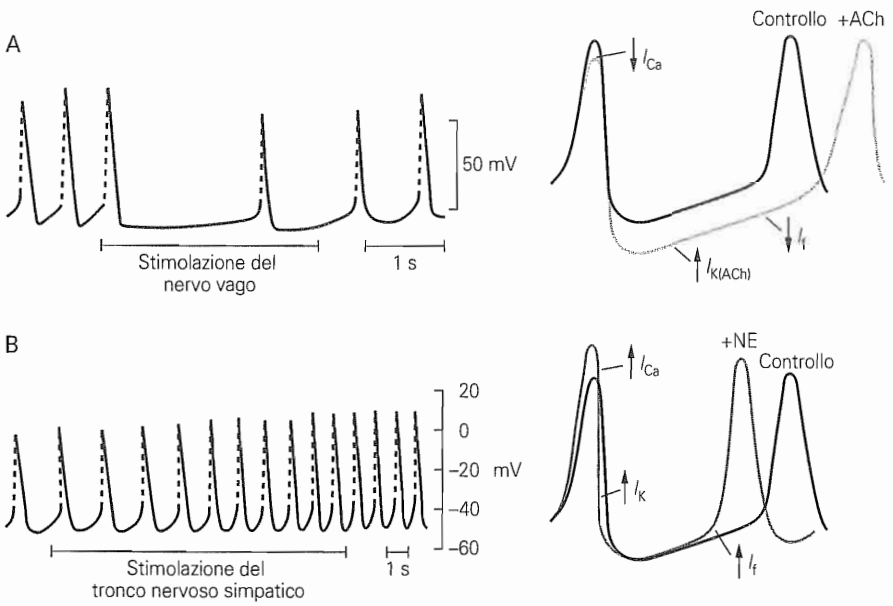


Figura 49.5 L'acetilcolina (ACh) e la noradrenalina (NE), agendo sulle stesse cellule, modificano in modo diverso la scarica dei cardiociti del nodo senoatriale.
A. La stimolazione delle fibre vagali colinergiche diminuisce la frequenza cardiaca e l'ampiezza del potenziale d'azione della cellula bersaglio. (Modificata, da Toda e West, 1967.)
B. La stimolazione delle fibre simpatiche noradrenergiche del seno venoso di Rana aumenta la frequenza di scarica della cellula cardiaca. (Modificata, da Hutter e Trautwein, 1956.)

sodilatazione indotta dal parasimpatico può essere mediata da messaggeri chimici non convenzionali, quale l'ossido nitrico. In condizioni di riposo, quasi tutte le arteriole sistemiche sono costrette ad opera di segnali ortosimpatici tonici e mantengono un diametro che è circa la metà del loro diametro massimo. La diminuzione dei segnali efferenti ortosimpatici provoca vasodilatazione, mentre il loro aumento incrementa ulteriormente la vasocostrizione. Se l'ortosimpatico non avesse un'attività tonica, il suo tono potrebbe solo aumentare ed esso potrebbe controllare solo la vasocostrizione.

Il tono ortosimpatico vasocostrittore è prodotto dalla scarica continua di neuroni, in larga misura adrenergici, della regione ventrolaterale rostrale del bulbo, che proiettano ai neuroni pregangliari ortosimpatici vasocostrittori. L'attivazione dei recettori sensibili agli stimoli pressori (*barocettori*) dell'arco dell'aorta e del seno carotideo segnala l'aumento della pressione arteriosa al nucleo del tratto solitario. I neuroni di questo nucleo eccitano interneuroni della regione ventrolaterale caudale del bulbo, che, a loro volta, inibiscono i neuroni vasomotori tonicamente attivi ed eccitano i neuroni cardiomotori del vago. La risposta che ne deriva, o *riflesso barocettivo*, determina una diminuzione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca.

Le azioni della noradrenalina e dell'acetilcolina (ACh) sul cuore costituiscono ottimi esempi per descrivere in modo dettagliato i meccanismi utilizzati dai sistemi cellulari regolatori complessi implicati nei controlli esercitati dal sistema nervoso autonomo. La noradrenalina agisce sul muscolo cardiaco stimolandone la frequenza e la forza di contrazione. Questo neurotrasmettitore aumenta la forza di contrazione agendo su recettori β-adrenergici che attivano il sistema di secondo messaggero dell'adenosin-monofosfato ciclico (AMPc), che a sua volta aumenta la corrente di lunga durata che fluisce attraverso i canali Ca^{2+} (di tipo L) del muscolo (Capitolo 14). L'attivazione dei recettori β-adrenergici produce anche la diminuzione della soglia di scarica delle cellule pacemaker del nodo senoatriale e quindi provoca aumento della frequenza cardiaca. Questi effetti della noradrenalina sono potenziati dall'adrenalina messa in circolo dalla midollare del surrene.

L'ACh viene liberata dalle terminazioni nervose parasimpatiche, come dimostrò per primo Otto Loewi nel suo classico esperimento in cui documentò l'esistenza dei neurotrasmettitori chimici (Scheda 49.1). L'ACh diminuisce la frequenza cardiaca agendo sui recettori muscarinici dei cardiociti dei nodi senoatriale ed atrioventricolare, che aumentano la conduttanza di riposo dei K^+ di queste cellule. L'aumento della conduttanza dei K^+ provoca l'iperpolarizzazione delle cellule del nodo senoatriale e diminuisce la velocità di conduzione nel nodo atrioventricolare. L'iperpolarizzazione delle cellule del nodo senoatriale avviene per il tramite dell'azione diretta di una proteina G attivata dal recettore muscarinico. Inoltre, l'ACh diminuisce la frequenza cardiaca aumentando la soglia di scarica delle cellule pacemaker con un meccanismo opposto a quello della noradrenalina (Figura 49.5). L'ACh riduce anche la forza di contrazione diminuendo la concentrazione intracellulare di AMPc e quindi riducendo anche la corrente Ca^{2+} di tipo L.

Riflessi ghiandolari

Le ghiandole nasali, lacrimali e molte ghiandole gastrointestinali vengono attivate efficacemente dalle fibre parasimpatiche. Le ghiandole enteriche maggiormente stimolate dal sistema parasimpatico sono quelle annesse alla parte superiore del canale alimentare, in particolar modo quelle della bocca e dello stomaco. La secrezione delle ghiandole delle parti distali del canale alimentare è sotto il controllo prevalente del sistema nervoso enterico. Le ghiandole salivari rispondono, producendo saliva, sia alla stimolazione parasimpatica che a quella ortosimpati-

 ISBN 88-408-1256-3

ca. La stimolazione ortosimpatica produce una secrezione viscosa ad elevato contenuto di amilasi, mentre quella parasimpatica produce una secrezione salivare più abbondante e con maggior contenuto di acqua.

L'attività ortosimpatica riduce generalmente la secrezione ghiandolare perché provoca vasocostrizione, mentre la stimolazione parasimpatica aumenta il flusso ematico locale e quindi incrementa la secrezione. Le ghiandole sudoripare fanno eccezione a questa regola, in quanto la stimolazione ortosimpatica aumenta la sudorazione. Tuttavia, la maggior parte di queste fibre ortosimpatiche sono colinergiche e non noradrenergiche, anche se nell'Uomo la maggior parte delle fibre che innervano le ghiandole sudoripare sono sotto controllo (α)-adrenergico.

Riflessi gastrointestinali

Le funzioni dell'apparato gastrointestinale sono controllate da numerosi riflessi del sistema nervoso autonomo. Alcuni di questi riflessi sono mediati da segnali provenienti dal sistema parasimpatico e ortosimpatico (per es., il controllo della secrezione di succo gastrico da parte dello stomaco), mentre altri sono in larga misura controllati localmente dal sistema nervoso enterico. Per esempio, la *peristalsi* intestinale, che è quell'onda di contrazione muscolare che si propaga lungo l'intestino e promuove la progressione del contenuto intestinale verso l'ano, è controllata dal sistema nervoso enterico.

Quando il cibo entra nell'intestino, distende la parete intestinale e di conseguenza stira i neuroni sensitivi presenti nella parete. Quando sono sufficientemente stirati, questi neuroni attivano interneuroni e motoneuroni del plesso mioenterico che assicurano la progressione del cibo. La peristalsi comincia con l'attivazione di motoneuroni eccitatori i cui assoni proiettano in senso orale e provocano la contrazione delle fibre muscolari circolari dell'estremità prossimale del tratto intestinale disteso. Contemporaneamente, l'attivazione riflessa di motoneuroni inibitori, i cui assoni proiettano in direzione anale, provoca il rilasciamento delle fibre muscolari circolari dell'estremità distale del tratto intestinale disteso. Le onde di contrazione e di rilasciamento della parete intestinale fanno progredire il contenuto intestinale. Durante la peristalsi le fibre parasimpatiche eccitano i neuroni enterici per il tramite di recettori nicotinici e fanno contrarre fibre muscolari lisce attivando recettori muscarinici. Si ritiene che il rilasciamento della muscolatura liscia durante la peristalsi sia mediato dall'ossido nitrico.

Riflessi urogenitali

Il controllo dello svuotamento della vescica è un tipo di controllo particolare in quanto sono coinvolti sia riflessi autonomi involontari che meccanismi di controllo volontario. I segnali eccitatori che raggiungono la parete della vescica facendola contrarre e causandone di conseguenza lo svuotamento sono di natura parasimpatica. L'attivazione dei neuroni postgangliari parasimpatici del plesso gangliare pelvico, situato in vicinanza della vescica e all'interno della sua parete, fa contrarre la muscolatura liscia della vescica. Questi neuroni sono silenti quando la vescica comincia a riempirsi, ma vengono attivati per via riflessa da afferenze viscerali quando la vescica è distesa.

Il sistema nervoso ortosimpatico provoca il rilasciamento della muscolatura liscia della vescica. Gli assoni dei neuroni ortosimpatici pregangliari proiettano dal midollo spinale toracico e da quello lombare superiore al ganglio mesenterico inferiore. Le fibre postgangliari che si originano da questo ganglio raggiungono la vescica decorrendo nel nervo ipogastrico. Quando il sistema nervoso ortosimpatico viene attivato da scariche a bassa frequenza delle afferenze sensitive che rispondono alla distensione della parete della vescica, i neuroni parasimpatici del ganglio pelvico vengono inibiti e quindi si ha il rilasciamento della muscolatura liscia della parete della vescica e l'eccitamento della muscolatura dello sfintere interno. Perciò, durante il riempimento della vescica il sistema ortosimpatico promuove direttamente il rilasciamento della parete della vescica e contestualmente mantiene chiuso lo sfintere interno.

Motoneuroni somatici del corno ventrale del midollo spinale sacrale innervano le fibre muscolari striate dello sfintere esterno dell'uretra e lo fanno contrarre. Questi motoneuroni vengono attivati da afferenze viscerali che sono stimolate quando la vescica è parzialmente piena. Quando la vescica si è riempita, afferenze sensitive spinali ritrasmettono tale informazione ad una regione del ponte che coordina la minzione. Quest'area del ponte, detta a volte *nucleo di Barrington* in onore del neurofisiologo inglese che per primo l'ha descritta, riceve anche importanti proiezioni discendenti dal proencefalo, che trasmettono segnali comportamentali inerenti lo svuotamento della vescica. Fibre discendenti provenienti dal nucleo di Barrington coordinano l'inibizione dei sistemi simpatico e somatico e la loro attività determina il rilasciamento di entrambi gli sfinteri. L'inizio del flusso urinario attraverso l'uretra provoca la contrazione riflessa della vescica, che è sotto controllo parasimpatico.

Nei pazienti con lesioni del midollo spinale a livello cervicale o toracico il controllo riflesso spinale della minzione rimane invariato, ma vengono interrotte le connessioni con il ponte e, di conseguenza, viene perso il controllo volontario. In questi pazienti, la minzione avviene mediante un meccanismo riflesso spinale scatenato dall'eccessivo riempimento della vescica ed è incompleta. Di conseguenza, si osservano frequentemente infezioni delle vie urinarie e può diventane necessario svuotare la vescica meccanicamente mediante un catetere.

I riflessi sessuali hanno un'organizzazione simile a quella dei riflessi che controllano la vescica. Il tessuto erettile è controllato in larga misura dal sistema nervoso parasimpatico, attraverso neuroni che utilizzano come principale neurotrasmettitore l'ossido nitrico. Anche la

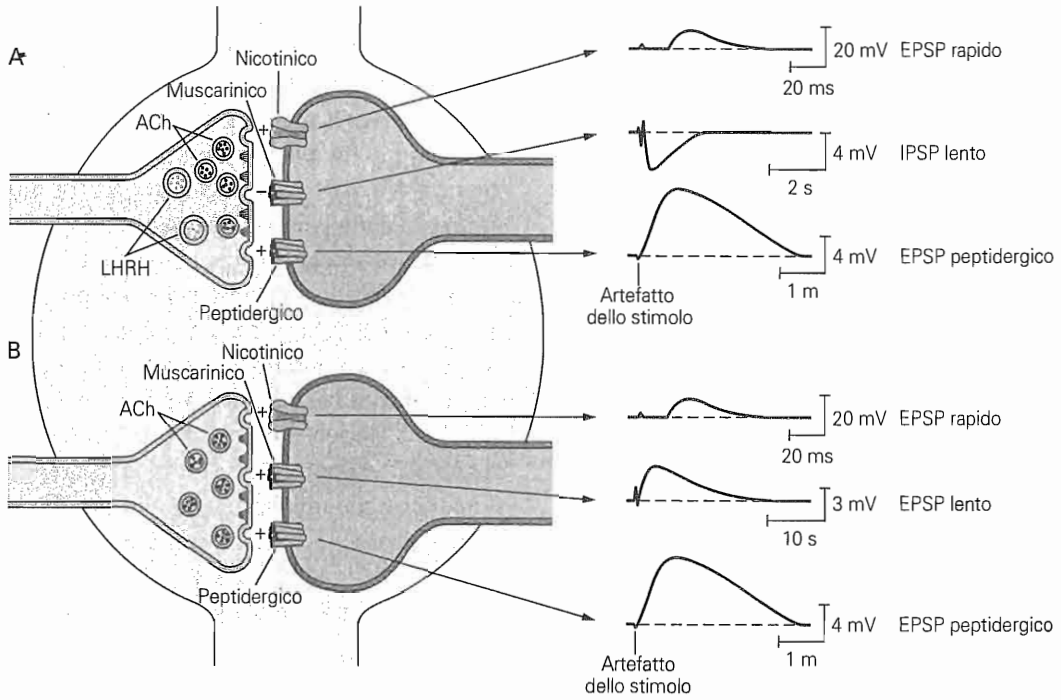


Figura 49.6 Sia l'acetilcolina (ACh) che il peptide simile all'ormone liberante l'ormone luteinizzante (LHRH) vengono liberati dalle cellule presinaptiche a livello delle sinapsi dei gangli della catena simpatica della Rana Toro. Questi due neurotrasmettitori producono tipi diversi di potenziali postsinaptici nei neuroni postgangliari perché agiscono su recettori diversi. (Modificata, da Jan e Jan, 1983.)
A. In un tipo di neurone postgangliare un singolo stimolo presinaptico evoca un potenziale postsinaptico eccitatorio rapido (EPSP rapido) agendo su un recettore nicotinico per l'ACh. La stimolazione ripetitiva evoca invece un potenziale postsinaptico inibitorio lento (IPSP lento), agendo su un recettore muscarinico per l'ACh, ed un EPSP lento, agendo su un recettore peptidergico. B. In un'altra classe di neuroni postgangliari un singolo stimolo presinaptico evoca anch'esso un EPSP rapido attivando un recettore nicotinico per l'ACh, mentre la stimolazione ripetitiva genera un EPSP lento attivando un recettore muscarinico per l'ACh. Questa classe di neuroni evoca anche l'EPSP peptidergico lento, ma solo in risposta alla stimolazione delle fibre pregangliari riportate in A. Il peptide diffonde dalle terminazioni fino a recettori situati lontano.

secrezione ghiandolare è mediata dal parasimpatico. Nei maschi l'eiaculazione è controllata dal sistema ortosimpatico, che controlla le vescicole seminali ed i vasi deferenti; vi è anche un coinvolgimento dei muscoli striati del pavimento pelvico. I segnali sovraspinali svolgono un importante ruolo funzionale nella coordinazione della risposta sessuale, anche se alcuni riflessi sessuali semplici possono essere evocati anche dopo sezione spinale completa (per es., l'erezione del pene può essere indotta da stimoli sensitivi locali).

I neuroni del sistema nervoso autonomo utilizzano diversi tipi di neurotrasmettitori

Le cellule gangliari del sistema nervoso autonomo ricevono ed integrano segnali provenienti sia dal sistema nervoso centrale (attraverso le terminazioni dei neuroni pregangliari) che dalla periferia (attraverso rami di fibre sensitive che terminano nei gangli). La maggior parte delle fibre sensitive sono amieliniche e liberano neuropeptidi, quali la sostanza P ed il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), a livello delle loro terminazioni in corrispondenza delle cellule gangliari. Le fibre pregangliari utilizzano come neurotrasmettitori principalmente l'ACh e la noradrenalina.

A livello gangliare la trasmissione sinaptica avviene attraverso potenziali sinaptici che possono essere sia rapidi che lenti

L'attività dei neuroni pregangliari induce nei neuroni postgangliari la comparsa di risposte sia di breve che di lunga durata. L'ACh liberata dalle terminazioni pregangliari evoca potenziali postsinaptici eccitatori rapidi (EPSP) mediati da recettori per l'ACh di tipo nicotinico. L'EPSP rapido spesso è sufficientemente ampio da generare un potenziale d'azione nel neurone postgangliare e perciò viene considerato come la principale via sinaptica per la trasmissione gangliare sia nel sistema ortosimpatico che in quello parasimpatico.

Nei neuroni postgangliari l'ACh genera anche EPSP e potenziali postsinaptici inibitori (IPSP) lenti. Questi potenziali lenti, che modulano l'eccitabilità dei neuroni postgangliari, sono stati studiati più estensivamente nei gangli ortosimpatici, ma sono presenti anche nei gangli parasimpatici. Gli EPSP e gli IPSP lenti sono mediati da recettori per l'ACh di tipo muscarinico (Figura 49.6). I potenziali eccitatori lenti sono prodotti dall'apertura di canali Na^+ e Ca^{2+} e dalla chiusura di canali K^+ di tipo M. I canali di tipo M sono normalmente aperti al potenziale di riposo, per cui la loro chiusura provoca la depolarizzazione della membrana (Capitolo 13). I potenziali inibitori

 ISBN 88-408-1256-3

lenti sono mediati dall'apertura di canali K^+, attraverso i quali gli ioni K^+ fuoriescono dalla cellula e ne determinano quindi l'iperpolarizzazione.

L'EPSP colinergico rapido raggiunge il picco entro 10-20 ms, mentre i potenziali sinaptici colinergici lenti impiegano fino a mezzo secondo per raggiungere la loro massima ampiezza e durano per un secondo o ancor più (Figura 49.6). Potenziali ancora più lenti, che possono durare fino ad un minuto, sono mediati da neuropeptidi, diverse varietà dei quali sono presenti a livello delle terminazioni dei neuroni pregangliari e delle fibre sensitive. L'azione di uno di questi peptidi è stata studiata in maniera approfondita ed ha consentito l'identificazione di importanti caratteristiche della trasmissione peptidergica.

In alcune terminazioni di fibre pregangliari dei gangli simpatici della Rana Toro l'ACh co-localizza con un peptide simile all'ormone liberante l'ormone luteinizzante (LHRH). La stimolazione ad alta frequenza delle fibre nervose pregangliari provoca la liberazione di questo peptide ed evoca un EPSP lento di lunga durata in tutti i neuroni postgangliari (Figura 49.6), compresi quelli non innervati direttamente dalle fibre peptidergiche. Per influenzare neuroni recettivi lontani il peptide deve diffondere a distanze considerevoli. Anche questo EPSP peptidergico lento, al pari del potenziale eccitatorio colinergico lento, è mediato dalla chiusura di canali di tipo M e dall'apertura di canali Na^+ e Ca^{2+}. Quando le afferenze pregangliari vengono attivate intensamente, il potenziale eccitatorio peptidergico modifica l'eccitabilità delle cellule gangliari per lunghi periodi di tempo. Non è stato ancora identificata nei mammiferi nessuna azione equivalente a quella esercitata negli anfibi dal peptide simile all'LHRH, anche se un neuropeptide come la sostanza P che viene liberato dalle terminazioni afferenti sensitive dei mammiferi evoca un simile EPSP lento di lunga durata.

La noradrenalina e l'acetilcolina sono i neurotrasmettitori più diffusi del sistema nervoso autonomo

La maggior parte dei neuroni postgangliari ortosimpatici libera noradrenalina, che agisce su diversi tipi di recettori adrenergici. Sono stati identificati fino ad ora cinque tipi principali di recettori adrenergici, che sono bersagli di parecchi farmaci che hanno importanti applicazioni in medicina (Tabella 49.1).

L'ATP e l'adenosina esercitano azioni extracellulari molto efficaci

In molti neuroni ortosimpatici postgangliari l'adenosintrifosfato (ATP) è un importante co-trasmettitore della noradrenalina. L'ATP controlla direttamente alcuni tipi di canali (recettori purinergici P_2), mediando alcune risposte rapide dei tessuti bersaglio (Tabella 49.1). La proporzione dell'ATP liberato con la noradrenalina varia in misura considerevole nelle diverse fibre ortosimpatiche. Essa è relativamente bassa nelle fibre nervose che innervano i vasi sanguigni della coda del Ratto e dell'orecchio del Coniglio, mentre la risposta delle arteriole della sottomucosa del Porcellino d'India alla stimolazione ortosimpatica è mediata esclusivamente dall'ATP.

Il nucleotide adenosina si forma dall'idrolisi dell'ATP e si lega a recettori purinergici P_1 sia pre- che postsinaptici (Tabella 49.1). Si ritiene che nella trasmissione del sistema nervoso autonomo essa svolga un ruolo modulatorio, soprattutto nel sistema ortosimpatico. Dopo intensa stimolazione l'adenosina può ridurre l'attività nervosa mediante l'attivazione di recettori delle terminazioni ortosimpatiche che inibiscono un'ulteriore liberazione di noradrenalina e ATP. L'adenosina esercita azioni inibitorie che si oppongono alle azioni eccitatorie della noradrenalina anche a livello della muscolatura cardiaca e di quella liscia.

I neuroni del sistema nervoso autonomo contengono un gran numero di neuropeptidi

Nei neuroni del sistema nervoso autonomo i neuropeptidi co-localizzano con la noradrenalina e l'ACh. I neuroni pregangliari colinergici del midollo spinale e del tronco dell'encefalo e le loro terminazioni nei gangli del sistema nervoso autonomo possono contenere encefaline, neurotensina, somatostatina o sostanza P. Anche i neuroni postgangliari noradrenergici possono esprimere diversi tipi di neuropeptidi. Il neuropeptide Y è presente nel 90% delle cellule e modula la trasmissione simpatica. Nei tessuti nei quali le terminazioni nervose sono lontane dai loro bersagli (oltre i 60 nm nell'arteria dell'orecchio del Coniglio) il neuropeptide Y potenzia sia la componente purinergica che quella adrenergica della risposta tessutale, agendo probabilmente con un meccanismo postsinaptico. Al contrario, nei tessuti con densa innervazione simpatica ed in quei tessuti dove il bersaglio è più vicino (20 nm, come si osserva nel canale deferente) il neuropeptide Y agisce a livello presinaptico inibendo la liberazione di ATP e noradrenalina, riducendone così la risposta. I peptidi galanina e dinorfina si trovano spesso insieme al neuropeptide Y nei neuroni simpatici, che possono contenere anche parecchi altri neuropeptidi. I neuroni simpatici postgangliari colinergici contengono comunemente CGRP e polipeptide intestinale vasoattivo (VIP) (Figura 49.7).

Nei neuroni postgangliari parasimpatici che esprimono VIP insieme ad ACh questo peptide può contribuire alla risposta del tessuto bersaglio per via dei suoi potenti effetti vasodilatatori. Per esempio, l'ACh stimola la secrezione delle ghiandole salivari mentre il VIP è responsabile dell'aumento locale del flusso ematico, che è importante per la risposta secretoria. Alcune delle complesse funzioni modulatorie mediate da neuropeptidi sono illustrate nella Figura 49.8.

Tabella 49.1 Farmacologia del sistema nervoso autonomo

Categoria dei recettori	Ruolo funzionale[1]	Farmaci che agiscono selettivamente sui recettori	Utilizzazione terapeutica
Noradrenalina			
α_1 adrenergico	Effetti contrattili della NA sulla muscolatura liscia, specialmente su quella dei vasi sanguigni, del sistema urogenitale e degli sfinteri	Prazosin (antagonista)	Ipertensione
α_2 adrenergico	Controllo presinaptico (inibitorio) della liberazione di NA, ATP e ACh dalle terminazioni nervose	Yohimbina (antagonista)	Eiaculazione tardiva
β_1 adrenergico	Effetti stimolanti della NA e dell'adrenalina presente in circolo sul cuore	Atenololo (antagonista)	Ipertensione
β_2 adrenergico	Effetti rilassanti della NA sulla muscolatura liscia del tratto gastrointestinale, del sistema urogenitale e delle vie aeree	Salbutamolo (agonista)	Broncodilatatore per l'asma
β_3 adrenergico	Stimola la liberazione di acidi grassi liberi dal tessuto adiposo	Nessuno	Potenzialmente per la terapia dell'obesità
Acetilcolina			
Colinergico-nicotinico (tipo gangliare)	Eccitazione rapida dei neuroni postgangliari dei gangli del sistema nervoso autonomo	Esametonio (antagonista)	Ipertensione (in passato)
Colinergico-muscarinico M_1	Inibisce la liberazione di ACh e di NA dalle terminazioni nervose del sistema nervoso autonomo	Pirenzepina (antagonista)	Anti-ulcera
Colinergico-muscarinico M_2	Effetti dell'ACh sul cuore e sulla muscolatura liscia	Atropina (antagonista non selettivo)	Midriatico
Colinergico-muscarinico M_3	Secrezione indotta dall'ACh dai tessuti ghiandolari (per es., dalle ghiandole salivari)	Atropina (antagonista non selettivo)	Riduzione dell'emissione di saliva nei pazienti parkinsoniani
Altri			
Purinergico P_1 (quattro sottotipi)	Effetti modulatori dell'adenosina sui tessuti che fungono da effettori del sistema nervoso autonomo	Teofillina (antagonista)	Broncodilatatore
Purinergico P_2 (due sottotipi)	Risposte rapide e lente della muscolatura liscia all'ATP	Pochi farmaci; il suramin è antagonista del sottotipo P_{2y}	Nessuna
Ossido nitrico (NO)	Effetti rilassanti sulla muscolatura liscia, specialmente quella dei vasi sanguigni	Gliceril trinitrato e nitroprusside (producono NO)	Vasodilatatori coronarici nei casi di angina

1. ACh = acetilcolina; ATP = adenosin-trifosfato; NA = noradrenalina.

Le funzioni del sistema nervoso autonomo sono coordinate da una rete di neuroni del sistema nervoso centrale

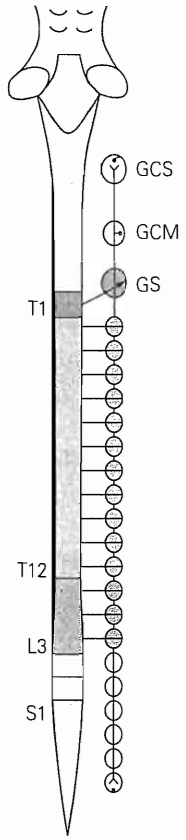
Le diverse funzioni del sistema nervoso autonomo debbono essere coordinate fra di loro e con le esigenze comportamentali dell'individuo. Questa coordinazione viene assicurata da un gruppo di strutture del tronco dell'encefalo e del proencefalo, riccamente interconnesse fra di loro, che formano una rete di neuroni.

Una componente fondamentale di questa rete è il *nucleo del tratto solitario*. Questo nucleo riceve afferenze viscerali dal VII, IX e X nervo cranico ed utilizza le informazioni fornite da queste afferenze per modulare le funzioni del sistema nervoso autonomo in due modi (Figura 49.9).

Innanzitutto, il nucleo del tratto solitario proietta a neuroni del tronco dell'encefalo e del midollo spinale collegati in circuiti che controllano risposte viscerali semplici. Per esempio, segnali afferenti ritrasmessi attraverso il nucleo del tratto solitario regolano direttamente l'attività vagale che controlla lo stomaco e la frequenza cardiaca. Altre proiezioni del nucleo del tratto solitario raggiungono neuroni della regione ventrolaterale della formazione reticolare bulbare e controllano la pressione arteriosa regolando il flusso ematico dei diversi letti vascolari (Figura 49.10).

In secondo luogo, il nucleo del tratto solitario agisce integrando le attività funzionali del sistema nervoso autonomo con risposte endocrine e comportamentali più complesse ed in questo processo un importante ruolo

 ISBN 88-408-1256-3



Gatto		Porcellino d'India	
Noradrenergico	Colinergico	Noradrenergico	Colinergico
Neuropeptide Y Somatostatina Encefaline	Polipeptide intestinale vasoattivo Peptide correlato al gene della calcitonina Sostanza P Neurotensina	Neuropeptide Y Neuropeptide Y + dinorfina Dinorfina Somatostatina Encefaline	Polipeptide intestinale vasoattivo Polipeptide intestinale vasoattivo + neuropeptide Y
Neuropeptide Y	Polipeptide intestinale vasoattivo	Neuropeptide Y	Polipeptide intestinale vasoattivo
Neuropeptide Y Neuropeptide Y + galanina Galanina Neurotensina	Polipeptide intestinale vasoattivo Polipeptide intestinale vasoattivo + peptide correlato al gene della calcitonina + sostanza P Neurotensina	Neuropeptide Y Neuropeptide Y + dinorfina Dinorfina	Polipeptide intestinale vasoattivo Polipeptide intestinale vasoattivo + neuropeptide Y

Figura 49.7 Diversi tipi di neuropeptidi coesistono con la noradrenalina e l'acetilcolina nei neuroni dei gangli simpatici del Gatto e del Porcellino d'India, come è riportato nella figura. I nuclei prevertebrali simpatici si estendono da T1 a L3. GCS = ganglio cervicale superiore; GCM = ganglio cervicale medio; GS = ganglio stellato. (Modificata, da Elfvin e collaboratori, 1993.)

funzionale viene svolto dall'ipotalamo, che prenderemo in esame fra breve.

Le informazioni sensitive viscerali vengono ritrasmesse dal nucleo del tratto solitario al proencefalo attraverso il *nucleo parabrachiale*, che è importante nel controllo delle risposte comportamentali alle sensazioni gustative e ad altre sensazioni viscerali. Le lesioni del nucleo parabrachiale impediscono l'instaurarsi di risposte comportamentali condizionate a stimoli gustativi. Il nucleo parabrachiale circonda il peduncolo cerebellare superiore a livello della parte superiore del ponte ed invia proiezioni all'ipotalamo, alla sostanza grigia periacqueduttale, al complesso dell'amigdala, alla regione sensitivo-viscerale del talamo e alla corteccia cerebrale. A sua volta, il nucleo parabrachiale riceve proiezioni discendenti da queste regioni.

La *sostanza grigia periacqueduttale* circonda l'acquedotto cerebrale del mesencefalo. Riceve afferenze dal nucleo del tratto solitario, dal nucleo parabrachiale e dall'ipotalamo e proietta alla formazione reticolare bulbare, a livello della quale genera risposte viscerali coordinate fra di loro. Per esempio, durante la reazione di "lotta o fuga" la sostanza grigia periacqueduttale fa deviare il flusso del sangue dagli organi interni agli arti inferiori per sostenere le necessità comportamentali connesse con la corsa.

Il *complesso dell'amigdala* ha un ruolo fondamentale nella regolazione delle componenti viscerali delle risposte comportamentali condizionate. Proiezioni provenienti da aree della corteccia e del talamo implicate nel comportamento raggiungono l'amigdala e terminano nei nuclei laterale e basale, mentre il nucleo centrale riceve afferenze dalle formazioni centrali del sistema nervoso autonomo. Per il tramite di complessi circuiti interni l'amigdala associa le risposte viscerali con particolari comportamenti. Per esempio, come vedremo nel capitolo sulle emozioni (Capitolo 50), quando un ratto impara che uno stimolo acustico è seguito da uno shock elettrico, lo stimolo acustico da solo è in grado di determinare un aumento della frequenza cardiaca e un blocco comportamentale simili a quelli che compaiono dopo l'applicazione di uno shock elettrico. Le lesioni del nucleo centrale dell'amigdala, che proietta all'ipotalamo e al bulbo, impediscono il manifestarsi di questa risposta.

Le *aree sensitivo-viscerali del talamo* e *della corteccia cerebrale* ricevono informazioni sensitive viscerali direttamente dal nucleo parabrachiale. Nei primati il talamo riceve proiezioni di natura gustativa anche dal nucleo del tratto solitario, che assicurano un accesso ancora più diretto delle informazioni gustative al livello di coscienza. Le aree sensitivo-viscerali del talamo sono costituite da un nucleo, composto da cellule di piccole dimensioni, che è adiacente al complesso posteroventrale (somatosensitivo), il *nucleo posteroventrale parvicellulare*. Questo nucleo ritrasmette informazioni viscerali gustative e di altra natura (morsi della fame, senso di ripienezza addo-

minale, sensazioni di fame d'aria) alla corteccia *insulare anteriore*, a livello della quale vi è una mappa topografica degli organi interni. Nella corteccia insulare l'area di rappresentazione del gusto è disposta anteriormente, mentre le aree di rappresentazione dei sistemi gastrointestinale e cardiorespiratorio sono situate in posizioni progressivamente posteriori.

La corteccia sensitivo-viscerale interagisce con una parte dell'estremità anteriore della corteccia del cingolo, detta *area infralimbica*, che è una regione motoria viscerale. La stimolazione elettrica o chimica di quest'area provoca contrazioni gastriche o variazioni della pressione arteriosa. Sia l'area insulare anteriore che l'area infralimbica proiettano all'amigdala, all'ipotalamo, alla sostanza grigia periacqueduttale, al nucleo parabrachiale, al nucleo del tratto solitario e alla formazione reticolare bulbare. Le lesioni della corteccia sensitivo-viscerale provocano la perdita delle percezioni viscerali, come per esempio di quella gustativa. La corteccia motrice viscerale fa parte di una regione della corteccia del cingolo la cui lesione provoca abulia, che è una condizione patologica caratterizzata dal fatto che i pazienti non sono in grado di produrre reazioni emozionali agli stimoli esterni.

L'ipotalamo coordina le funzioni del sistema nervoso autonomo e del sistema endocrino con il comportamento

L'ipotalamo ha un ruolo particolarmente importante nella regolazione del sistema nervoso autonomo e per tale ragione in passato veniva denominato il "ganglio cefalico" di questo sistema. Tuttavia recenti ricerche sulle funzioni dell'ipotalamo hanno notevolmente modificato questa concezione. Mentre nei primi studi era stato osservato che la stimolazione elettrica o la lesione dell'ipotalamo influenzano in misura considerevole le funzioni del sistema nervoso autonomo, indagini più recenti hanno dimostrato che molti di questi effetti sono dovuti all'interessamento di vie discendenti ed ascendenti della corteccia cerebrale o del proencefalo basale passanti per l'ipotalamo. Le ricerche più moderne indicano che l'ipotalamo coordina le funzioni del sistema nervoso autonomo e del sistema endocrino con il comportamento, ed in particolar modo con le forme di comportamento che riguardano le esigenze omeostatiche della vita di tutti i giorni.

L'ipotalamo svolge questa funzione integrativa regolando cinque bisogni fisiologici di base:

1. Controlla la pressione arteriosa e la composizione elettrolitica dell'organismo mediante una serie di meccanismi che vanno dal controllo dell'assunzione di liquidi e dall'appetito per i sali al mantenimento dell'osmolalità del sangue e del tono vasomotore.
2. Regola la temperatura corporea mediante una serie di attività che vanno dal controllo della termogenesi metabolica a comportamenti come quelli connessi con la ricerca di ambienti più caldi o più freddi.
3. Controlla il metabolismo energetico regolando l'assunzione di cibo, la digestione ed il metabolismo.
4. Regola l'attività riproduttiva attraverso il controllo ormonale dell'accoppiamento, della gravidanza e dell'allattamento.
5. Controlla le risposte di emergenza allo stress, comprese quelle fisiche ed ormonali, regolando il flusso di sangue a livello dei muscoli e di altri tessuti e la secrezione di ormoni da parte della midollare del surrene.

L'ipotalamo regola questi processi essenziali della vita mediante tre meccanismi principali. In primo luogo,

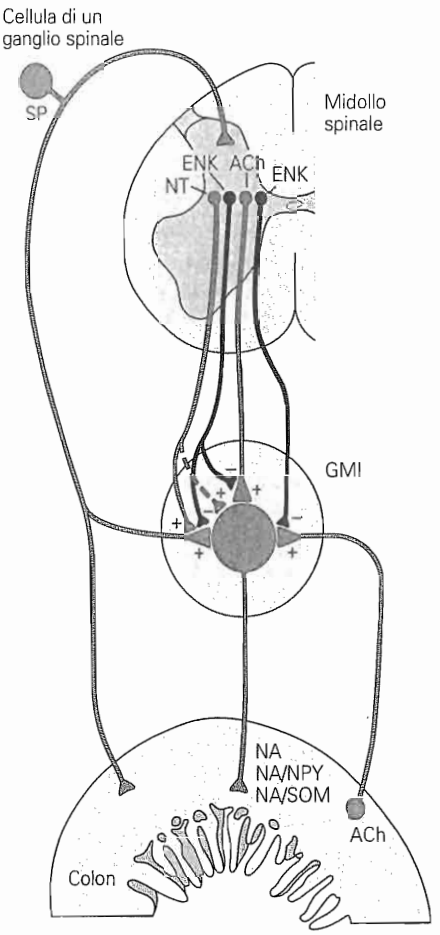


Figura 49.8 Funzioni modulatorie complesse dei neuropeptidi. I neuroni sensitivi della parete del colon che eccitano le cellule gangliari simpatiche del ganglio mesenterico inferiore (GMI) utilizzano come neurotrasmettitori, oltre all'acetilcolina (ACh), parecchi neuropeptidi. I neuroni che contengono colecistochinina e polipeptide intestinale vasoattivo (VIP) sono meccanocettori. Altre fibre meccanocettive si originano da cellule dei gangli spinali e contengono sostanza P (SP). Queste cellule stabiliscono sinapsi eccitatorie con le cellule gangliari simpatiche. Fibre colinergiche che si originano dai nuclei spinali pregangliari contengono encefaline (ENK) o neurotensina (NT). I neuroni colinergici inviano una proiezione eccitatoria alle cellule gangliari. La via che utilizza encefalina inibisce la liberazione di ACh e SP, mentre la via che utilizza NT facilita la liberazione di SP e genera un potenziale eccitatorio in alcuni neuroni del GMI. I neurotrasmettitori eccitatori ed i peptidi sono indicati in grigio; quelli inibitori in nero. NA = noradrenalina; NPY = neuropeptide Y; SOM = somatostatina. (Modificata, da Elfvin e collaboratori, 1993.)

 ISBN 88-408-1256-3

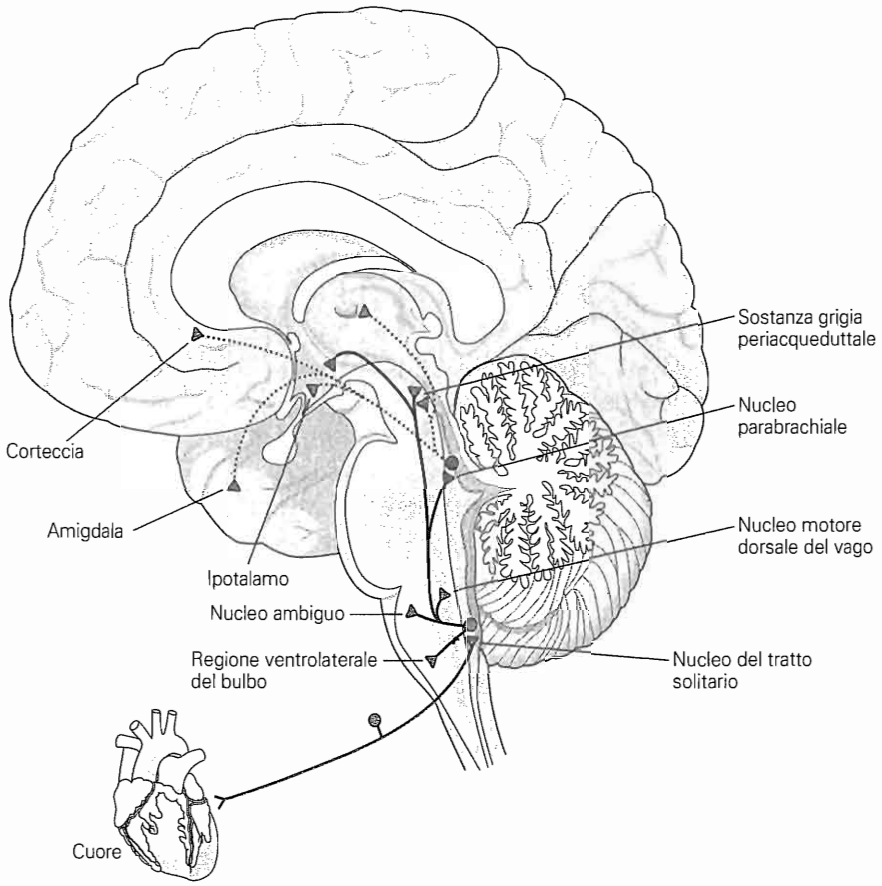


Figura 49.9 Vie nervose attraverso le quali le informazioni sensitive viscerali vengono distribuite nel cervello. Le informazioni afferenti di natura viscerale (linea continua) raggiungono il cervello attraverso il nucleo del tratto solitario. Queste informazioni vengono inviate a neuroni prepangliari, ad un'area della parte ventrolaterale del bulbo che coordina riflessi viscerali e riflessi respiratori e, attraverso una via ascendente, al proencefalo. Vie afferenti meno dirette (linea punteggiata) ritrasmettono informazioni sensitive viscerali dal nucleo parabrachiale all'ipotalamo, all'amigdala, al setto (non riportato in figura), alla corteccia ed alla sostanza grigia periacqueduttale.

l'ipotalamo ha accesso ad informazioni sensitive provenienti praticamente da tutto il corpo. Riceve segnali diretti dal sistema sensitivo viscerale e da quello olfattivo e dalla retina. Le informazioni visive vengono utilizzate dal nucleo sovrachiasmatico per sincronizzare il meccanismo dell'orologio interno al ciclo giorno-notte del mondo esterno (Capitolo 3). Le afferenze somatosensitive viscerali che trasmettono informazioni di natura dolorifica vengono ritrasmesse all'ipotalamo dal corno dorsale del midollo spinale e dal nucleo spinale del trigemino (Capitoli 23 e 24). Inoltre, l'ipotalamo possiede al suo interno neuroni sensitivi che rispondono a stimoli di natura diversa, quali, per citare solo alcuni esempi, le variazioni locali della temperatura, dell'osmolalità e della concentrazione del glucoso e del sodio. Infine, ormoni circolanti quali l'angiotensina II e la leptina entrano nell'ipotalamo a livello di zone specializzate situate lungo i margini del terzo ventricolo, dette *organi circumventricolari*, a livello delle quali possono interagire direttamente con i neuroni ipotalamici.

In secondo luogo, l'ipotalamo confronta le informazioni sensitive con valori di riferimento biologici. Per esempio, confronta la temperatura locale a livello dell'area preottica con il valore di riferimento di 37 °C e, se l'ipotalamo ha una temperatura superiore, attiva meccanismi per la dissipazione del calore. Valori di riferimento sono stati documentati anche per altri parametri biologici, quali il tasso ematico del glucoso, l'osmolalità e la concentrazione di alcuni ormoni.

Infine, quando l'ipotalamo rileva una deviazione da un valore di riferimento, induce la modificazione di una serie di risposte viscerali, endocrine e comportamentali per ristabilire l'omeostasi. Se la temperatura del corpo è troppo elevata, l'ipotalamo promuove la deviazione di una parte del flusso ematico dai letti vascolari profondi a quelli cutanei ed aumenta la sudorazione, per incrementare la dispersione del calore attraverso la cute. Aumenta la secrezione di vasopressina per favorire la ritenzione di acqua in modo tale da poterla eliminare mediante la sudorazione. Nel frattempo, l'ipotalamo attiva anche alcune forme di comportamento coordinato, come quelle utili per modificare la temperatura dell'ambiente locale in cui si vive o per ricercare un ambiente più fresco.

Tutti questi processi debbono essere coordinati fra di loro in modo preciso. Per esempio, le deviazioni del flusso ematico verso differenti letti vascolari sono importanti per diverse forme di attività quali la termoregolazione, la digestione, la risposta a situazioni di emergenza e i rapporti sessuali. Per poter rispondere in modo opportuno a tutte queste situazioni l'ipotalamo possiede una serie di gruppi cellulari specializzati che svolgono ruoli funzionali diversi.

L'ipotalamo contiene gruppi specializzati di neuroni che formano nuclei distinti

Anche se l'ipotalamo è una formazione piuttosto piccola, pesa infatti appena 4 grammi rispetto ai 1400 grammi che

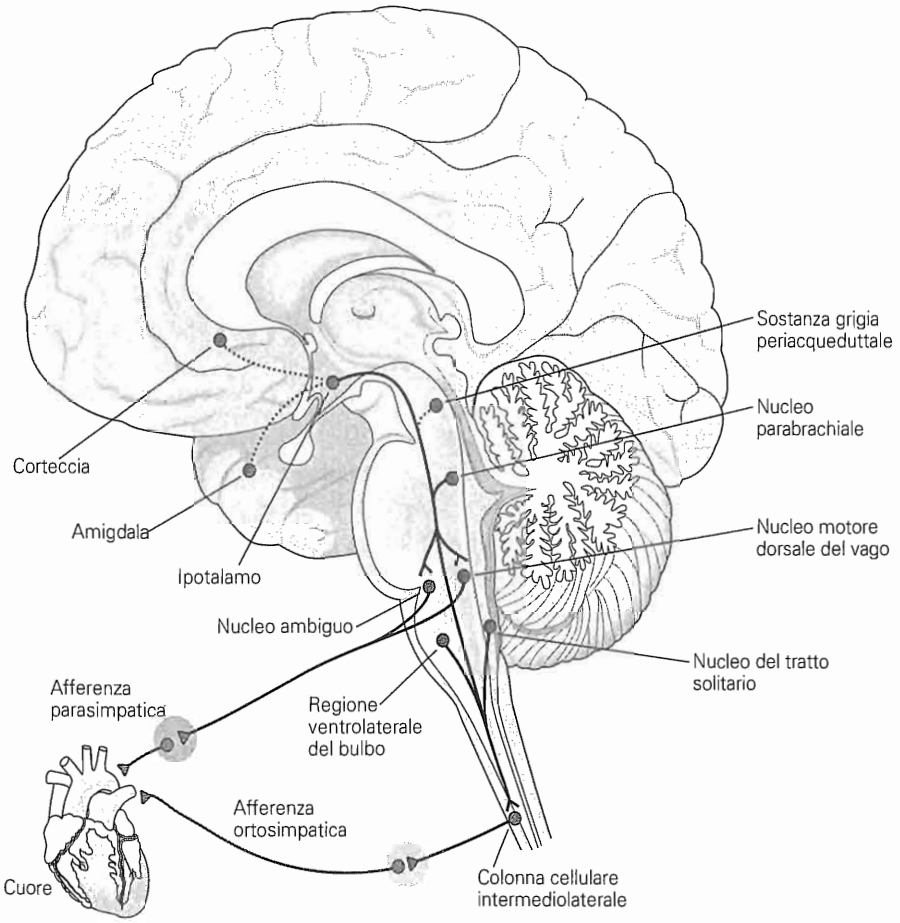


Figura 49.10 Vie nervose preposte al controllo delle risposte del sistema nervoso autonomo. Proiezioni dirette ai neuroni pregangliari del sistema nervoso autonomo (linea continua) prendono origine dalla parte paraventricolare e laterale dell'ipotalamo, dal nucleo parabrachiale, dal nucleo del tratto solitario, da alcuni gruppi monoaminergici, quali i neuroni noradrenergici A5 (non riportati in figura), da neuroni serotoninergici del rafe (non riportati in figura) e da neuroni adrenergici della parte ventrolaterale del bulbo. Proiezioni meno dirette dalla corteccia cerebrale, dall'amigdala e dalla sostanza grigia periacqueduttale (linee punteggiate) raggiungono gruppi cellulari che proiettano direttamente ai neuroni pregangliari. Quasi tutti i gruppi cellulari riportati in questo disegno schematico del sistema nervoso centrale sono connessi fra di loro, formando una rete neuronale centrale devoluta al controllo delle funzioni viscerali.

rappresentano il peso complessivo del cervello di un uomo adulto, esso contiene un gran numero di gruppi cellulari e di vie nervose (Figura 49.11). L'ipotalamo può essere suddiviso in tre regioni: anteriore, media e posteriore. La regione più anteriore dell'ipotalamo, disposta al di sopra del chiasma ottico, è l'area preottica. I nuclei dell'area preottica, fra i quali vi è anche quello che funge da pacemaker circadiano (il nucleo sovrachiasmatico), sono implicati principalmente nel processo di integrazione di informazioni sensoriali di diversa natura necessarie per valutare le deviazioni da valori di riferimento fisiologici. L'area preottica controlla la pressione arteriosa e la composizione del sangue, la temperatura corporea, il livello di numerosi ormoni e, infine, l'attività riproduttiva.

Il terzo medio dell'ipotalamo, disposto al di sopra del peduncolo ipofisario, contiene i nuclei dorsomediale, ventromediale, paraventricolare, sopraottico e arcuato. Nel nucleo paraventricolare si distingue una componente neuroendocrina magnocellulare ed una parvicellulare che controllano l'ipofisi posteriore e quella anteriore. Inoltre, questo nucleo contiene cellule nervose che innervano neuroni pregangliari sia parasimpatici che ortosimpatici del bulbo e del midollo spinale e perciò svolge un importante ruolo nella regolazione delle risposte viscerali. I nuclei arcuato e periventricolare, disposti lungo la parete del terzo ventricolo, al pari del nucleo paraventricolare contengono neuroni neuroendocrini parvicellulari, mentre il nucleo sopraottico contiene altre cellule neuroendocrine magnocellulari. I nuclei ventromediale e dorsomediale proiettano soprattutto localmente all'interno dell'ipotalamo e alla sostanza grigia periventricolare e regolano funzioni integrative complesse quali il controllo dell'accrescimento, dell'assunzione di cibo, della maturazione sessuale e della riproduzione.

Infine, il terzo posteriore dell'ipotalamo comprende i corpi mammillari e la sovrastante area ipotalamica posteriore. Oltre ai corpi mammillari, la cui funzione rimane ancora un enigma, questa regione comprende il nucleo tuberomammillare, costituito da cellule istaminergiche che sono importanti nella regolazione dello stato di veglia e del livello di vigilanza.

I nuclei principali dell'ipotalamo occupano, per la maggior parte, la regione più mediale dell'ipotalamo, e sono disposti fra due importanti sistemi di fibre. Un cospicuo fascio di fibre a decorso longitudinale, il *fascicolo proencefalico mediale*, passa attraverso l'ipotalamo laterale. Il fascicolo proencefalico mediale mette in connessione l'ipotalamo con il tronco dell'encefalo, che è disposto più caudalmente, e con il proencefalo basale, l'amigdala e la corteccia cerebrale, che sono situati più rostralmente. Neuroni di grandi dimensioni disposti fra le fibre del fascicolo proencefalico mediale danno origine a efferenze che vanno dalla corteccia cerebrale al midollo spinale sacrale e sono implicate nell'organizzazione di alcune forme di comportamento e di risposte viscerali.

Un secondo sistema di fibre, meno sviluppato del precedente, è disposto medialmente ai nuclei ipotalamici principali, a livello della parete del terzo ventricolo.

 ISBN 88-408-1256-3

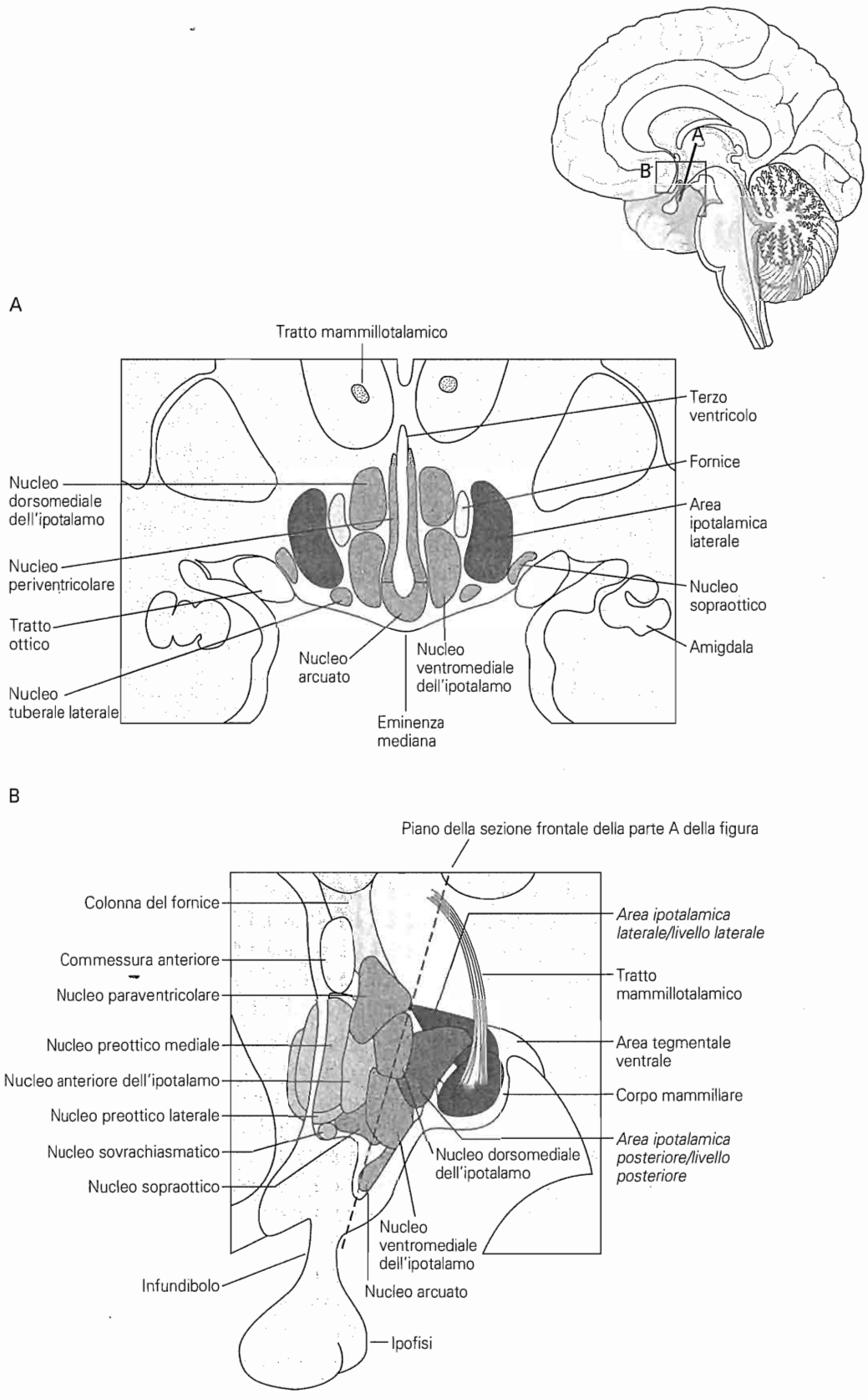


Figura 49.11 Struttura dell'ipotalamo.
A. Veduta frontale dell'ipotalamo (sezione lungo il piano indicato in B).
B. Veduta mediale che illustra la posizione dei principali nuclei dell'ipotalamo. Questa formazione viene spesso suddivisa in tre aree disposte in direzione rostrocaudale: l'area preottica, l'area tuberale e l'area posteriore.

Questo sistema periventricolare è composto da fibre che decorrono in senso longitudinale e mettono in connessione l'ipotalamo con la sostanza grigia periacqueduttale del mesencefalo. Si ritiene che questa via sia importante per l'attivazione di forme di comportamento semplici e stereotipate, quali la postura caratteristica del comportamento sessuale. Il sistema periventricolare contiene anche gli assoni dei neuroni neuroendocrini parvicellulari

disposti nella regione periventricolare, della quale fanno parte i nuclei paraventricolare e arcuato, che si portano all'eminenza mediana e controllano l'ipofisi anteriore. A livello dell'eminenza mediana queste fibre si congiungono con fibre provenienti dai neuroni magnocellulari, che si portano in direzione caudale fino al peduncolo ipofisario dell'ipofisi posteriore.

L'ipotalamo controlla il sistema endocrino

L'ipotalamo controlla il sistema endocrino *direttamente*, immettendo prodotti ormonali dall'ipofisi posteriore nel circolo sistemico, e *indirettamente*, secernendo ormoni regolatori nel circolo portale, che drena nei vasi sanguigni dell'ipofisi anteriore (Figura 49.12). Questi ormoni regolatori controllano la sintesi e la liberazione di ormoni dell'ipofisi anteriore nel circolo sistemico. I capillari dell'ipofisi posteriore e dell'eminenza mediana dell'ipotalamo sono molto fenestrati, il che facilita l'ingresso degli ormoni nel circolo generale o nel plesso portale. L'ipotalamo controlla l'attività endocrina attraverso meccanismi di controllo diretti ed indiretti.

I neuroni magnocellulari secernono ossitocina e vasopressina direttamente nell'ipofisi posteriore

I neuroni di grandi dimensioni dei nuclei paraventricolare e sopraottico, che formano la regione magnocellulare dell'ipotalamo, proiettano all'ipofisi posteriore (*neuroipofisi*). Alcuni neuroni neuroendocrini magnocellulari dei nuclei paraventricolare e sopraottico liberano l'ormone neuroipofisario ossitocina nel circolo sistemico attraverso la neuroipofisi, mentre altri neuroni liberano vasopressina (Figura 49.13). Attraverso la circolazione questi peptidi raggiungono gli organi bersaglio che controllano il bilancio idrico e l'eiezione del latte.

L'ossitocina e la vasopressina sono due peptidi che contengono nove residui aminoacidici (Tabella 49.2). Al pari di altri ormoni peptidici, derivano da pre-ormoni più grandi (v. Capitolo 15). I pre-ormoni vengono sintetizzati nei corpi cellulari e vengono scissi all'interno delle vescicole durante il loro trasporto lungo gli assoni. Il peptide neurofisina è uno dei prodotti di scissione dei pre-ormoni della vasopressina e dell'ossitocina e viene liberato insieme agli ormoni nell'ipofisi posteriore. La neurofisina che si forma nei neuroni che liberano vasopressina è diversa da quella prodotta nei neuroni che liberano ossitocina.

I neuroni parvicellulari secernono peptidi che regolano la liberazione degli ormoni dell'ipofisi anteriore

Negli anni intorno al 1950 Geoffrey Harris aveva avanzato l'ipotesi che l'ipofisi anteriore fosse sotto il controllo indiretto dell'ipotalamo. Harris dimostrò che le vene del circolo portale, che drenano il sangue proveniente dall'ipotalamo nell'ipofisi anteriore, contengono sostanze che ne controllano i processi secretivi. Negli anni intorno al 1970 venne determinata la struttura di una serie di ormoni peptidici che svolgono questa funzione. Questi ormoni possono essere suddivisi in due gruppi: ormoni liberanti ed ormoni inibenti la liberazione di altri ormoni (Tabella 49.3). Fra tutti gli ormoni dell'ipofisi anteriore, solo la prolattina è sotto un controllo prevalentemente inibitorio. Di conseguenza, la sezione del peduncolo ipofisario provoca una riduzione degli ormoni della corticale del surrene, della tiroide, delle gonadi e dell'ormone della crescita, ma induce aumento della secrezione di prolattina.

Finora non si è riusciti ad ottenere registrazioni sistematiche dell'attività elettrica dei neuroni che secernono ormoni liberanti. Tuttavia, si ritiene che questi ormoni scarichino a raffica in quanto la secrezione degli ormoni

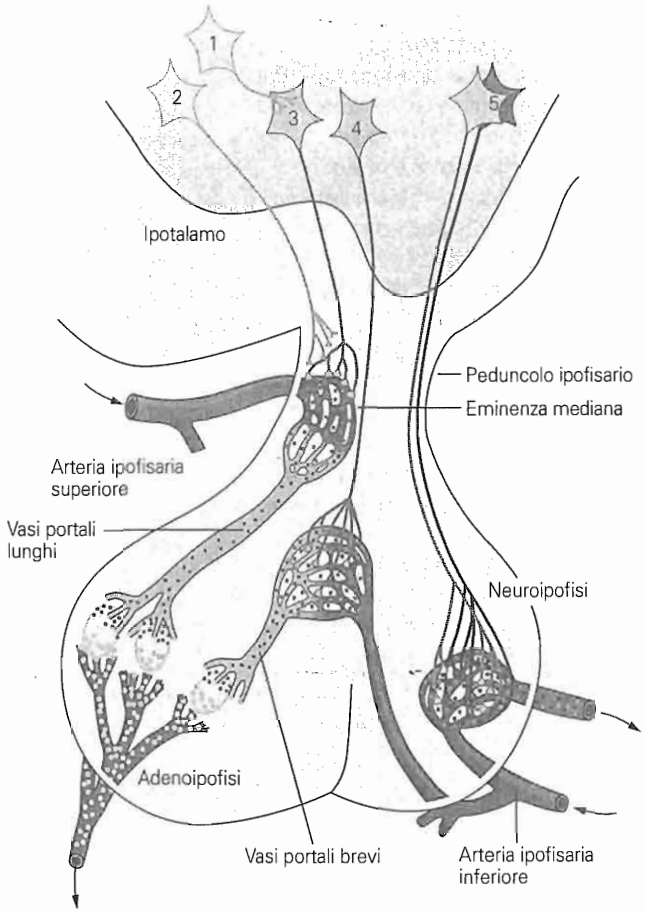


Figura 49.12 L'ipotalamo controlla l'ipofisi sia direttamente che indirettamente mediante neuroni che liberano ormoni. Neuroni peptidergici (5) liberano ossitocina o vasopressina nel circolo generale attraverso l'ipofisi posteriore. Nella regolazione dell'ipofisi anteriore sono implicati due tipi di neuroni. I neuroni peptidergici (3, 4) sintetizzano e liberano ormoni nei vasi portali ipofisari. I neuroni del secondo tipo fanno da collegamento fra i neuroni peptidergici ed il sistema nervoso centrale. Si ritiene che questi neuroni, alcuni dei quali sono monoaminergici, formino sinapsi sul soma (1) o sulle terminazioni assonali (2) dei neuroni peptidergici.

 ISBN 88-408-1256-3

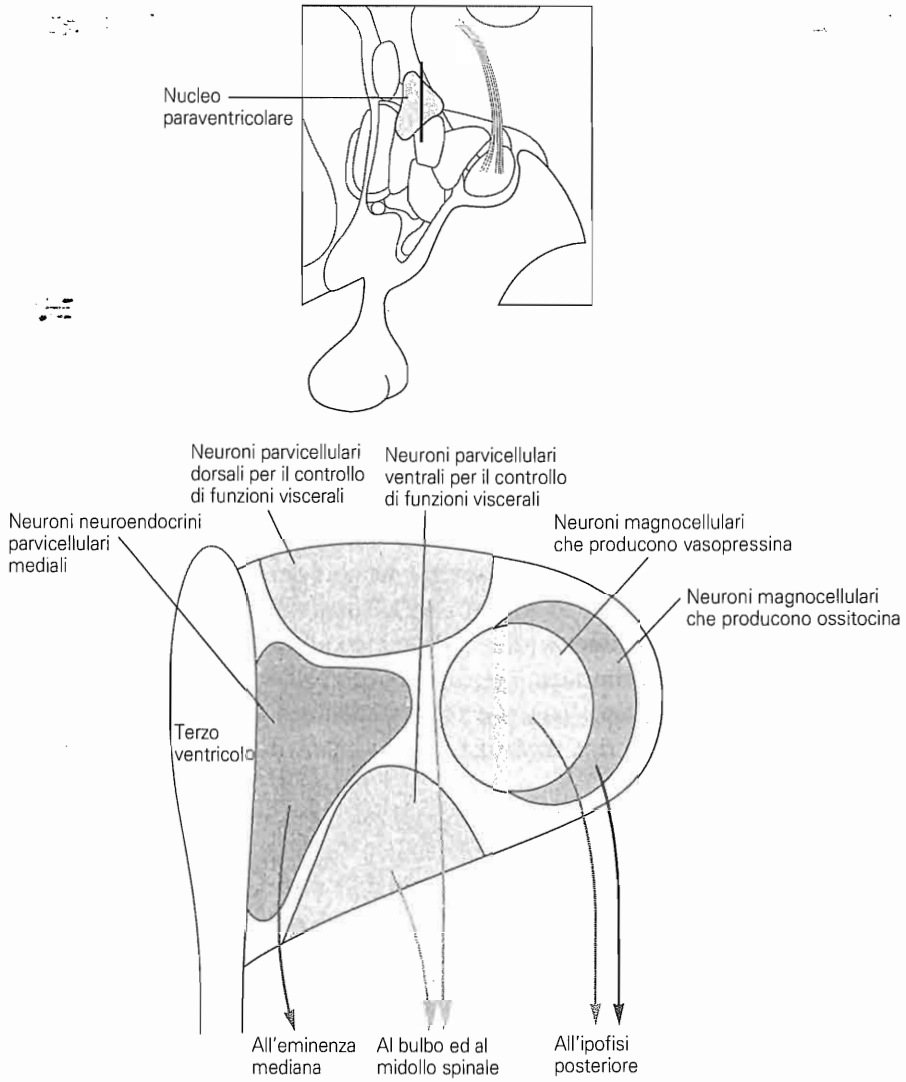


Figura 49.13 Il nucleo paraventricolare dell'ipotalamo costituisce una sorta di microcosmo dei sistemi di controllo del sistema nervoso autonomo ed endocrino. Due popolazioni distinte di neuroni neuroendocrini magnocellulari sintetizzano ossitocina e vasopressina, che vengono secrete nei vasi dell'ipofisi posteriore. I neuroni neuroendocrini parvicellulari del nucleo paraventricolare mediale (neuroni neuroendocrini parvicellulari mediali) contengono ormoni ipotalamici liberanti, quali l'ormone liberante la corticotropina, ed inibenti, quali la dopamina e la somatostatina. Gli assoni di queste cellule proiettano all'eminenza mediana, a livello della quale liberano, nel circolo portale ipofisario, i loro ormoni, che controllano l'ipofisi anteriore. Neuroni parvicellulari dorsali, ventrali e laterali (non riportati in figura) proiettano a gruppi di cellule preganglíari del bulbo e del midollo spinale, nonché ad altri nuclei di controllo del tronco dell'encefalo. Questi neuroni utilizzano l'ossicitocina e la vasopressina principalmente come neuromodulatori. Tuttavia, si tratta di una popolazione del tutto diversa dai neuroni magnocellulari che sintetizzano ossitocina e vasopressina, in quanto i neuroni di questo tipo che inviano i loro assoni sia all'ipofisi posteriore che al tronco dell'encefalo sono pochi, o forse mancano del tutto.

dell'ipofisi anteriore è di natura pulsatile e presenta incrementi periodici nel corso della giornata. Un'attività episodica di questi neuroni sarebbe infatti particolarmente efficace per la secrezione degli ormoni e potrebbe ridurre l'inattivazione dei recettori.

I neuroni che sintetizzano gli ormoni liberanti sono disposti principalmente lungo la parete del terzo ventricolo. I neuroni che sintetizzano l'ormone liberante le gonadotropine (GnRH) tendono ad essere localizzati più anteriormente, lungo la parte basale del terzo ventricolo. I neuroni che sintetizzano la somatostatina, l'ormone liberante la corticotropina (CRH) e la dopamina si trovano più dorsalmente e sono localizzati nella parte mediale del nucleo periventricolare. I neuroni che sintetizzano l'ormone liberante l'ormone della crescita GRH), l'ormone liberante la tirotropina (TRH), il GnRH e la dopamina si trovano nel nucleo arcuato, che è un'espansione della sostanza grigia periventricolare disposta al di sopra dell'eminenza mediana, a livello del pavimento del terzo ventricolo (v. Figura 49.10). L'eminenza mediana contiene un plesso vascolare ricco di capillari di piccole dimensioni. Dall'eminenza mediana il sangue passa poi in un sistema venoso secondario (portale), che lo immette nell'ipofisi anteriore (v. Figura 49.11).

Tabella 49.2 Ormoni dell'ipofisi posteriore

Nome	Struttura	Funzione
Vasopressina	H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH_2 S-S	Vasocostrizione, riassorbimento renale dell'acqua
Ossitocina	H-Cys-Tyr-Ile-Glu-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH_2 S-S	Contrazione dell'utero ed eiezione del latte

Tabella 49.3 Sostanze ipotalamiche che liberano o inibiscono la liberazione di ormoni dell'ipofisi anteriore

Sostanze ipotalamiche	Ormoni dell'ipofisi anteriore
Liberanti	
Ormone liberante la tirotropina (TRH)	Tirotropina, prolattina
Ormone liberante la corticotropina (CRH)	Adrenocorticotropina, β-lipotropina
Ormone liberante le gonadotropine (GnRH)	Ormone luteinizzante (LH), ormone follicolo stimolante (FSH)
Ormone liberante l'ormone della crescita (GHRH o GRH)	Ormone della crescita (GH)
Fattore liberante la prolattina (PRF)	Prolattina
Fattore liberante l'ormone melanocita-stimolante (MRF)	Ormone melanocita-stimolante (MSH), β-endorfina
Inibenti	
Ormone inibente la liberazione di prolattina (PIH), dopamina	Prolattina
Ormone inibente la liberazione dell'ormone della crescita (GIH o GHRIH; somatostatina)	Ormone della crescita, tirotropina
Fattore inibente la liberazione dell'ormone melanocita-stimolante (MIF)	Ormone melanocita-stimolante (MSH)

Una visione d'insieme

Le tre sezioni del sistema nervoso autonomo compongono un sistema motorio integrato che agisce in parallelo con il sistema motorio somatico ed assicura il mantenimento dell'omeostasi. Per il normale funzionamento dell'uscita motoria sono necessarie le informazioni sensitive viscerali che vengono ritrasmesse dal nucleo del tratto solitario ad una rete di nuclei che nel loro insieme forniscono i meccanismi di controllo centrale del sistema nervoso autonomo. L'ipotalamo integra le informazioni somatiche, viscerali e comportamentali che riceve da tutte queste formazioni e coordina le risposte del sistema nervoso autonomo e di quello endocrino con lo stato comportamentale dell'organismo.

Per le sue caratteristiche funzionali, il sistema nervoso autonomo è in grado di dare rapidamente risposte integrate alle variazioni dell'ambiente. L'attività degli organi effettori viene accuratamente controllata da segnali eccitatori ed inibitori, opportunamente coordinati e bilanciati, provenienti dai neuroni postgangliari, che sono tonicamente attivi. Inoltre, il sistema simpatico possiede un elevato grado di divergenza e, quindi, per suo tramite, tutto il corpo è in grado di rispondere a condizioni ambientali estreme.

Oltre ai neurotrasmettitori di basso peso molecolare, l'ACh e la noradrenalina, si ritiene che diversi peptidi vengano liberati dai neuroni del sistema nervoso autonomo, sia a livello dei neuroni postgangliari che a livello degli organi bersaglio. Molti di questi peptidi modificano l'efficacia della trasmissione colinergica ed adrenergica. Il sistema nervoso autonomo utilizza numerosi mediatori chimici, parecchi dei quali possono coesistere a livello di singoli neuroni. La liberazione di combinazioni diverse di mediatori chimici da parte dei neuroni del sistema nervoso autonomo può rappresentare una sorta di "codice chimico" mediante il quale le informazioni vengono trasferite attraverso rami distinti di questo sistema, anche se cominciamo solo ora a capirne la natura.

Come vedremo nei prossimi due capitoli, il sistema nervoso autonomo è dotato di una grande capacità di adattamento ed è preposto al controllo dell'omeostasi. Esso può operare mediante un meccanismo locale, attraverso ramificazioni di fibre sensitive primarie che terminano nei gangli del sistema nervoso autonomo, o mediante un meccanismo intrinseco, attraverso il sistema nervoso che controlla le funzioni dell'apparato digerente. Centri di controllo del tronco dell'encefalo sono implicati in parecchi riflessi viscerali. Al contrario, l'ipotalamo integra le risposte comportamentali ed emozionali che vengono elaborate dal proencefalo con le esigenze metaboliche in modo tale da generare un controllo estremamente coordinato sul comportamento.

Susan Iversen
Leslie Iversen
Clifford B. Saper

LETTURE SCELTE

Bacq ZM. 1974. *Chemical Transmission of Nerve Impulses: A Historical Sketch.* New York: Pergamon.

Burnstock G. 1972. Purinergic nerves. Pharmacol Rev 24:509–581.

Burnstock G, Hoyle CHV (eds). 1995. *The Autonomic Nervous System.* Vol. 1, *Autonomic Neuroeffector Mechanisms.* London: Harwood Academic.

Cannon WB. 1932. *The Wisdom of the Body.* New York: Norton.

Costa M, Brookes SJ. 1994. The enteric nervous system. Am J Gastroenterol 89 (Suppl):S129–137.

Furness JB, Bornstein JC, Murphy R, Pompolo S. 1992. Roles of peptides in transmission in the enteric nervous system. Trends Neurosci 15:66–71.

Langley JN. 1921. *The Autonomic Nervous System.* Cambridge: Heffer & Sons.

Milner P, Burnstock G. 1995. Neurotransmitters in the autonomic nervous system. In: AD Korczyn (ed). *Handbook of Autonomic Nervous System Dysfunction*, pp. 5–32. New York: Marcel Dekker.

 ISBN 88-408-1256-3

BIBLIOGRAFIA

Brown DA, Adams PR. 1980. Muscarinic suppression of a novel voltage-sensitive K^+ current in a vertebrate neurone. Nature 283:673–676.

Elfvin LG, Lindh B, Hokfelt T. 1993. The chemical neuroanatomy of sympathetic ganglia. Annu Rev Neurosci 16:471–507.

Fredholm BB, Abbracchio MP, Burnstock G, Daly JW, Harden TK, Jacobson KA, Leff P, Williams M. 1994. Nomenclature and classification of purinoceptors. Pharmacol Rev 46:143–156.

Furness JB, Costa M. 1980. Types of nerves in the enteric nervous system. Neuroscience 5:1–20.

Gershon M. 1998. *The Second Brain*. New York: Harper Collins.

Guillemin R. 1978. Control of adenohypophysial functions by peptides of the central nervous system. Harvey Lect 71:71–131.

Hugdahl K. 1995. Classical conditioning and implicit learning: The right hemisphere hypothesis. In: RJ Davidson, K Hugdahl (eds). *Brain Asymmetry*, pp. 235–268. Cambridge, MA: MIT Press.

Hugdahl K, Berardi A, Thompson WL, Kosslyn SM, Macy R, Baker DP, Alpert NM, LeDoux JE. 1995. Brain mechanisms in human classical conditioning: a PET blood flow study. Neuroreport 6:1723–1728.

Hutter OF, Trautwein W. 1956. Vagal and sympathetic effects on the pacemaker fibers in the sinus venosus of the heart. J Gen Physiol 39:715–733.

Jan LY, Jan YN. 1983. A LHRH-like peptidergic neurotransmitter capable of action at a distance in autonomic ganglia. Trends Neurosci 6:320–325.

Loewy AD, Spyer KM (eds). 1990. *Central Regulation of Autonomic Function*. New York: Oxford Univ. Press.

Randall WC (ed). 1984. *Nervous Control of Cardiovascular Function*. New York: Oxford Univ. Press.

Reuter H, Scholz H. 1977. The regulation of the calcium conductance of cardiac muscle by adrenaline. J Physiol (Lond) 264:49–62.

Silverman AJ, Zimmerman EA. 1983. Magnocellular neurosecretory system. Annu Rev Neurosci 6:357–380.

Swanson LW, Sawchenko PE. 1983. Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. Annu Rev Neurosci 6:269–324.

Toda N, West T. 1967. Interactions of K, Na and vagal stimulation in the S-A node of the rabbit. Am J Physiol 22:416–423.

Tranel D, Damasio AR. 1985. Knowledge without awareness: an autonomic index of facial recognition by prosopagnosics. Science 228:1453–1454.

Yuan SY, Bornstein JC, Furness JB. 1995. Pharmacological evidence that nitric oxide may be a retrograde messenger in the enteric nervous system. Br J Pharmacol 114:428–432.

50 Stati emozionali e sentimenti

- **Le componenti periferiche delle emozioni preparano il corpo all'azione e comunicano i nostri stati emozionali alle altre persone**
- **Una teoria delle emozioni per essere accettabile deve fornire una spiegazione delle relazioni intercorrenti fra stati cognitivi e stati fisiologici**
  - Secondo la teoria di James-Lange le emozioni sono risposte cognitive ad informazioni provenienti dalla periferia
  - La teoria di Cannon-Bard sottolinea l'importanza dell'ipotalamo e di altre formazioni sottocorticali nella mediazione sia degli aspetti cognitivi che di quelli periferici delle emozioni
  - Secondo la teoria di Schachter i sentimenti sono traduzioni cognitive di segnali periferici ambigui
  - Secondo la teoria della Arnold le risposte del sistema nervoso autonomo non sono una componente essenziale delle emozioni
- **L'ipotalamo coordina le espressioni periferiche delle emozioni**
- **Le ricerche sulla rappresentazione corticale dei sentimenti si sono indirizzate verso il sistema limbico**
- **L'amigdala è la parte del sistema limbico più specificatamente implicata nell'esperienza emozionale**
  - Le risposte emozionali apprese con l'esperienza vengono elaborate a livello dell'amigdala
  - L'amigdala è probabilmente implicata sia nella risposta agli stimoli che destano piacere che a quelli che incutono paura
  - L'amigdala media sia le manifestazioni di carattere vegetativo che accompagnano le emozioni che la percezione cosciente delle emozioni stesse
- **Anche le cortecce frontale, del cingolo e paraippocampica sono implicate nelle emozioni**
- **L'ippocampo ha soltanto un ruolo indiretto nelle emozioni**
- **Una visione d'insieme**

Il piacere, l'esultanza, l'euforia, l'estasi, la tristezza, lo sconforto, la depressione, la paura, l'ansietà, la rabbia, l'avversione e la serenità sono alcune delle emozioni che colorano la nostra vita. Esse arricchiscono la nostra esperienza ed impregnano le nostre azioni di passione e originalità. Inoltre, come vedremo nel Capitolo 61, i disturbi delle emozioni hanno un ruolo importante nelle principali malattie psichiatriche. In uno stato emozionale si distinguono due componenti, una in rapporto con una caratteristica sensazione fisica e l'altra come sentimento cosciente. Per esempio, sentiamo il cuore battere *e* abbiamo la consapevolezza di avere paura. Per conservare la distinzione fra queste due componenti, a volte si usa il termine *emozione* per indicare solo lo stato del nostro corpo (cioè lo stato emozionale) ed il termine *sentimento* per definire la sensazione cosciente.

Al pari delle percezioni e delle azioni comportamentali, gli stati emozionali ed i sentimenti sono mediati da particolari circuiti cerebrali. Infatti, molte delle sostanze che modificano le attività mentali, dalle comuni droghe che provocano assuefazione ai farmaci veri e propri, esercitano le loro azioni agendo su particolari circuiti nervosi implicati negli stati emozionali e nei sentimenti.

I sentimenti consci sono mediati dalla corteccia cerebrale, in parte dalla corteccia del cingolo ed in parte da quella dei lobi frontali. Gli stati emozionali sono mediati da un gruppo di risposte periferiche, viscerali, endocrine e scheletromotorie. A loro volta, queste risposte sono mediate da strutture sottocorticali come l'amigdala, l'ipotalamo ed il tronco dell'encefalo. Quando siamo spaventati, non abbiamo solo paura ma avvertiamo anche un aumento della frequenza del cuore e del respiro, secchezza delle fauci, senso di tensione muscolare e senso di umidità al palmo delle mani; tutte queste manifestazioni sono controllate da strutture sottocorticali. Perciò, per renderci conto di che cosa sia un'emozione come la paura, dobbiamo capire le relazioni che intercorrono fra il sentimento cognitivo, che è rappresentato a livello corticale, e le manifestazioni fisiologiche associate, che sono governate da strutture sottocorticali.

In questo capitolo prenderemo in rassegna i meccanismi di rappresentazione cerebrale delle emozioni. Un'analisi dei meccanismi nervosi che stanno alla base

 ISBN 88-408-1256-3

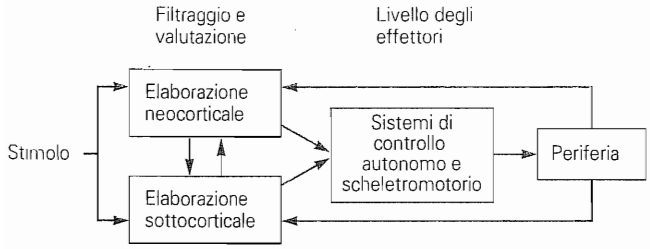


Figura 50.1 Modello dei sistemi neurali di base che controllano le emozioni. In generale, le emozioni vengono prodotte da stimoli specifici. Questi stimoli attivano sia strutture corticali che strutture sottocorticali, come l'amigdala. A loro volta, le strutture corticali, l'amigdala ed altre strutture sottocorticali regolano i sistemi che mediano le manifestazioni periferiche dei comportamenti emozionali. La specificità delle emozioni che si vivono dipende dallo scambio reciproco di segnali fra strutture neocorticali e sottocorticali, nonché da segnali a feed-back provenienti dai recettori periferici.

delle emozioni deve prendere in considerazione almeno quattro problemi. In primo luogo, occorre capire in che modo gli stimoli acquistino un significato emozionale e quali ruoli abbiano i processi cognitivi consci e quelli automatici inconsci nei meccanismi che determinano se e quando uno specifico stimolo potrà acquisire un significato emozionale (Figura 50.1). In secondo luogo, occorre capire in che modo vengano prodotte certe risposte viscerali e scheletromotorie una volta che uno stimolo abbia acquisito un significato emozionale. In terzo luogo, occorre identificare i circuiti della corteccia cerebrale responsabili dei sentimenti. Infine, occorre capire in che modo gli stati emozionali somatici ed i sentimenti coscienti interagiscono fra di loro, occorre cioè capire in che modo i segnali periferici a feed-back provenienti dal sistema nervoso autonomo e dal sistema scheletromotorio raggiungono la corteccia cerebrale e plasmano l'esperienza emozionale. Come vedremo fra poco, le diverse teorie sulle emozioni differiscono considerevolmente fra di loro proprio nell'enfasi che danno all'importanza di questi segnali a feed-back.

Le componenti periferiche delle emozioni preparano il corpo all'azione e comunicano i nostri stati emozionali alle altre persone

Gli aspetti periferici, scheletromotori e viscerali delle emozioni svolgono una funzione di preparazione e di comunicazione. La funzione preparatoria comprende uno *stato di vigilanza generale*, che prepara l'organismo nel suo insieme all'azione, ed uno *stato di vigilanza specifico*, che prepara l'organismo ad un particolare comportamento. Per esempio, uno stato di eccitamento sessuale comporta un aumento delle frequenza cardiaca, che in generale è una variazione che prepara l'organismo ad un esercizio fisico. Inoltre, esso comporta variazioni più circoscritte, quale l'erezione, che sono specifiche del comportamento sessuale. I meccanismi che stanno alla base degli stati di vigilanza generale e specifico agiscono in modo sinergico, preparando i tessuti periferici (muscoli, ghiandole, vasi sanguigni) e la corteccia cerebrale agli eventi che si stanno svolgendo o che stanno per svolgersi. A meno che non diventi eccessivo, il livello di vigilanza potenzia le attività intellettuali e fisiche (Figura 50.2).

La componente periferica delle emozioni comunica le emozioni anche ad altri individui della stessa specie. Nell'Uomo la comunicazione sociale delle emozioni è mediata principalmente dal sistema scheletromotorio, in particolare dai muscoli che controllano le espressioni facciali e gli atteggiamenti posturali.

Una teoria delle emozioni per essere accettabile deve fornire una spiegazione delle relazioni intercorrenti fra stati cognitivi e stati fisiologici

Fino alla fine del diciannovesimo secolo la concezione tradizionale sul risveglio e sull'espressione delle emozioni era costituita dalla seguente sequenza di eventi. Innanzitutto, si ha il riconoscimento di un evento di importanza essenziale, per esempio la vista della propria casa in fiamme. Questo riconoscimento, a sua volta, genera un'esperienza emozionale cosciente a livello della corteccia cerebrale, come la paura, che fa sì che segnali efferenti vengano convogliati a strutture periferiche come il cuore, i vasi sanguigni, le ghiandole surrenali e quelle sudorifere. Secondo questa concezione tradizionale, è l'evento emozionale conscio che dà l'avvio alle risposte riflesse del sistema nervoso autonomo.

Secondo la teoria di James-Lange le emozioni sono risposte cognitive ad informazioni provenienti dalla periferia

Nel 1884 lo psicologo americano William James respinse la concezione tradizionale secondo la quale le emozioni iniziano a seguito di un'attività cognitiva. In un articolo

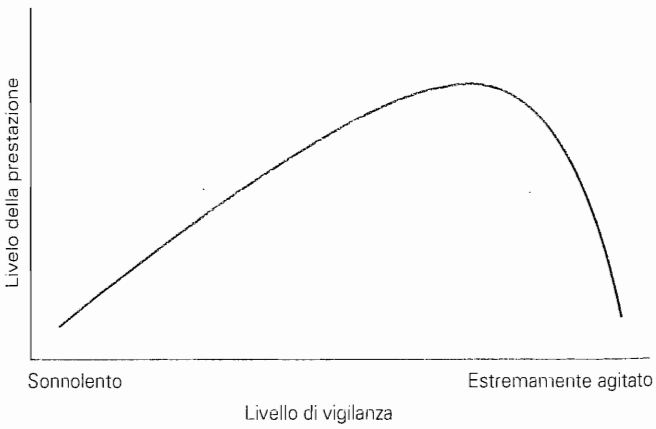


Figura 50.2 Il successo delle prestazioni è influenzato dal livello di vigilanza. Un livello di vigilanza intermedio è una condizione ottimale; le prestazioni sono meno brillanti quando i livelli di vigilanza sono molto elevati o molto bassi.

intitolato *What is emotion?* James avanzò l'ipotesi che l'esperienza cognitiva delle emozioni sia secondaria alla loro espressione fisiologica. Secondo questo studioso, quando incontriamo una situazione potenzialmente pericolosa, per esempio un orso seduto al centro della strada che stiamo percorrendo, non è la valutazione della ferocia dell'orso ciò che genera uno stato emozionale vissuto coscientemente. Non sentiamo la paura finché non ci mettiamo a correre per allontanarci dall'orso. In altri termini, noi scappiamo istintivamente e poi cerchiamo di dare una spiegazione cosciente della nostra di fuga e delle modificazioni somatiche che hanno avuto luogo (l'aumento della frequenza cardiaca e del respiro) come se il tutto "fosse stato guidato dalla paura".

Sulla base di questa interpretazione, James e lo psicologo danese Carl Lange proposero un'ipotesi alternativa. La modificazione dei sentimenti, cioè l'esperienza cosciente delle emozioni, avviene *dopo* che la corteccia ha ricevuto informazioni sulle modificazioni del nostro stato fisiologico. I sentimenti sono preceduti da particolari modificazioni fisiologiche, come, ad esempio, l'aumento o la diminuzione della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e della tensione muscolare. Perciò, quando vediamo un incendio, abbiamo paura perché la nostra corteccia ha ricevuto informazioni che la frequenza cardiaca è aumentata, che le ginocchia tendono a piegarsi e il palmo delle mani è sudato. James scriveva: "Ci sentiamo afflitti perché piangiamo, adirati perché picchiamo qualcuno, impauriti perché fremiamo e non, al contrario, piangiamo, picchiamo qualcuno o fremiamo perché siamo afflitti, adirati o impauriti a seconda dei casi". Secondo questa teoria le emozioni sono risposte cognitive ad informazioni provenienti dalla periferia.

Alcuni aspetti della teoria di James-Lange sono ora suffragati da osservazioni sperimentali. Per esempio, emozioni distinguibili fra di loro sulla base di criteri oggettivi possono essere messe in relazione con risposte viscerali, endocrine e volontarie caratteristiche. Inoltre, i pazienti con sezione traumatica del midollo spinale, che non ricevono segnali a feed-back dal sistema nervoso autonomo, vivono in una condizione caratterizzata da una riduzione dell'intensità delle loro emozioni.

Tuttavia, la teoria di James-Lange non riesce a fornire una spiegazione di alcuni aspetti del comportamento emozionale. Per esempio, ci si può sentire spesso coinvolti emotivamente anche dopo la scomparsa dei correlati fisiologici delle emozioni. Se i segnali fisiologici a feedback fossero l'unico fattore di controllo, le emozioni non dovrebbero avere una durata maggiore delle variazioni fisiologiche. Invece, una persona può continuare ad avere un senso di paura anche molto tempo dopo che la condizione di minaccia incombente è scomparsa. Di converso, alcuni sentimenti hanno un inizio più rapido delle variazioni delle condizioni somatiche normalmente associate a quei sentimenti. Perciò, le emozioni sono qualcosa di più complesso della semplice interpretazione delle informazioni a feed-back provenienti dalla periferia.

L'obiezione più forte alla teoria di James-Lange è forse venuta negli anni intorno al 1920 dalle ricerche di Walter B. Cannon sulle risposte periferiche alle emozioni intense. Gli studi di Cannon hanno dimostrato che le emozioni intense innescano una reazione di emergenza, la *reazione di lotta o fuga*, prima della comparsa di altre risposte comportamentali e prima che avvenga un dispendio di energia. Cannon suggerì che questa reazione di lotta o fuga sia mediata dalla componente ortosimpatica del sistema nervoso autonomo e compaia come un tutt'uno, in maniera quasi di tutto-o-nulla, indipendentemente dai particolari stimoli a contenuto emozionale che la innescano e sostenne che le risposte fisiologiche a stimoli a contenuto emozionale sono troppo indifferenziate per poter trasmettere alla corteccia informazioni specifiche dettagliate sulla natura degli eventi emozionali.

La teoria di Cannon-Bard sottolinea l'importanza dell'ipotalamo e di altre formazioni sottocorticali nella mediazione sia degli aspetti cognitivi che di quelli periferici delle emozioni

Per ovviare agli inconvenienti della teoria di James-Lange, Cannon e Philip Bard ipotizzarono che due strutture sottocorticali, l'ipotalamo ed il talamo, abbiano un ruolo fondamentale nella mediazione delle emozioni, inclusa la regolazione delle loro manifestazioni periferiche e la trasmissione alla corteccia delle informazioni necessarie per l'elaborazione degli aspetti cognitivi delle emozioni. Quest'ipotesi si basava sulle ricerche condotte da Cannon e Bard su gatti sottoposti all'ablazione di tutta la corteccia cerebrale. Questi animali continuavano a manifestare risposte emozionali integrate, dette risposte di *falsa rabbia* perché erano prive degli elementi dell'esperienza cosciente che sono caratteristici della rabbia genuina che compare in condizioni naturali.

La falsa rabbia differisce da quella genuina perché le risposte vengono scatenate da stimoli tattili e da altri stimoli molto lievi e possono anche insorgere spontaneamente. Indipendentemente da come viene evocata, la falsa rabbia cessa rapidamente non appena cessa lo stimolo. Infine, le risposte aggressive non sono finalizzate e l'animale a volte può mordere se stesso. Quando Bard analizzò ulteriormente il fenomeno della falsa rabbia eseguendo una serie di sezioni, via via più craniali, lungo il nevrasse, osservò che questa risposta coordinata scompariva, lasciando solo alcuni elementi della risposta, a seguito dell'ablazione dell'ipotalamo (Figura 50.3).

Per molti anni l'interrogativo se sia il sentimento conscio che segue i cambiamenti somatici (James-Lange) o se siano i cambiamenti somatici a comparire dopo il sentimento ha continuato a dominare il dibattito sugli stati emozionali. Le emozioni vengono sempre più considerate come il risultato di interazioni dinamiche, forse a livello dell'amigdala, di fattori periferici mediati dall'ipotalamo e fattori centrali mediati dalla corteccia cerebrale. A

 ISBN 88-408-1256-3

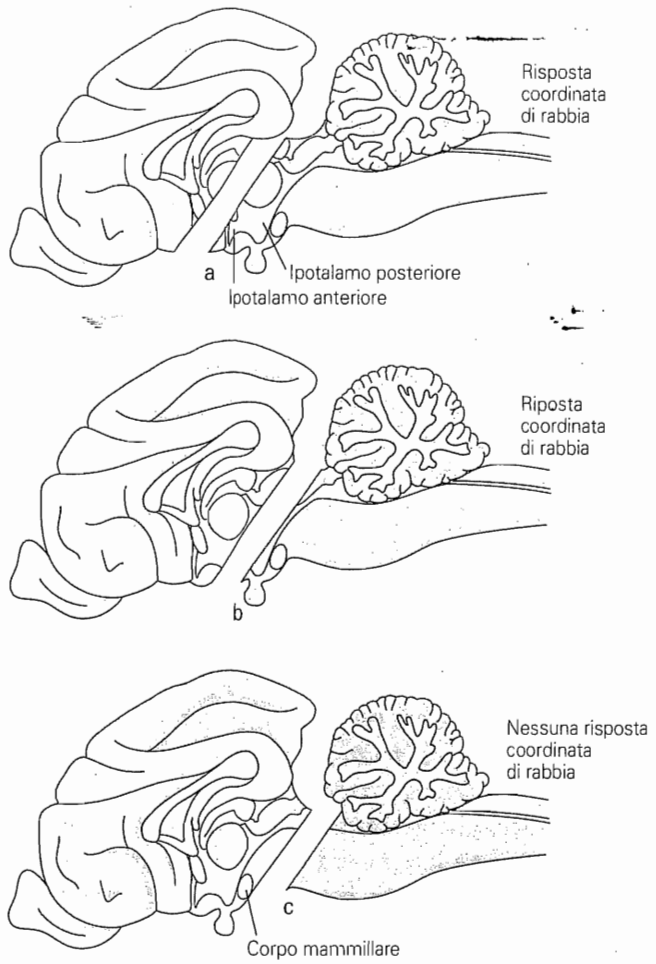


Figura 50.3 Sezione sagittale mediana del cervello di Gatto, nella quale sono stati riportati i livelli delle sezioni cerebrali eseguite per lo studio della falsa rabbia. La sezione del proencefalo (livello a), con la conseguente disconnessione di tutte le strutture disposte al di sopra del livello di sezione, provoca falsa rabbia. Anche la sezione a livello dell'ipotalamo (livello b), con la conseguente disconnessione delle strutture più rostrali, provoca falsa rabbia. Tuttavia, se viene disconnesso anche l'ipotalamo posteriore (livello c), si ottengono solo elementi isolati di risposte di rabbia.

questa sintesi fra le due teorie, che ora sembra ovvia, si è pervenuti solo gradualmente nel corso degli ultimi tre decenni.

Secondo la teoria di Schachter i sentimenti sono traduzioni cognitive di segnali periferici ambigui

Alcuni aspetti della teoria di James-Lange sulle emozioni sono stati ridefiniti dapprima da Stanley Schachter e poi, più recentemente, da Antonio Damasio. Negli anni intorno al 1960 Schachter cominciò a mettere in risalto il fatto che è la corteccia a costruire le emozioni, analogamente a quanto avviene con la visione, indipendentemente dai segnali, spesso ambigui, che riceve dalla periferia. Secondo la teoria di James-Lange, l'esperienza emozionale è la diretta conseguenza delle informazioni che dalla periferia raggiungono la corteccia cerebrale. A questa semplice relazione fra segnali periferici ed emozioni Schachter ha contrapposto l'ipotesi che la corteccia traduca attivamente i segnali periferici, anche quelli non specifici, in particolari sentimenti. In particolare, Schachter ha ipotizzato che la corteccia crei una risposta cognitiva alle informazioni che riceve dalla periferia che è coerente con le attese dell'individuo e con il contesto sociale in cui egli si trova a vivere.

In uno dei suoi esperimenti Schachter iniettava adrenalina ad un gruppo di volontari, dei quali una parte veniva informata degli effetti indotti da questa sostanza (per esempio, il senso di palpitazione cardiaca) mentre la rimanente parte non lo era. Successivamente tutti i soggetti venivano esposti a condizioni che inducevano fastidio o divertimento. Il gruppo che era stato informato sugli effetti dell'adrenalina presentava manifestazioni di stizza o sentimenti di piacere più contenuti. Schachter interpretò i risultati di questo esperimento come una prova che i soggetti che erano stati informati degli effetti dell'iniezione attribuivano il loro stato di eccitamento alla sostanza iniettata, mentre gli altri lo percepivano come una risposta emozionale, come se loro stizza o i loro sentimenti di piacere dipendessero dalle condizioni cui erano stati esposti. Esperimenti più recenti hanno dimostrato che lo stato di attivazione generale prodotto dall'esercizio fisico può generare eccitamenti specifici, come l'appetito sessuale.

Il contributo di Schachter alla teoria di James-Lange è stato ulteriormente approfondito da Damasio, che ha ipotizzato che i sentimenti e l'esperienza cosciente delle emozioni rappresentino essenzialmente una storia che il cervello crea per darsi ragione delle proprie reazioni organiche. In effetti, indagini recenti indicano che le risposte del sistema nervoso autonomo non sono così uniformi e stereotipate come riteneva inizialmente Cannon. Di norma, stati emozionali diversi sono accompagnati da risposte viscerali di carattere diverso, quali le variazioni del flusso ematico o della frequenza cardiaca.

Secondo la teoria della Arnold le risposte del sistema nervoso autonomo non sono una componente essenziale delle emozioni

Magda Arnold ha elaborato ulteriormente questa linea di pensiero ed ha ipotizzato che le emozioni siano il prodotto di una valutazione inconscia di una situazione potenzialmente nociva o giovevole, mentre i sentimenti sono l'elaborazione conscia di questa valutazione. Perciò i sentimenti rappresentano la tendenza a rispondere in un modo particolare e non la risposta stessa. Le emozioni differiscono fra di loro perché evocano tendenze operative diverse. Di conseguenza, a differenza della teoria di James-Lange, l'ipotesi della Arnold non prevede che sia necessaria una risposta del sistema nervoso autonomo per poter vivere un'emozione.

Si sta sempre più affermando la convinzione che la teoria della "valutazione" della Arnold dia una descrizione complessivamente soddisfacente di come vengano generate le emozioni: la valutazione inconscia, implicita

di uno stimolo è seguita da tendenze operative diverse, poi da risposte periferiche e, infine, da un'esperienza conscia. Un'osservazione fondamentale che suffraga questa ipotesi è che possiamo avere reazioni emozionali a stimoli sottosoglia. Un'importante implicazione della concezione della Arnold è che le emozioni possono avere una loro logica interna, che non deriva né da processi cognitivi consci né da eventi somatici associati agli stati emozionali.

In che misura le emozioni richiedono elaborazioni conscie e inconscie o segnali a feed-back dagli organi periferici? Per rispondere a queste due domande bisogna ancorare lo studio delle emozioni alle neuroscienze. Nell'ultimo decennio sono state identificate in maniera dettagliata le vie nervose implicate nelle componenti periferica (viscerale) e centrale (di valutazione) delle emozioni. È ormai chiaro, dalle ricerche di Cannon, che alla componente periferica contribuisce l'ipotalamo, mentre alla componente centrale, di valutazione sia inconscia che conscia, contribuisce la corteccia cerebrale, ed in special modo la corteccia del cingolo e la corteccia prefrontale. In entrambi i sistemi, un ruolo fondamentale è svolto dall'amigdala, che è un complesso di nuclei sottocorticali che si ritiene coordini l'esperienza conscia e le espressioni periferiche delle emozioni, e segnatamente della paura.

Le ricerche di Joseph LeDoux, Michael Davis e Michael Fanslow indicano che la valutazione inconscia del significato emozionale di uno stimolo comincia prima della sua elaborazione conscia. Inoltre, i sistemi neuronali per l'immagazzinamento delle tracce mnemoniche inconsce relative agli stati emozionali (risposte somatiche) sono diversi da quelli responsabili delle tracce mnemoniche dei sentimenti consci. Le lesioni dell'amigdala, che fa parte di un sistema implicato nell'esperienza e nel ricordo della paura, fanno perdere la capacità che uno stimolo con valenza emozionale induca una risposta emozionale inconscia. Al contrario, le lesioni dell'ippocampo, che è la struttura centrale del sistema del lobo temporale implicato nei processi di memorizzazione conscia (Capitolo 62), interferiscono con la capacità di ricordare le caratteristiche cognitive della paura, per esempio dov'era lo stimolo che aveva scatenato la paura e qual era il contesto in cui era comparso. Mentre i sistemi cognitivi ci mettono davanti ad una scelta fra azioni, i sistemi di valutazione inconscia limitano le opzioni a poche scelte essenziali per le nostre capacità di adattamento.

Un'interessante caratteristica di questa concezione è costituita dal fatto che mette lo studio delle emozioni sullo stesso piano delle ricerche sull'immagazzinamento delle tracce mnemoniche, secondo le quali si distinguono due tipi di memoria: una memoria conscia (*esplicita*) dei fatti e degli eventi personali ed una memoria inconscia (*implicita*) delle esperienze sensoriali e motorie (Capitolo 62). La memoria degli stati emozionali (risposte viscerali e somatiche) richiede l'immagazzinamento di tracce mnemoniche implicite, mentre la memoria dei sentimenti richiede l'immagazzinamento di tracce mnemoniche esplicite.

L'ipotalamo coordina le espressioni periferiche delle emozioni

In che modo l'ipotalamo regola le espressioni fisiologiche delle emozioni? Sappiamo ora che l'ipotalamo agisce sul sistema nervoso autonomo modulando i circuiti riflessi viscerali la cui organizzazione di base risiede a livello del tronco dell'encefalo. Ciò è stato dimostrato per la prima volta nel 1932 da Stephen Ranson in animali anestetizzati, utilizzando metodi stereotassici mediante i quali è possibile posizionare, in modo preciso e riproducibile, elettrodi in regioni diverse dell'ipotalamo. Con questi esperimenti di stimolazione selettiva di regioni diverse dell'ipotalamo Ranson riuscì ad evocare quasi tutte le reazioni note del sistema nervoso autonomo, come l'alterazione della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa, della motilità gastrointestinale, della piloerezione e della contrazione vescicale.

Negli anni intorno al 1940 Walter Hess sviluppò ulteriormente l'approccio di Ranson applicandolo allo studio di gatti svegli, non anestetizzati, e osservò che la stimolazione di regioni diverse dell'ipotalamo evocava una sequela di risposte, associate in modo caratteristico, che sembravano far parte delle risposte organizzate che si osservano in particolari stati emozionali. Per esempio, nei gatti, la stimolazione elettrica dell'ipotalamo laterale e delle fibre di passaggio che decorrono a questo livello (v. Capitolo 51) evocava le risposte vegetative e somatiche caratteristiche dell'ira: aumento della pressione arteriosa, erezione dei peli, costrizione pupillare, arcuamento del dorso ed innalzamento della coda.

Queste osservazioni hanno fornito le basi sperimentali che hanno condotto all'importante conclusione che l'ipotalamo non è soltanto un nucleo motorio del sistema nervoso autonomo. Esso è invece un centro di coordinazione che integra afferenze diverse in modo tale da permettere all'organismo di dare risposte vegetative e somatiche ben organizzate, coerenti ed appropriate. Poiché molte di queste risposte assomigliano a quelle che vengono date nel corso di stati emozionali diversi, Hess suggerì che l'ipotalamo coordini l'espressione comportamentale degli stati emozionali. Quest'ipotesi è corroborata da studi eseguiti con il metodo delle lesioni che indicano che strutture ipotalamiche diverse costituiscono il substrato di un'ampia gamma di stati emozionali diversi. Per esempio, animali con lesioni dell'ipotalamo mediale diventano estremamente eccitabili e danno con facilità risposte aggressive.

Le ricerche sulla rappresentazione corticale dei sentimenti si sono indirizzate verso il sistema limbico

Gli stimoli che hanno un significato emozionale attivano vie sensoriali che inducono l'ipotalamo a mettere in atto una serie di modificazioni a carico della frequenza car-

 ISBN 88-408-1256-3

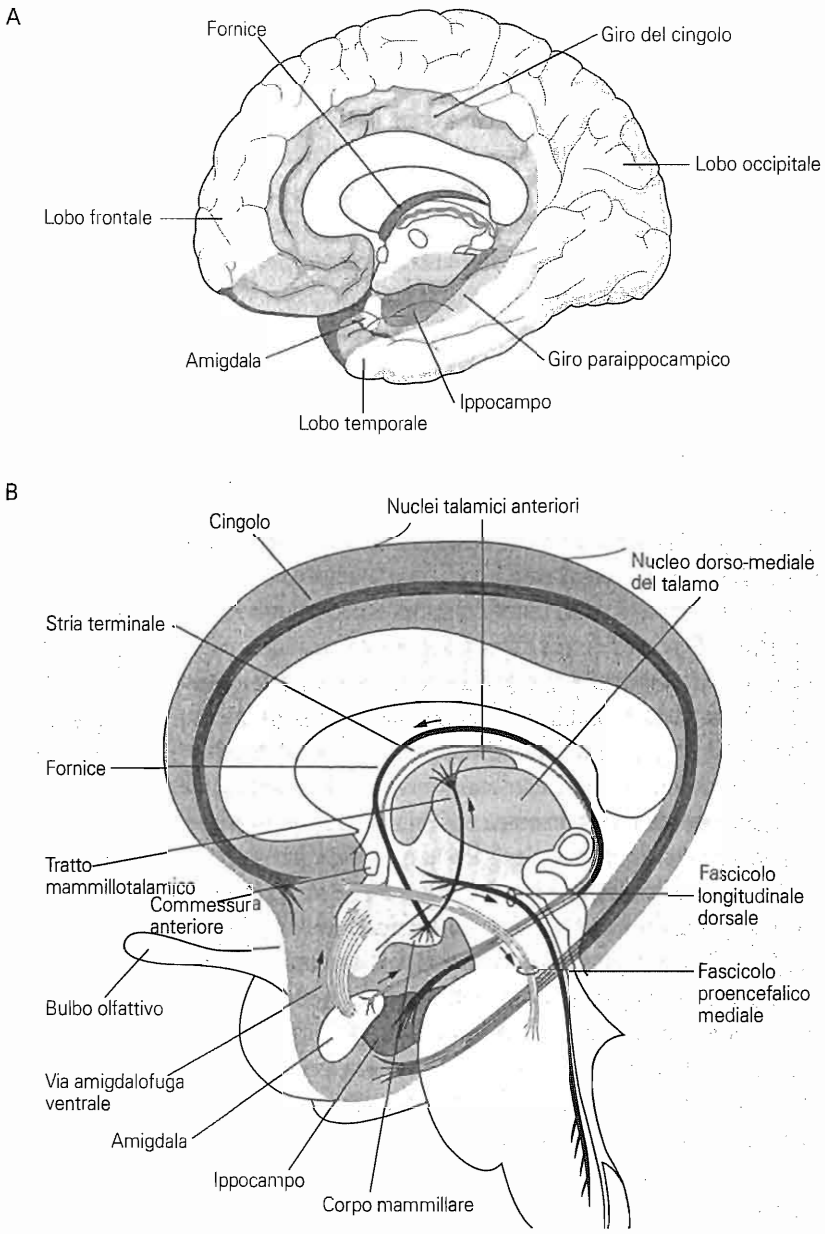


Figura 50.4 Il sistema limbico è costituito dal lobo limbico e da strutture profonde. (Modificata, da Nieuwenhuys e collaboratori, 1988.) A. Veduta mediale del sistema nervoso centrale che mostra la corteccia prefrontale limbica ed il lobo limbico. Il lobo limbico è costituito di tessuto corticale primitivo (in blu) che circonda la parte superiore del tronco dell'encefalo e le strutture corticali sottostanti (l'ippocampo e l'amigdala). B. Interconnessioni delle strutture profonde che vengono incluse nel sistema limbico. La direzione principale del flusso dell'attività nervosa a livello di ogni via di connessione è indicata da una freccia, anche se, in generale, queste vie sono bidirezionali.

diaca, della pressione arteriosa e del ritmo del respiro. (Queste osservazioni sono in accordo con la teoria di James-Lange e con quella di Schachter-Damasio.) Le informazioni sugli stimoli che hanno un significato emozionale vengono ritrasmesse anche alla corteccia cerebrale sia direttamente, dagli organi periferici le cui condizioni omeostatiche sono state modificate, che indirettamente, dall'ipotalamo, dall'amigdala e dalle strutture correlate con queste due formazioni.

Come vengono rappresentati a livello corticale i sentimenti e le emozioni? Nel 1937 James Papez avanzò l'ipotesi che i circuiti corticali preposti ai sentimenti siano situati nel *lobo limbico*, che è una delle regioni cerebrali identificate da Paul Broca. Il lobo limbico è costituito da una serie di formazioni corticali filogeneticamente primitive disposte ad anello attorno al tronco dell'encefalo e comprende il giro del cingolo, il giro paraippocampico (che è la continuazione verso l'avanti e verso il basso del giro del cingolo) e la formazione dell'ippocampo, che occupa una posizione più profonda del giro paraippocampico ed è, dal punto di vista morfologico, ancora più semplice della corteccia sovrastante (Figura 50.4). La formazione dell'ippocampo comprende, oltre all'ippocampo propriamente detto, il giro dentato e il subiculum.

Papez ipotizzò che, poiché l'ipotalamo è connesso reciprocamente con aree della corteccia cerebrale, le informazioni sugli aspetti consci e periferici delle emozioni debbono influenzarsi reciprocamente. Papez avanzò l'ipotesi che il neocortex possa influenzare l'ipotalamo per il tramite di proiezioni al giro del cingolo e da questo alla formazione dell'ippocampo. Secondo quest'ipotesi, la formazione dell'ippocampo elaborerebbe le informazioni che riceve dal giro del cingolo e le invierebbe ai corpi mammillari dell'ipotalamo attraverso il fornice (che è una delle vie efferenti dell'ippocampo; v. Figura 50.4). L'ipotalamo, a sua volta, ritrasmetterebbe queste informazioni al giro del cingolo attraverso una via che dai corpi mammillari va ai nuclei talamici anteriori (il tratto

mammillotalamico) e da questi nuclei al giro del cingolo (Figura 50.5). Coerente con questa ipotesi è l'osservazione clinica che i pazienti infettati dal virus della rabbia, che colpisce elettivamente l'ippocampo, presentano gravi alterazioni dello stato emozionale, fra le quali vanno segnalati accessi di terrore e di rabbia.

Il concetto di sistema limbico fu successivamente ampliato da Paul MacLean, che vi incluse alcune regioni dell'ipotalamo, l'area settale, il nucleo accumbens (che fa parte dello striato), alcune aree neocorticali, come la corteccia orbitofrontale, e, cosa particolarmente importante, l'amigdala. Gli studi anatomici moderni hanno confermato l'esistenza di ricche connessioni dirette tra aree neocorticali, la formazione dell'ippocampo e l'amigdala (Figura 50.5).

Come vedremo in seguito, Papez aveva attribuito, giustamente, alla corteccia del cingolo un importante ruolo funzionale nella percezione dei sentimenti e delle emozioni. Tuttavia, aveva sbagliato quando aveva ipotizzato che l'ippocampo coordinasse l'attività dell'ipotalamo con quella della corteccia del cingolo, in quanto questo ruolo di coordinazione viene invece svolto dall'amigdala.

Le prime prove sulla rappresentazione delle emozioni nel sistema limbico sono state ottenute nel 1939, quando Heinrich Klüver e Paul Bucy dimostrarono che, nella Scimmia, l'ablazione bilaterale del lobo temporale (del quale fanno parte l'amigdala e la formazione dell'ippocampo, nonché la corteccia temporale non limbica) provocava una particolare sindrome comportamentale, caratterizzata da notevoli variazioni del comportamento emozionale. Dopo l'intervento, le scimmie, che prima erano molto selvatiche, diventavano mansuete, non avevano più paura ed esibivano scarse reazioni emotive. Questi animali esibivano inoltre una serie di modificazioni comportamentali non direttamente in rapporto con le emozioni. Mettevano ogni genere di oggetti in bocca, presentavano un considerevole aumento dell'appetito sessuale e tendevano ad accoppiarsi con oggetti ed animali di specie diverse. Infine, gli animali mostravano una marcata tendenza ad osservare ogni cosa e a reagire ad ogni stimolo visivo, pur non essendo in grado di riconoscere neppure gli oggetti familiari.

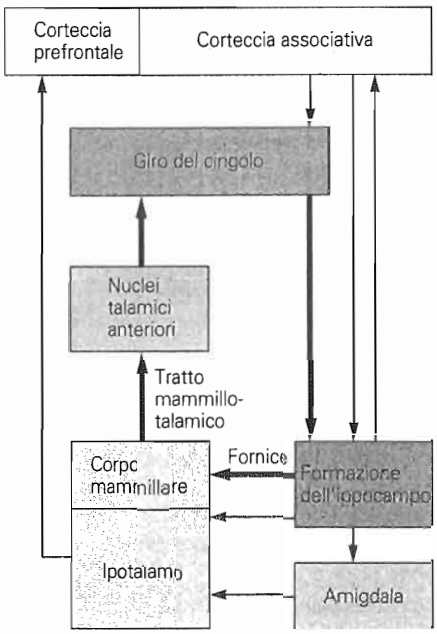


Figura 50.5 Circuito nervoso per le emozioni proposto originariamente da James Papez e completato successivamente da Paul MacLean. Il circuito originariamente proposto da James Papez è indicato dalle linee spesse; le connessioni identificate più recentemente sono indicate dalle linee sottili. Sono state riportate le proiezioni, ben note, del fornice alle regioni dell'ipotalamo (corpi mammillari e altre aree ipotalamiche) e quelle dell'ipotalamo alla corteccia prefrontale. Sono state indicate anche una via che mette in connessione l'amigdala con strutture limbiche e le connessioni reciproche fra la formazione dell'ippocampo e la corteccia associativa. La formazione dell'ippocampo comprende l'ippocampo propriamente detto e le strutture circostanti, costituite dalla corteccia entorinale e dal complesso del subiculum.

L'amigdala è la parte del sistema limbico più specificatamente implicata nell'esperienza emozionale

Le idee di Papez ebbero un'influenza così grande sui ricercatori del suo tempo che per alcuni anni tutte le manifestazioni della sindrome di Klüver-Bucy furono attribuite alla lesione del sistema limbico. Tuttavia è diventato ora chiaro che in questa sindrome si possono distinguere più componenti e che solo alcune di queste coinvolgono il sistema limbico. Per esempio, i deficit visivi della sindrome di Klüver-Bucy sono dovuti in larga misura alla lesione delle aree associative visive della corteccia temporale inferiore, che sono implicate, oltre che in altre funzioni, anche nel riconoscimento delle fisionomie e di altri stimoli visivi complessi (Capitolo 28). Ma, ciò che più importante, è stato dimostrato che l'ippocampo, i corpi mammillari ed i nuclei talamici anteriori, che nella teoria di Papez sulle emozioni avevano un ruolo centrale, non sono implicati nelle emozioni, ma sono di fondamentale importanza per la conservazione delle tracce della memoria dichiarativa (Capitolo 62). Perciò, con l'eccezione del giro del cingolo e di quello paraippocampico, la maggior parte del sistema limbico, com'era stato originariamente definito da Papez, non svolge un ruolo rilevante nelle componenti emozionali della sindrome di Klüver-Bucy e, in generale, nelle emozioni.

Numerose prove sperimentali ottenute sia nell'Uomo che negli animali da esperimento hanno documentato che è l'amigdala, piuttosto che l'ippocampo, ad essere interposta fra le regioni implicate nelle espressioni somatiche delle emozioni (l'ipotalamo ed i nuclei del tronco dell'encefalo) e le aree del neocortex implicate nei sentimenti consci, ed in special modo nella paura (le cortecce del cingolo, paraippocampica e frontale).

Per esempio, nell'Uomo la stimolazione dell'amigdala provoca senso di paura e di apprensione. Al contrario, dopo lesione dell'amigdala gli animali da esperimento

 ISBN 88-408-1256-3

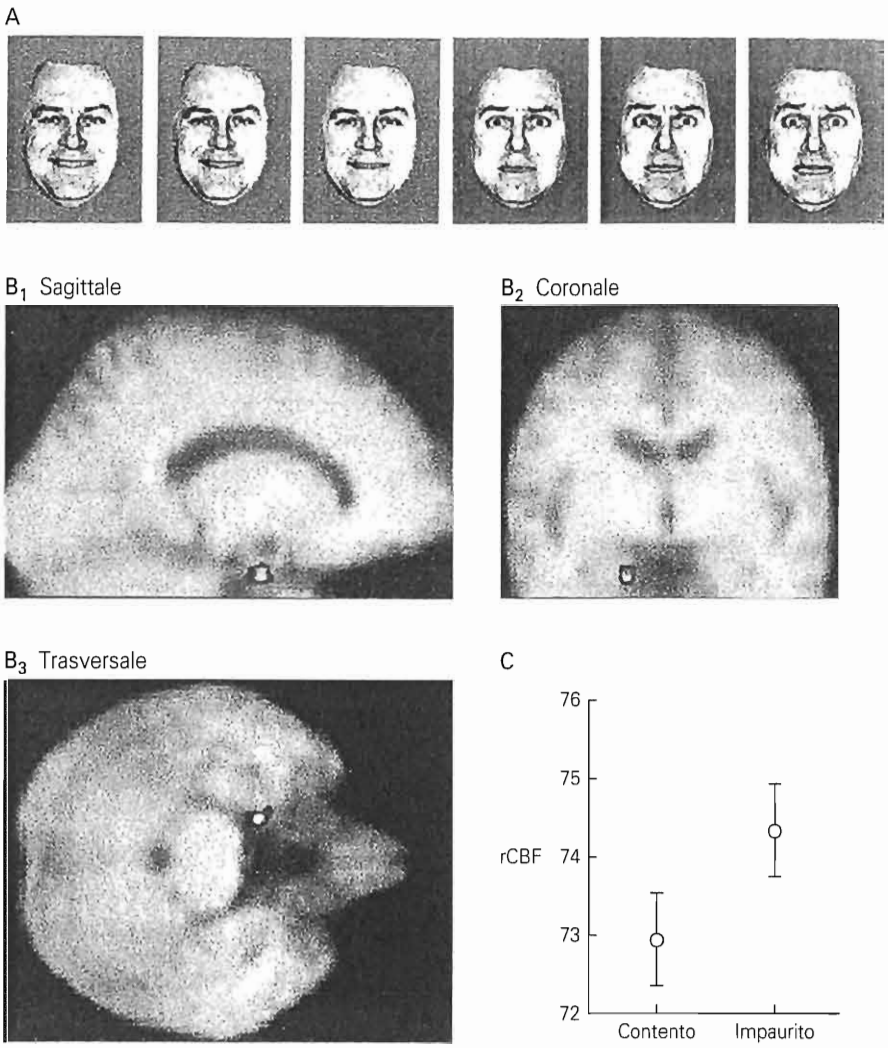


Figura 50.6 Il ruolo dell'amigdala nelle risposte emozionali è stato documentato da studi di visualizzazione cerebrale *in vivo*. (Da Morris e collaboratori, 1996.)
A. Serie di facce con espressioni che variano gradualmente dalla contentezza alla paura. L'attività cerebrale dei soggetti normali reclutati per questa ricerca veniva registrata mentre guardavano le facce rappresentate in figura.
B. Con la presentazione di ciascuna di queste facce solo l'attività dell'amigdala di sinistra cambiava in maniera sistematica. La regione la cui attività era correlata con il tipo di faccia presentata è indicata in giallo e in rosso.
C. Flusso ematico cerebrale regionale medio (rCBF) nel corso della presentazione delle espressioni di grande contentezza e di grande paura. Questi risultati sono in accordo con quelli ottenuti negli esperimenti di registrazione e di ablazione condotti negli animali, dai quali emergeva che l'amigdala ha un ruolo fondamentale nelle emozioni, in special modo nella paura.

diventano mansueti. Nell'Uomo lesioni isolate dell'amigdala si osservano raramente, mentre sono di più comune osservazione lesioni più diffuse che coinvolgono anche l'amigdala. La malattia di Urbach-Wiethe è una forma patologica degenerativa nella quale si ha deposizione di calcio nell'amigdala. Quando questa malattia compare precocemente, i pazienti con lesioni bilaterali dell'amigdala non sono in grado di apprendere ad usare le informazioni sensoriali che i soggetti normali utilizzano per riconoscere la paura in base alle espressioni facciali e per cogliere piccole differenze nelle altre espressioni facciali. La malattia di Urbach-Wiethe altera i processi di elaborazione inconscia delle informazioni sensoriali che segnalano la paura sia nelle espressioni facciali reali che in quelle tratte dalla memoria.

Questa malattia non fa perdere la capacità di discriminare in maniera conscia fra stimoli visivi complessi come le facce. Infatti, i pazienti sono in grado di riconoscere agevolmente i volti di persone familiari riprodotti in fotografia. Per esempio, in una paziente con degenerazione dell'amigdala si procedette a studiare la capacità di valutare l'intensità delle espressioni facciali quando passano gradualmente dalla contentezza alla sorpresa, alla paura, alla collera, al disgusto e infine alla tristezza. Rispetto ai soggetti di controllo, la paziente riteneva meno intense le espressioni di paura, rabbia e sorpresa; la capacità della paziente di riconoscere la fisionomia di persone familiari, anche di quelle che non aveva visto da molti anni appariva invece ben conservata.

Questi risultati suggeriscono che esistano due sistemi neurali anatomicamente distinti. Un sistema, localizzato a livello della corteccia inferotemporale, è implicato nella memoria esplicita dell'identità dei volti. L'altro, localizzato a livello dell'amigdala, è invece implicato nella memoria implicita degli elementi sensoriali che segnalano le emozioni espresse dai volti. In accordo con questa interpretazione, ricerche condotte utilizzando la tomografia ad emissione di positroni (TEP) e la risonanza magnetica funzionale per immagini (RMIf) hanno dimostrato con chiarezza che l'amigdala è coinvolta nel riconoscimento delle espressioni emozionali. Quando ad un gruppo di volontari venne chiesto di guardare fotografie di volti impauriti o contenti, le risposte dell'amigdala, ed in particolare di quella dell'emisfero sinistro, erano significativamente più intense quando i soggetti osservavano espressioni di paura rispetto a quelle che si ottenevano quando osservavano espressioni di contentezza. Inoltre, le risposte dell'amigdala di sinistra aumentavano di intensità mano a mano che aumentava il grado di paura e diminuivano mano a mano che aumentava il grado di contentezza (Figura 50.6).

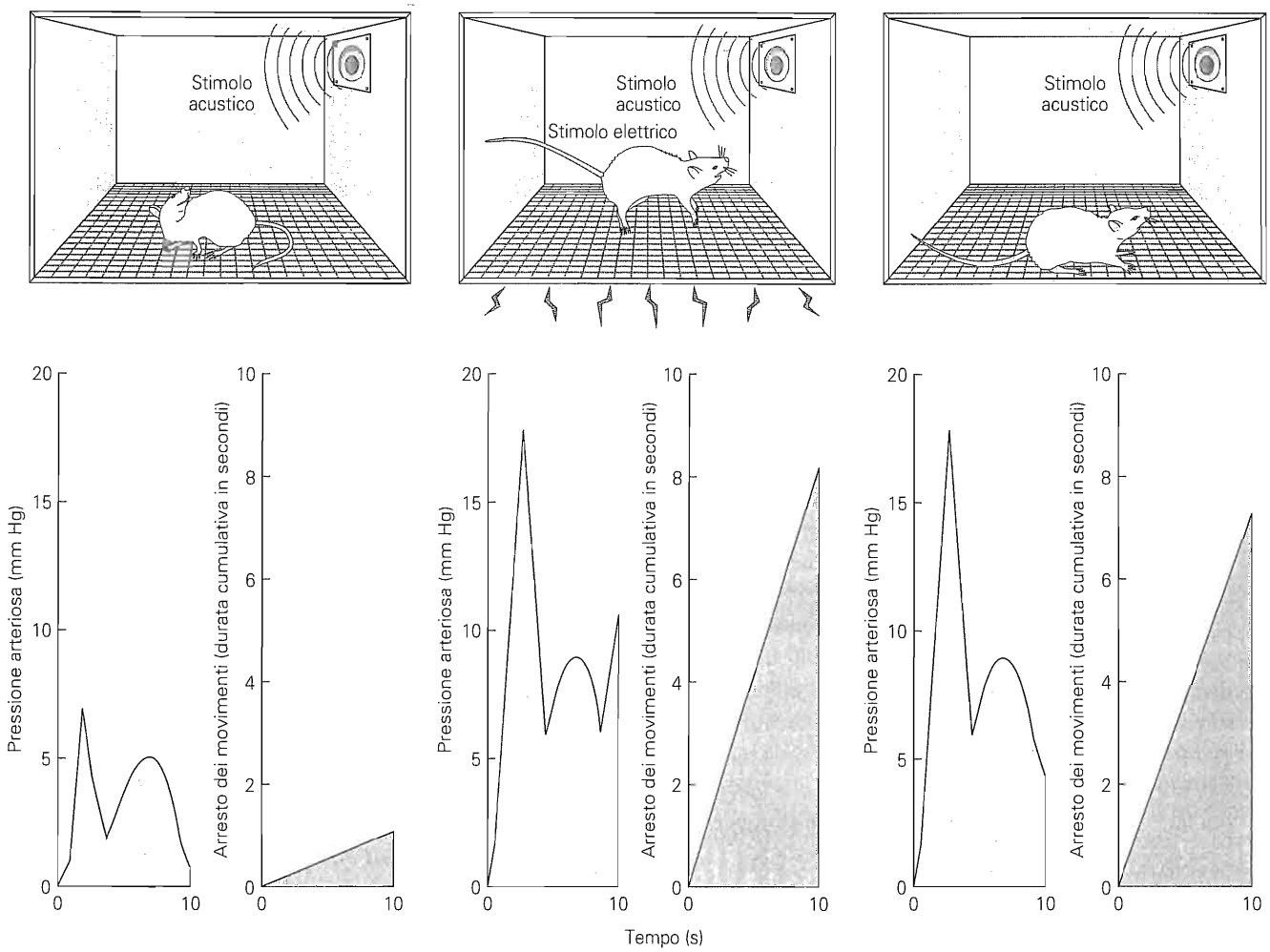


Figura 50.7 Il condizionamento classico della paura può essere dimostrato accoppiando uno stimolo acustico con uno shock elettrico di moderata intensità applicato alla zampa di un ratto. In un gruppo di prove al ratto veniva fatto ascoltare uno stimolo acustico (riquadro a sinistra), che aveva effetti relativamente modesti sulla pressione arteriosa e sul movimento. Successivamente, lo stesso stimolo acustico veniva accoppiato con uno shock elettrico alla zampa (al centro). Dopo numerose ripetizioni, l'esposizione a questa coppia di stimoli determinava un aumento della pressione arteriosa e l'immobilizzazione dell'animale; a questo punto anche il solo stimolo acustico era divenuto sufficiente perché l'animale rimanesse immobile per un lungo periodo di tempo. L'animale perciò era diventato condizionato alla paura e quindi la presentazione del solo stimolo acustico evocava variazioni fisiologiche della pressione arteriosa e arresto di ogni movimento simili a quelle evocate dallo stimolo acustico accoppiato allo shock elettrico (a destra). (Da LeDoux, 1994.)

In che modo l'amigdala contribuisce all'elaborazione di una risposta emozionale agli stimoli visivi? Le risposte appropriate alla vista di segnali con valenza emozionale vengono codificate dalla corteccia inferotemporale. Neuroni della corteccia inferotemporale rispondono alle caratteristiche delle facce, compresa la direzione dello sguardo. Le lesioni di quest'area interferiscono con la capacità di discriminare la direzione dello sguardo di altre facce. Poiché l'amigdala riceve afferenze dalla corteccia inferotemporale e possiede cospicue connessioni con il sistema nervoso autonomo, è in condizione di mediare le risposte emozionali a stimoli visivi complessi.

Come mise in evidenza per primo Charles Darwin nel 1872, le espressioni facciali di paura, rabbia e contentezza sono praticamente universali ed hanno un significato che non è solo personale ma anche sociale. In realtà, in un ambiente sociale complesso, il riconoscimento delle espressioni facciali è essenziale per riscuotere successo. Perciò, le alterazioni comportamentali provocate da lesioni dell'amigdala suggeriscono che questa formazione sia importante per la conoscenza dell'ambiente sociale in cui ci si trova a vivere.

Le risposte emozionali apprese con l'esperienza vengono elaborate a livello dell'amigdala

L'amigdala è una formazione complessa composta da circa 10 nuclei. Le informazioni sensoriali relative ai vari stati emozionali appresi con l'esperienza, soprattutto quelle relative alla paura e all'ansietà, raggiungono l'amigdala attraverso un gruppo particolare di nuclei: il complesso basolaterale.

L'amigdala media risposte emozionali sia innate che acquisite. L'esempio di stato emozionale appreso con l'esperienza che è stato studiato in modo più approfondito è

 ISBN 88-408-1256-3

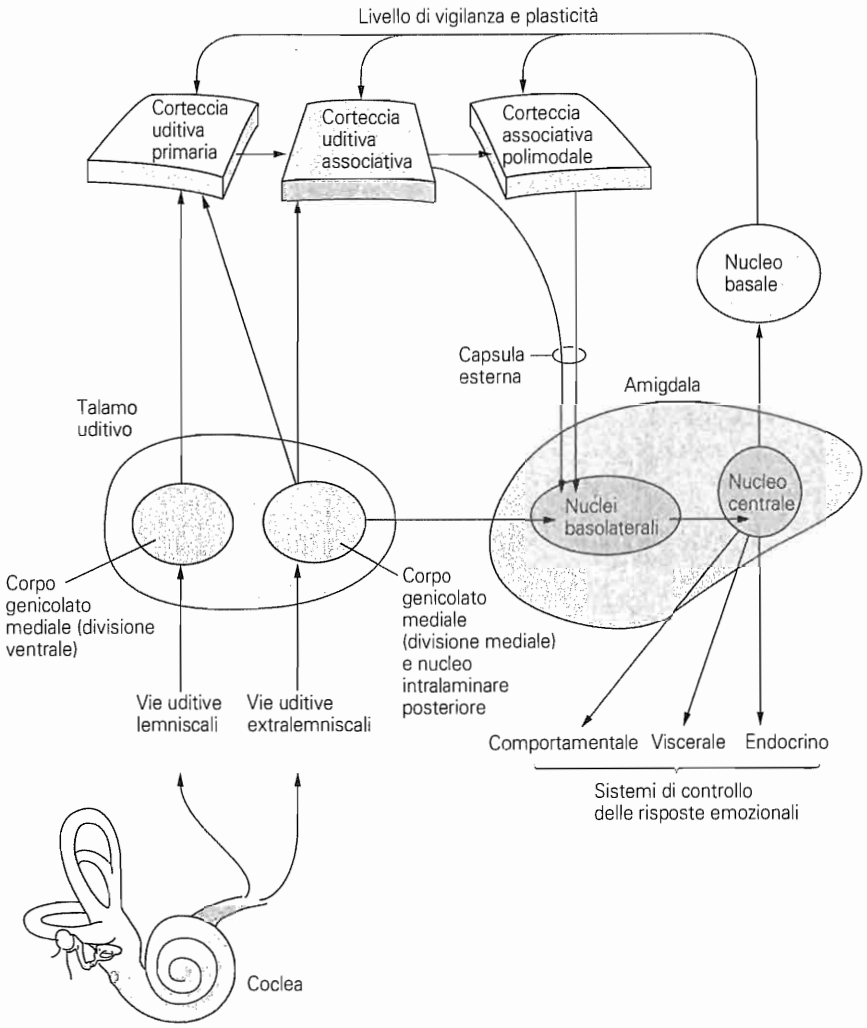


Figura 50.8 Vie nervose implicate nell'elaborazione delle informazioni emozionali. Le informazioni sensoriali vengono trasmesse al talamo dalle vie lemniscali. Per esempio, le informazioni uditive raggiungono la divisione ventrale del corpo genicolato mediale. Altre vie uditive extralemniscali trasmettono informazioni ad altre parti del talamo: la divisione mediale del corpo genicolato mediale e il nucleo intralaminare posteriore. La via lemniscale della divisione ventrale del corpo genicolato mediale proietta soltanto alla corteccia uditiva primaria, mentre le vie uditive extralemniscali del corpo genicolato mediale e del nucleo intralaminare posteriore proiettano sia alla corteccia uditiva primaria che alla corteccia uditiva associativa, oltre che al nucleo basolaterale dell'amigdala. Queste vie che dal talamo si portano all'amigdala sono implicate nei processi di apprendimento emozionale. Il nucleo anteriore (non riportato in figura) proietta diffusamente a varie aree corticali e al nucleo centrale dell'amigdala. Il nucleo da cui si originano le proiezioni efferenti dell'amigdala, il nucleo centrale, forma estese connessioni con i nuclei del tronco dell'encefalo implicati nel controllo delle risposte emozionali. Esso proietta anche al nucleo basale, che, a sua volta, invia proiezioni diffuse a varie aree corticali. Le proiezioni colinergiche che dal nucleo basale si portano alla corteccia sarebbero implicate nei meccanismi corticali che mediano i livelli di vigilanza. (Modificata, da LeDoux, 1992.)

il condizionamento classico della paura (Capitolo 62). Negli animali da esperimento le lesioni bilaterali del complesso basolaterale dell'amigdala aboliscono le risposte apprese di paura. In questo tipo di apprendimento, inizialmente uno stimolo neutro, come uno stimolo acustico che non evoca alcuna risposta da parte del sistema nervoso autonomo, viene accoppiato con uno shock elettrico alle zampe, che provoca dolore, paura e risposte del sistema nervoso autonomo. Dopo che i due stimoli sono stati accoppiati parecchie volte, lo stimolo acustico acquisisce la capacità di evocare da solo reazioni di paura, quali l'arresto brusco di ogni movimento o modificazioni della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa (Figura 50.7).

Le informazioni sensoriali sullo stimolo acustico vengono convogliate al complesso basolaterale da due fonti: direttamente e rapidamente dal nucleo sensoriale acustico del talamo e, indirettamente e più lentamente, dalle aree sensoriali primarie della corteccia. Per molti tipi di emozioni, e in special modo per la paura, le informazioni ritrasmesse dal talamo all'amigdala sono di grande importanza perché questa formazione possa dare l'avvio a risposte emozionali elementari che compaiono dopo brevi latenze e che possono essere di grande importanza in situazioni di pericolo immanente. Queste informazioni che sono rapidamente disponibili possono preparare l'amigdala alla ricezione di informazioni più sofisticate provenienti dai centri superiori, che proiettano principalmente ai nuclei del complesso basolaterale (Figura 50.8), ma anche ai nuclei basomediali accessori. In accordo con il loro ruolo nell'immagazzinamento delle tracce mnemoniche, la stimolazione delle vie afferenti che si originano dal talamo o dalla corteccia produce modificazioni a lungo termine dell'efficacia sinaptica (potenziamento a lungo termine; v. Capitolo 63) a livello del complesso basolaterale.

Questi tipi di risposte ad uno stimolo che in precedenza era neutro assomigliano, come vedremo nel Capitolo 61, agli stati d'ansia dell'Uomo. Per esempio, i soggetti ai quali viene presentato ripetutamente uno stimolo acustico neutro insieme ad un rumore sgradevolmente intenso danno rapidamente una risposta emozionale, caratterizzata da sudorazione delle mani e della faccia e secchezza delle fauci, quando viene presentato loro soltanto lo stimolo acustico neutro. Al contrario, i pazienti con lesione dell'amigdala non apprendono ad aver paura dello stimolo acustico neutro, anche se la maggior parte di essi è conscia che lo stimolo acustico neutro ed il rumore sgradevole sono accoppiati insieme.

Oltre alla semplice paura condizionata, sia gli animali da esperimento che gli uomini sono in grado di acquisire

anche la cosiddetta risposta di trasalimento potenziata dalla paura. Gli uomini e gli animali da esperimento trasaliscono in misura più accentuata in risposta ad un forte rumore quando sono spaventati che quando sono rilassati. Per esempio, quando un ratto apprende ad aver paura a seguito dell'associazione di uno stimolo acustico neutro con uno shock elettrico applicato alla zampa, trasalirà in modo molto più vivace in risposta ad un forte rumore presentato con il suono condizionato (cioè quando l'animale è impaurito) che non allo stesso rumore intenso presentato senza lo stimolo acustico condizionato (vale a dire quando l'animale è rilassato). La lesione bilaterale dell'amigdala elimina anche questa forma di paura appresa con l'esperienza.

Dove viene immagazzinato il ricordo della paura appresa? Una possibilità è che le memorie emozionali, come quelle concernenti la paura, siano immagazzinate direttamente nell'amigdala in quanto la lesione di questa formazione abolisce la componente emozionale della risposta appresa. Tuttavia, l'ablazione dell'amigdala elimina non solo la risposta di paura appresa, ma anche la risposta innata (non condizionata) di paura. Di fatto, elimina la capacità di esprimere un'emozione. Quest'osservazione suggerisce la possibilità che le memorie emozionali non siano immagazzinate direttamente nell'amigdala ma nelle cortecce del giro del cingolo e di quello ippocampico, con le quali l'amigdala ha connessioni reciproche.

L'amigdala è probabilmente implicata sia nella risposta agli stimoli che destano piacere che a quelli che incutono paura

Oltre a avere un ruolo funzionale nelle espressioni della paura ed in altre reazioni emozionali negative, l'amigdala ha un ruolo anche nelle reazioni di piacere ed in altre reazioni emozionali appetitive. Quando uno stimolo neutro discriminabile, come un tono musicale, viene accoppiato con uno stimolo di rinforzo positivo come il cibo, il tono può essere associato o con gli attributi del cibo che costituiscono una ricompensa (il suo gusto) o con quelli che invece non sono fonte di ricompensa (la vista delle pietanze). Le lesioni dei nuclei del complesso basolaterale lasciano inalterate le associazioni fra il tono e gli attributi del cibo che non sono fonte di ricompensa, ma abolisco le associazioni del tono con gli attributi del cibo che rappresentano una ricompensa. Si ricordi che nella sindrome di Klüver-Bucy gli animali tendono di frequente a portare in bocca oggetti non edibili (che non sono fonte di ricompensa).

Infine, l'amigdala è necessaria per una forma di apprendimento detto *condizionamento al contesto* (o *condizionamento al luogo*) mediante il quale l'animale apprende ad aumentare i suoi contatti con ambienti nei quali aveva incontrato in precedenza stimoli essenziali per la sopravvivenza ed a minimizzare i contatti con ambienti nei quali sono presenti stimoli che destano avversione o sono fonte di pericolo. Le preferenze positive per un luogo possono essere condizionate non solo in associazione con il cibo o con un partner sessuale, ma anche con sostanze chimiche, come le droghe che agiscono da stimolanti.

La preferenza per un luogo può essere utilizzata per valutare la capacità degli stimoli di fungere da rinforzo, sia quando si tratta di rinforzi semplici (sostanze dolci) che quando si tratta di rinforzi più complessi (partner sessuali). L'insieme degli stimoli che costituiscono il particolare ambiente in cui viene ottenuta la ricompensa viene associato con la ricompensa stessa. Di conseguenza, questi *elementi caratteristici del luogo* assumono col tempo una valenza positiva e perciò tendono ad aumentare la probabilità che l'animale ricerchi ancora quel luogo e rimanga in contatto con esso, anche quando lo stimolo fonte della ricompensa primaria non è più presente. È presumibile che gli elementi caratteristici del luogo acquisiscano una valenza positiva, almeno in parte, con un meccanismo di condizionamento classico (Capitolo 62). Sono state fornite numerose prove sperimentali che l'amigdala, e segnatamente il complesso basolaterale, che integra le informazioni sensoriali afferenti, è implicata nel processo che associa un certo ambiente con il concetto di ricompensa. Il condizionamento al contesto richiede anche l'acquisizione e l'integrazione delle informazioni sensoriali che riguardano un certo luogo e, in particolare, richiedono il contributo dell'ippocampo (Capitolo 62).

L'amigdala media sia le manifestazioni di carattere vegetativo che accompagnano le emozioni che la percezione cosciente delle emozioni stesse

L'amigdala è implicata nella mediazione sia degli stati emozionali inconsci che dei sentimenti consci. Coerentemente con questa sua duplice funzione nel controllo delle emozioni, l'amigdala ha due ordini di proiezioni. Molte manifestazioni viscerali degli stati emozionali sono mediate dall'amigdala attraverso le sue connessioni con l'ipotalamo ed il sistema nervoso autonomo. Le influenze dell'amigdala sui sentimenti consci sono mediate dalle sue proiezioni al giro del cingolo ed alla corteccia prefrontale.

I nuclei dell'amigdala sono reciprocamente interconnessi con l'ipotalamo laterale, il tronco dell'encefalo, l'ippocampo, il talamo ed il neocortex. Il nucleo basolaterale dell'amigdala riceve una gran messe di informazioni di tutte le modalità sensoriali e ritrasmette queste informazioni alla principale regione efferente, il nucleo centrale, sia direttamente che attraverso i nuclei basali basolaterale ed accessorio. Il nucleo centrale è reciprocamente connesso con le sue strutture bersaglio per mezzo di due importanti proiezioni efferenti: la *stria terminale* e la *via amigdalofuga ventrale* (Figura 50.4B). Come è logico attendersi sulla base del suo duplice ruolo, le proiezioni efferenti dell'amigdala influenzano sia la componente viscerale che quella cognitiva delle emozioni. La stria termina-

 ISBN 88-408-1256-3

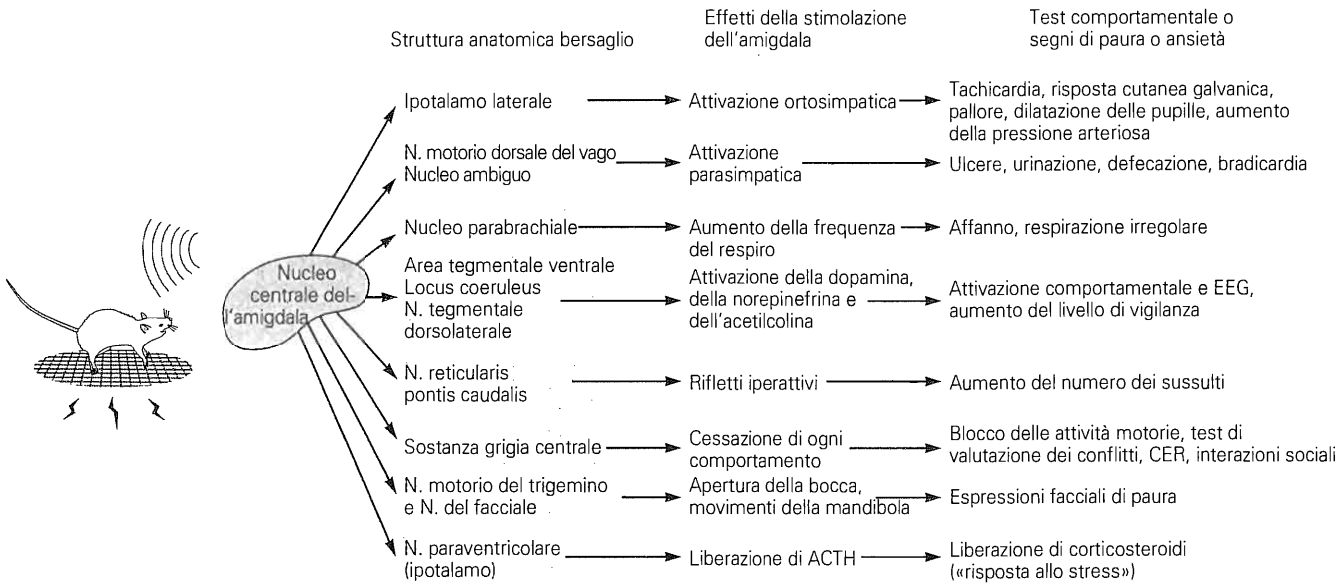


Figura 50.9 Connessioni dirette fra il nucleo centrale dell'amigdala e diversi nuclei dell'ipotalamo e del tronco dell'encefalo implicati nell'esecuzione di vari test utilizzati per la misurazione dei livelli di paura ed ansietà. ACTH = adrenocorticotropina; CER = risposta emozionale condizionata; EEG = elettroencefalografico; N = nucleo. (Da Davis, 1992.)

le proietta all'ipotalamo, al nucleo proprio della stria terminale e al nucleo accumbens. La via amigdalofuga ventrale proietta al tronco dell'encefalo, al nucleo dorso-mediale del talamo, alla parte rostrale del giro del cingolo e alla corteccia orbitofrontale.

La stimolazione elettrica del nucleo centrale provoca aumento della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e della frequenza del respiro per il tramite delle sue proiezioni all'ipotalamo laterale ed al tronco dell'encefalo (Figura 50.9). Di converso, la lesione di questo nucleo blocca queste risposte del sistema nervoso autonomo. Il nucleo centrale proietta anche direttamente ed indirettamente (attraverso il nucleo proprio della stria terminale) al nucleo paraventricolare dell'ipotalamo, che media le risposte neuroendocrine agli stimoli che inducono paura e stress.

Il nucleo centrale svolge anche un importante ruolo funzionale nella regolazione dello stato di vigilanza e nella percezione conscia delle emozioni. Esso svolge questo ruolo per il tramite delle sue proiezioni alle aree associative della corteccia, ed in special modo alla parte rostrale del giro del cingolo ed alla corteccia orbitofrontale. Si ritiene che il nucleo centrale medi questi aspetti del livello di vigilanza non solo attraverso le sue proiezioni dirette ai vari nuclei (Figura 50.9), ma anche attraverso proiezioni indirette al nucleo basale.

È noto che nel Topo ed in altri animali l'immagazzinamento nella memoria di eventi a contenuto emozionale da parte del sistema limbico è mediato da un meccanismo β-adrenergico. Lawrence Cahill, James McGaugh e collaboratori hanno studiato gli effetti del propanololo, che è un bloccante dei recettori β-adrenergici, sulla memoria a lungo termine di un breve racconto a forte contenuto emozionale e di un altro racconto analogo, ma più neutro dal punto di vista emozionale. Il bloccante β-adrenergico interferiva selettivamente con la memoria del racconto a contenuto emozionale e ciò suggerisce che quest'effetto non possa venir ascritto alle proprietà aspecifiche del farmaco sul livello di vigilanza e sull'attenzione. Il propanololo inoltre non blocca la reazione emotiva iniziale che si produce quando il racconto viene udito per la prima volta, ma blocca selettivamente il ricordo del racconto.

Anche le cortecce frontale, del cingolo e paraippocampica sono implicate nelle emozioni

La stimolazione elettrica della corteccia orbitofrontale provoca la comparsa di numerose risposte del sistema nervoso autonomo (aumento della pressione arteriosa, dilatazione delle pupille, salivazione e inibizione delle contrazioni gastro-intestinali): Queste osservazioni suggeriscono che quest'area corticale sia implicata nella regolazione del livello di vigilanza generale. Nei primati le lesioni della corteccia orbitofrontale riducono il normale livello di aggressività e le risposte emozionali e a volte gli animali lesionati non manifestano affatto rabbia e ira quando, nel corso dell'addestramento, non ricevono la ricompensa che si aspettano. Le lesioni che comprendono la parte anteriore della corteccia del cingolo riducono anche l'intensità del dolore cronico intrattabile. Questo fatto suggerisce che la corteccia limbica medii anche questa manifestazione del comportamento emozionale.

Nel 1935 John Fulton e Carlyle Jacobsen riferirono per primi che nello Scimpanzé l'ablazione della corteccia frontale (*lobotomia*) aveva un effetto di sedazione. Appe-

na pochi mesi dopo la pubblicazione dei risultati di questi esperimenti il neuropsichiatra portoghese Egas Moniz eseguì la prima lobotomia prefrontale nell'Uomo. Al fine di alleviare le turbe emozionali che spesso si accompagnano alle malattie mentali gravi Moniz sezionò le connessioni associative limbiche isolando in tal modo la corteccia orbitofrontale.

I primi risultati della lobotomia frontale ebbero esito apparentemente favorevole. Molti pazienti presentavano una marcata riduzione del loro stato d'ansia. Tuttavia, i risultati di successive e più approfondite indagini condussero all'abbandono di questo tipo di intervento, anche perché si aveva un'elevata incidenza di complicazioni, come la comparsa di manifestazioni epilettiche o di modificazioni abnormi della personalità, quali la perdita di ogni inibizione e la mancanza di iniziativa e di motivazione. Inoltre, con l'avvento di farmaci psicoterapeutici efficaci questo tipo di intervento chirurgico radicale divenne del tutto inutile.

Le connessioni reciproche fra l'amigdala ed il neocortex potrebbero costituire il substrato attraverso il quale l'apprendimento e l'esperienza potrebbero essere incorporati negli aspetti cognitivi delle emozioni. I meccanismi corticali forniscono un mezzo attraverso il quale la memoria e l'immaginazione, e non solo gli stimoli esterni, possono evocare sentimenti e rendere possibile l'utilizzo di informazioni emozionali nei processi cognitivi. Le strutture corticali forniscono al pensiero consapevole anche la possibilità di sopprimere le risposte emozionali riflesse. Una volta che sappiamo che un "orso" è solo un'ombra che assomiglia ad un orso, la paura cessa. Si ritiene che la corteccia frontale ventromediale sia una delle regioni implicate nel controllo cognitivo delle risposte emozionali, ma abbiamo ancora solo modeste conoscenze sul ruolo del proencefalo nei sentimenti complessi.

Le lesioni delle regioni ventrali del lobo frontale provocano disinibizione delle forme di comportamento socialmente inopportune. Questa mancanza di freni inibitori è stata osservata spesso nei pazienti sottoposti ad interventi di psicochirurgia dei lobi frontali. Una marcata alterazione comportamentale era presente anche nel famoso caso di Phineas Gage, che sopravvisse ad una lesione traumatica della parte anteriore del cervello provocata da una sbarra metallica che gli aveva trapassato il cranio a seguito di un incidente subito mentre lavorava in una miniera. Gage ebbe un recupero sorprendente dal tremendo incidente che aveva subito, ma divenne una persona completamente diversa. Non era più in grado di fare piani per il futuro, di rispettare le convenzioni sociali alle quali si era sempre attenuto in precedenza o di scegliere le azioni più vantaggiose per la sua sopravvivenza. Alla sua morte, avvenuta più di un decennio più tardi, non venne eseguita l'autopsia, ma per fortuna il suo cranio, con il foro prodotto dalla sbarra, fu conservato in un museo. Un accurato lavoro di ricostruzione della sede della lesione condotto da Hannah Damasio, utilizzando moderne tecniche di misurazione del cranio, ha portato alla conclusione che la sbarra aveva quasi certamente distrutto la regione ventromediale del lobo frontale (v. Figura 19.2C).

Nei pazienti con lesione della regione ventromediale del lobo frontale sono stati fatti rigorosi test neuropsicologici per valutare l'influenza di informazioni di natura affettiva sul comportamento. Uno di questi test è un "esperimento di gioco d'azzardo" nel quale un giocatore è seduto davanti a quattro mazzi di carte, indicati con le lettere A, B, C e D. Al giocatore viene dato un finanziamento di 2000 $ (in gettoni simili a quelli che si usano nella realtà) e gli viene detto che lo scopo del gioco è quello di perdere il meno possibile e di cercare di guadagnare il massimo possibile. Il gioco consiste nel girare una carta per volta da uno dei quattro mazzi finché lo sperimentatore dice "basta". Al giocatore viene detto che ogni volta che gira una carta guadagna più denaro, tranne quando saltuariamente gira certe carte che gli impongono di restituire denaro allo sperimentatore. Nessuna informazione viene data circa l'entità dei guadagni e delle perdite o sulle carte che si trovano nei diversi mazzi. Solo dopo che una carta è stata girata il giocatore viene a conoscenza del suo valore. Non è disponibile nessun conteggio dei guadagni e delle perdite e quindi il giocatore deve fare affidamento sui conti che può fare mentalmente. Le regole non svelate del gioco sono che le carte dei mazzi A e B rendono 100 $, ma a volte impongono il pagamento di 1250 $. Le carte dei mazzi C e D rendono 50 $, ma possono far perdere soltanto piccole somme (meno di 100 $).

Le persone normali, attratte dalle vincite elevate, all'inizio girano le carte dei mazzi A e B, ma gradualmente, in generale prima che arrivino a girare 30 delle 100 carte che il gioco prevede, passano a preferire le carte dei mazzi C e D. Perciò, i soggetti normali finiscono con il convincersi che i mazzi A e B sono più "rischiosi" degli altri. I pazienti con lesioni dei lobi frontali si comportano in modo del tutto diverso. Dopo aver provato a girare all'inizio le carte di tutti i mazzi, indirizzano la loro preferenza verso i mazzi A e B e, nonostante le perdite elevate e la necessità di dover prendere a prestito del denaro, persistono in questa loro scelta per tutta la durata del test. Essi sanno chiaramente quali sono i mazzi più rischiosi, ma continuano a comportarsi in modo incongruo anche quando il test viene rifatto di nuovo.

Nei pazienti con lesioni dell'amigdala o del lobo frontale vi è una netta dissociazione fra le risposte del sistema nervoso autonomo agli stimoli emotivi e la valutazione cognitiva di questi stimoli. Le lesioni dell'amigdala non alterano le risposte del sistema nervoso autonomo agli stimoli che creano avversione, ma impediscono al soggetto di imparare ad associare un particolare stimolo con una conseguenza negativa. I pazienti con lesioni frontali hanno risposte cutanee galvaniche (intensità della sudorazione valutata mediante misurazioni della conducibilità elettrica della cute) normali a stimoli che provocano "trasalimento", quali forti rumori od intensi lampi di luce che giungono inattesi, e ciò indica che i mecca-

 ISBN 88-408-1256-3

nismi che mediano le risposte del sistema nervoso autonomo sono normali. Tuttavia, quando a questi pazienti vengono presentate immagini che inducono turbamento intercalate ad una serie di immagini che rappresentano scene senza contenuto emozionale o disegni astratti, le risposte del sistema nervoso autonomo agli stimoli ad intenso contenuto emozionale non sono quelle attese. A volte questi pazienti commentano il test dicendo che si rendevano conto che certe immagini avrebbero dovuto turbarli, ma non si sentivano coinvolti emotivamente.

Due sindromi cliniche documentano efficacemente la dissociazione fra elaborazione conscia ed elaborazione inconscia delle informazioni emozionali associate ad un'immagine. I pazienti che soffrono di prosopagnosia (Capitolo 25) non sono in grado di identificare consapevolmente l'identità dei volti, anche quelli di persone familiari e di congiunti, ma presentano risposte del sistema nervoso autonomo (per es., variazioni della conducibilità elettrica della cute) quando vengono presentati loro volti familiari, mentre non danno alcuna risposta di questo tipo ai volti non familiari. Al contrario, i pochi pazienti affetti da sindrome di Capgras sono in grado di riconoscere facilmente i volti familiari ma non danno nessuna risposta emozionale alla loro vista. È sorprendente il fatto che questi pazienti riferiscano che il volto che viene loro mostrato è quello di un impostore che sembra identico a quello della persona da loro conosciuta.

L'ippocampo ha soltanto un ruolo indiretto nelle emozioni

Le prime teorie sul controllo nervoso degli stati emozionali attribuivano all'ippocampo un ruolo di primaria importanza nella coordinazione dell'attività dell'ipotalamo con quella della corteccia cerebrale (v. Figura 50.5). Studi sperimentali condotti successivamente sia nella Scimmia che nell'Uomo hanno dimostrato che questo ruolo di coordinazione viene svolto dall'amigdala e non dall'ippocampo. Il sistema dell'ippocampo è coinvolto invece nella memoria esplicita (dichiarativa) (Capitolo 62).

La diversità dei ruoli in cui sono coinvolti l'amigdala e l'ippocampo è stata dimostrata nel corso di uno studio di tre gruppi di pazienti con lesione selettiva dell'amigdala, dell'ippocampo o di entrambe queste formazioni. A questi pazienti veniva mostrata una serie di diapositive monocromatiche (verdi, blu, gialle o rosse) mentre venivano registrate le risposte del loro sistema nervoso autonomo. Dopo che erano state mostrate loro alcune diapositive colorate, veniva suonato un corno che emetteva un intenso rumore di carattere terrificante. I pazienti con lesione dell'amigdala non acquisivano alcun condizionamento verso l'associazione del colore con il suono. Tuttavia, quando veniva chiesto loro di dire quanti colori avevano visto e quanti di questi erano seguiti dal suono di forte intensità, questi pazienti rispondevano in modo corretto, mostrando di avere acquisito una chiara conoscenza della situazione test. Invece, i pazienti con lesione dell'ippocampo acquisivano il condizionamento verso l'associazione colore-suono del corno, ma non erano in grado di dire quanti colori erano associati al suono del corno. I pazienti con lesione sia dell'amigdala che dell'ippocampo non presentavano le risposte del sistema nervoso autonomo e mostravano di non avere neppure acquisito consapevolezza della situazione test.

Una visione d'insieme

Le esperienze emozionali che noi percepiamo come paura, ira, piacere e contentezza sono il risultato di interazioni fra centri cerebrali superiori e regioni sottocorticali quali l'amigdala e l'ipotalamo. Questa interpretazione è suffragata dal comportamento dei pazienti nei quali è stata effettuata l'ablazione della corteccia prefrontale o del giro del cingolo. Questi pazienti non sono più afflitti dal dolore. Avvertono il dolore come una sensazione qualsiasi e, pur presentando le caratteristiche reazioni del sistema nervoso autonomo, la sensazione di dolore non viene più vissuta come un'intensa esperienza spiacevole.

In conclusione, gli stimoli nocivi e quelli piacevoli hanno un duplice effetto. In primo luogo, attivano risposte del sistema nervoso autonomo e di quello endocrino, che vengono integrate da strutture sottocorticali che innanzitutto modificano il tono del sistema nervoso autonomo e in tal modo preparano l'organismo all'attacco, alla fuga, all'esperienza sessuale o ad altri comportamenti adattativi. Queste forme vegetative di comportamento sono relativamente semplici e non richiedono alcun controllo cosciente. Successivamente, entra in gioco un secondo gruppo di meccanismi che coinvolgono la corteccia cerebrale. L'elaborazione corticale delle informazioni concernenti stimoli a contenuto emozionale produce un'esperienza conscia delle emozioni (sentimenti) nonché segnali che vengono inviati ai centri inferiori e che possono sopprimere o intensificare le manifestazioni somatiche legate alle emozioni.

Molti aspetti delle nostre principali risposte emozionali vengono apprese con l'esperienza e probabilmente durante questo processo di apprendimento i segnali viscerali a feed-back hanno un importante ruolo funzionale. Ma, mano a mano che aumenta la nostra esperienza, la valutazione del significato degli stimoli ambientali comincia a dipendere in misura crescente dai processi cognitivi ed è probabile che le sensazioni viscerali svolgano un ruolo meno importante. Le connessioni anatomiche dell'amigdala con le cortecce associative limbica (giro del cingolo) e frontale (prefrontale) sono il substrato attraverso il quale le sensazioni viscerali inducono la formazione di un ricco assortimento di associazioni e resoconti, che nel loro insieme compongono l'interpretazione cognitiva degli stati emozionali.

Nonostante ciò, gli stati emozionali possono contribuire ai sentimenti consci in un modo meno diretto di

quello proposto originariamente da William James. Antonio Damasio ha ipotizzato che quando pensiamo alle conseguenze potenziali di un comportamento, il ricordo delle esperienze emozionali provate (esperienze viscerali) in circostanze simili può fornire utili indicazioni per valutare il comportamento in questione. La memoria di queste esperienze può attivare proiezioni ascendenti noradrenergiche e colinergiche del tronco dell'encefalo e del proencefalo basale, che, a loro volta attivano la corteccia riproducendo le sensazioni consce dello stato emozionale che viene ricordato e saltando quindi i segnali a feed-back provenienti dal sistema nervoso autonomo. Questo meccanismo può stare alla base dei cosiddetti "sentimenti senza sostanza".

Come vedremo nel capitolo successivo, le emozioni ed i sentimenti sono strettamente connessi con i comportamenti motivati, quali l'assunzione di cibo, l'assunzione di liquidi ed i comportamenti sessuali. Animali adeguatamente motivati vanno alla ricerca di particolari stimoli ambientali: cibo, acqua, calore e cose nuove. Questi stimoli sono connessi con la sopravvivenza e, di conseguenza, sono particolarmente significativi. Quasi per definizione essi evocano piacere e dolore e generano risposte emozionali.

Susan Iversen
Irving Kupfermann
Eric R. Kandel

LETTURE SCELTE

Cannon WB. 1927. The James-Lange theory of emotions: a critical examination and an alternative theory. Am J Psychol 39:106–124.

Cannon WB. 1932. *The Wisdom of the Body.* New York: Norton.

Damasio AR. 1994. *Descarte's Error: Emotion, Reason and the Human Brain.* New York: Grosset-Putnam.

Damasio AR. 1999. *The Feeling of What Happened.* New York: Harcourt Brace.

Davis M. 1992. The role of the amygdala in fear and anxiety. Annu Rev Neurosci 15:353–375.

Fridlund AJ. 1994. *Human Facial Expression: An Evolutionary View.* New York: Academic.

Gallagher M, Holland PC. 1992. Understanding the function of the central nucleus: Is simple conditioning enough? In: J Aggleton (ed). *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction,* pp. 307–321. New York: Wiley-Liss.

Hess WR. 1954. *Diencephalon: Autonomic and Extrapyramidal Functions.* New York: Grune & Stratton.

LeDoux JE. 1996. *The Emotional Brain.* New York: Simon & Schuster.

Loewy AD, Spyer KM (eds). 1990. *Central Regulation of Autonomic Functions.* New York: Oxford Univ. Press.

Papez JW. 1937. A proposed mechanism of emotion. Arch Neurol Psychia 38:725–743.

Ranson SW. 1934. The hypothalamus: its significance for visceral innervation and emotional expression. Trans Coll Physicians Phila Ser 4 2:222–242.

Schachter S. 1964. The interaction of cognitive and physiological determinants of emotional state. In: L Berkowitz (ed). *Advances in Experimental Social Psychology,* 1:49–80. New York: Academic.

Zagonic RB. 1980. Feeling and thinking: preferences need no inferences. Am Psychol 35:151–175.

BIBLIOGRAFIA

Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio AR. 1995. Fear and the human amygdala. J Neurosci 15:5879–5891.

Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio AR. 1994. Impaired recognition of emotion in facial expression following bilateral damage to the human amygdala. Nature 372:669–672.

Aggleton JP. 1993. The contribution of the amygdala to normal and abnormal emotional states. Trends Neurosci 16:328–333.

Arnold MB. 1960. *Emotion and Personality.* New York: Columbia University Press.

Bandler R, Shipley MT. 1994. Columnar organisation in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression. Trends Neurosci 17:379–389.

Bard P. 1928. A diencephalic mechanism for the expression of rage with special reference to the sympathetic nervous system. Am J Physiol 84:490–515.

Bard P, Mountcastle VB. 1948. Some forebrain mechanisms involved in expression of rage with special reference to suppression of angry behavior. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 27:362–404.

Bechara A, Tranel D, Damasio H, Damasio A. 1994. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. Nature 372:669–672.

Bernard C. 1878–1879. *Leçons sur les Phénomènes de la vie Communs aux Animaux et aux Végétaux,* Vols. 1, 2. Paris: Baillière.

Breiter HC, Etcoff NO, Whalen PJ, Kennedy WA, Rauch SL, Buckner RL, Strauss MM, Hyman SE, Rosen BR. 1996. Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. Neuron 17:875–887.

Broca P. 1878. Anatomie comparée de circonvolutions cérébrales. Le grand lobe limbique et al scissure limbique dans la série des mammiféres. Rev Anthropol 1:385–498.

Cahill L, Prins B, Weber M, McGaugh JL. 1994. β-Adrenergic activation and memory for emotional events. Nature 371:702–704.

Cannon WB, Britton SW. 1925. Pseudoaffective medulliadrenal secretion. Am J Physiol 72:283–294.

Damasio AR. 1995. Toward a neurobiology of emotion and feeling: operational concepts and hypotheses. Neuroscientist 1:19–25.

Damasio H, Grabowski T, Frank R, Glaburda AM, Damasio AR. 1994. The return of Phineas Gage: the skull of a famous patient yields clues about the brain. Science 264:1102–1105.

Darwin C. 1872. *The Expression of the Emotions in Man and Animals.* London: John Murray. (Repr 1998. Elkman P, ed. New York: Oxford Univ. Press.)

Davidson RJ, Sutton SK. 1995. Affective neuroscience: the emergence of a discipline. Curr Opin Neurobiol 5:217–224.

 ISBN 88-408-1256-3

Davis M. 1992. The role of the amygdala in fear and anxiety. Ann Rev Neurosci 15:353–375.

Ekman P. 1992. Facial expressions of emotion: new findings, new questions. Psychol Sci 3:34–38.

Ekman P, Levernson RW, Friesers WV. 1983. Autonomic nervous system activity distinguishes among emotions. Science 221:1208–1210.

Gallagher M, Chiba AA. 1996. The amygdala and emotion. Curr Opin Neurobiol 6:221–227.

Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. 1996. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. Nature 379:606–612.

Hess WR. 1954. *Diencephalon: Autonomic and Extrapyramidal Functions*. New York: Grune & Stratton.

Hirstein W, Ramachandran VS. 1997. Capgras syndrome: a novel probe for understanding the neural representation of the identity and familiarity of persons. Proc R Soc Lond B Biol Sci 264:437–444.

Hohmann GW. 1966. Some effects of spinal cord lesions on experienced emotional feelings. Psychophysiology 3:143–156.

Iversen SD, Iversen LL. 1981. *Behavioural Pharmacology*. New York: Oxford Univ. Press.

Jacobsen CF. 1936. Studies of cerebral function in primates: I. The functions of the frontal association areas in monkeys. Comp Psychol Monogr 13:1–60.

James W. 1884. What is an emotion? Mind 9:188–205. Reprinted in: M Arnold. 1968. *The Nature of Emotion*. Baltimore: Penguin.

Klüver H, Bucy PC. 1939. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. Arch Neurol Psych 42:979–1000.

Lange CG. 1985. *Om Sindsbevaegelser et Psyko. Fysiolog. Studie*. Copenhagen: Kromar.

LeDoux JE. 1992. Brain mechanisms of emotion and emotional learning. Curr Biol 2:191–197.

LeDoux JE. 1994. Emotion, memory and the brain. Sci Am 270:50–57.

MacLean PD. 1955. The limbic system ("visceral brain") and emotional behavior. Arch Neurol Psych 73:130–134.

Moniz E. 1936. *Tentatives Opératoires dans le Traitement de Certaines Psychoses*. Paris: Masson.

Morris JS, Frilt CD, Perrett DI, Rowland D, Yong AN, Calder AJ, Dolan RJ. 1996. A different neural response in the human amygdala is fearful and happy facial expressions. Nature 383:812–815.

Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen Chr. 1988. *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas*, 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag.

Papez JW. 1937. A proposed mechanism of emotion. Arch Neurol Psych 38:725–743.

Phillips RG, Le Doux JE. 1995. Lesions of the fornix but not the entorhinal or perirhinal cortex interfere with contextual fear conditioning. J Neurosci 15:5308–5315.

Ranson SW. 1934. The hypothalamus: its significance for visceral innervation and emotional expression. Trans Coll Physicians Phila Ser 4 2:222–242.

Rolls ET, Hornak J, Wade D, McGrath JMc. 1994. Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57:1518–1524.

Woodworth WS, Sherrington CS. 1904. A pseudaffective reflex and its spinal path. J Physiol (Lond) 31:234–243.

Young AW, Aggleton JP, Hanley JR. 1995. Face processing impairments after amygdalectomy. Brain 118:15–24.

51 Stati motivazionali e stati di assuefazione

- **Gli stati impulsivi sono casi particolari di stati motivazionali semplici che seguono una logica interna analoga a quella dei sistemi servocontrollati**
- **La regolazione della temperatura comporta l'integrazione di risposte del sistema nervoso autonomo, endocrine e scheletromotorie**
- **Il comportamento nutritivo viene regolato da vari meccanismi**
  - Nel controllo dell'assunzione di cibo sono implicati due meccanismi ipotalamici
  - L'assunzione di cibo viene controllata da segnali a breve e a lungo termine
  - Esiste un controllo genetico dell'assunzione di cibo
- **L'assunzione di liquidi viene regolata dall'osmolalità tessutale e dal volume del liquido intravascolare**
- **I fattori che presiedono agli stati motivazionali sono diversi da quelli che regolano i fabbisogni tessutali**
  - Limitazioni ecologiche
  - Meccanismi anticipatori
  - Fattori edonistici
- **La via dopaminergica mesolimbica, che è importante nel meccanismo del rinforzo, viene attivata anche da alcune sostanze che danno tossicodipendenza**
  - I neuroni dopaminergici del sistema limbico sono implicati nell'attivazione comportamentale
  - Le sostanze che portano alla tossicodipendenza aumentano la liberazione cerebrale di dopamina
- **Una visione d'insieme**

Finora, in questo libro, l'analisi del controllo nervoso del comportamento si è focalizzata sui meccanismi attraverso i quali il sistema nervoso centrale traduce le informazioni sensoriali sugli eventi che accadono nell'ambiente esterno in percezioni ed azioni motorie coerenti. Nelle ultime due parti del libro esamineremo in che modo la capacità del sistema nervoso centrale di svolgere questo compito venga plasmata in profondità dallo sviluppo e dall'apprendimento. Queste parti del libro sono in larga misura dedicate all'analisi degli aspetti cognitivi del comportamento, cioè a ciò che ciascuno di noi conosce del mondo esterno. Tuttavia, il comportamento possiede anche aspetti non cognitivi che non sono in rapporto con ciò che sappiamo ma piuttosto con ciò di cui abbiamo bisogno o che desideriamo. In questo capitolo vedremo in che modo le persone rispondono a stimoli *interni* piuttosto che a stimoli esterni. Questo è il campo di pertinenza della motivazione.

La motivazione è un termine generico che comprende vari fattori neuronali e fisiologici che avviano, sostengono e guidano il comportamento. Si ritiene che questi fattori interni spieghino, almeno in parte, le variazioni del comportamento di una persona nel tempo. Come abbiamo visto precedentemente in questo libro, i comportamentisti, che nella prima metà del ventesimo secolo hanno avuto un ruolo dominante nello studio del comportamento, ne hanno tuttavia ignorato, in larga misura, i fattori interni. Negli ultimi decenni, con lo sviluppo della psicologia cognitiva, l'approccio comportamentista ha perso vigore e la motivazione, con tutta la sua complessità, è diventata di nuovo oggetto di rigorosi studi scientifici.

Lo studio biologico della motivazione si è limitato, fino in tempi recenti, all'analisi di motivazioni fisiologiche od omeostatiche semplici dette anche stati impulsivi. Per questo motivo la nostra esposizione sarà focalizzata principalmente sugli stati impulsivi, che sono il risultato di processi omeostatici correlati con la fame, la sete e la regolazione della temperatura. Gli stati impulsivi sono caratterizzati da tensione e da disagio, dovuti a bisogni fisiologici, seguiti da sollievo, quando i bisogni vengono soddisfatti.

È importante tener presente, tuttavia, che gli stati impulsivi sono solamente un sottotipo, forse gli esempi più semplici, degli stati motivazionali che guidano il comportamento. In generale, gli stati motivazionali possono

 ISBN 88-408-1256-3

essere classificati in due tipi: (1) stati impulsivi elementari e forze regolatrici fisiologiche più complesse, che vengono attivati da alterazioni di condizioni fisiche interne quali la fame, la sete e le variazioni della temperatura e (2) aspirazioni personali e sociali acquisite con l'esperienza. Freud ed alcuni psicologi cognitivi contemporanei hanno ipotizzato che entrambi i tipi di stati motivazionali, ma essenzialmente le aspirazioni personali e sociali, rappresentino complesse interazioni fra forze fisiologiche e sociali e fra processi mentali consci ed inconsci. Lo studio neurobiologico degli stati motivazionali di questo secondo tipo è appena agli inizi.

I problemi relativi agli stati impulsivi sono di tipo vitale. Le attività che aumentano la sopravvivenza immediatamente, quali l'assunzione di cibo o di liquidi, o quelle che assicurano la sopravvivenza nel lungo periodo, quali il comportamento sessuale o la cura della prole, sono fonte di piacere e vi è una forte spinta naturale a ripetere questi comportamenti. Gli stati impulsivi guidano il comportamento verso particolari obiettivi positivi e l'allontanano da quelli negativi. Inoltre, gli stati impulsivi richiedono l'organizzazione di singoli comportamenti in una sequenza finalizzata. Il raggiungimento dell'obiettivo diminuisce l'intensità dello stato impulsivo e perciò il comportamento motivato viene a cessare. Un gatto affamato è sempre all'erta nel caso che possa imbattersi in un topo, pronto balzargli addosso non appena lo vede. Una volta che si è saziato, tuttavia, per un po' di tempo il gatto non tenderà ad assalire i topi. Infine, gli stati impulsivi hanno effetti di carattere generale; essi aumentano il livello generale di vigilanza e perciò potenziano la capacità di agire.

Gli stati impulsivi svolgono perciò tre funzioni: dirigono il comportamento verso un particolare obiettivo o lo allontanano da esso, organizzano i singoli comportamenti in sequenze coerenti orientate verso uno scopo ed aumentano lo stato generale di all'erta, spingendo l'individuo ad agire.

Gli stati impulsivi che i neurobiologi hanno studiato in modo più approfondito sono quelli in rapporto con la regolazione della temperatura, con la fame e con la sete. Fino a tempi recenti l'esistenza di questi stati impulsivi veniva postulata soltanto in base al comportamento. Ma, mano a mano che impariamo più cose sui correlati fisiologici degli stati impulsivi, ci basiamo sempre meno sulle concezioni psicologiche tradizionali della motivazione e sempre più sulle concezioni derivate dai modelli di servocontrollo applicati agli organismi viventi. Naturalmente un approccio siffatto riduce gli stati impulsivi a riflessi omeostatici complessi che rispondono a molti stimoli. Alcuni di questi stimoli sono interni e sono in rapporto con deficit tessutali, altri sono esterni (per es., la vista o l'odore del cibo) e vengono regolati da sistemi eccitatori ed inibitori. Poiché la regolazione degli stati interni coinvolge il sistema nervoso autonomo ed il sistema endocrino, prenderemo in esame le relazioni fra stati motivazionali e risposte del sistema nervoso autonomo e di quello endocrino.

Dapprima esamineremo come l'utilizzazione di modelli di servocontrollo abbia reso accessibile alla sperimentazione biologica lo studio degli stati motivazionali. Vedremo poi in che modo questi stati motivazionali semplici vengano regolati da fattori diversi dalle semplici carenze tessutali, quali i ritmi circadiani, le limitazioni ecologiche e il piacere. Infine, prenderemo in esame i sistemi cerebrali implicati in una particolare componente della motivazione, quella concernente la ricompensa ed il rinforzo. Questi sistemi neurali sono ora ben delineati. La maggior parte delle sostanze che danno dipendenza, quali la nicotina, l'alcool, gli oppioidi e la cocaina, provocano i loro effetti agendo a livello delle stesse vie che mediano i comportamenti motivati positivamente essenziali per la sopravvivenza o condividendole in parte.

Gli stati impulsivi sono casi particolari di stati motivazionali semplici che seguono una logica interna analoga a quella dei sistemi servocontrollati

Gli stati impulsivi possono essere meglio compresi se si ricorre all'analogia con i sistemi di controllo, o *servomeccanismi*, che regolano le macchine. Sebbene l'esistenza di servomeccanismi fisiologici specifici non sia stata ancora dimostrata direttamente, il modello del servomeccanismo ci permette di organizzare le nostre idee sulle complesse operazioni che stanno alla base dell'omeostasi e di definire il problema del controllo fisiologico dell'omeostasi in termini accessibili alla sperimentazione.

Questo tipo di impostazione è stato applicato con successo alla regolazione della temperatura. Poiché la temperatura corporea può essere facilmente misurata, il meccanismo che la regola è stato studiato esaminando le relazioni che intercorrono fra stimolo interno (la temperatura corporea) ed altri stimoli esterni. Questo approccio basato sullo studio dei sistemi di controllo ha avuto minore successo quando è stato utilizzato per lo studio di comportamenti regolatori più complessi, come l'assunzione di cibo e di liquidi e l'attività sessuale, per i quali gli stimoli interni pertinenti sono più difficili da identificare e da misurare. Tuttavia, probabilmente esso rimane tuttora la strada migliore per tentare di analizzare anche questi stati interni più complessi.

I servomeccanismi mantengono una *variabile da controllare* all'interno di una certa gamma di valori. Un modo per regolare questa variabile consiste nel misurarla per mezzo di un rivelatore a feed-back e di paragonare il valore misurato con un valore desiderato o *valore di riferimento*. Questo paragone viene eseguito da un rivelatore di errore o *integratore*, che genera un *segnale di errore* quando il valore della variabile da controllare non è in accordo con il segnale del valore di riferimento. Il segnale di errore, quindi, attiva gli elementi di controllo che regolano il sistema da controllare nella direzione desiderata. Il segnale di errore non viene controllato solo da sti-

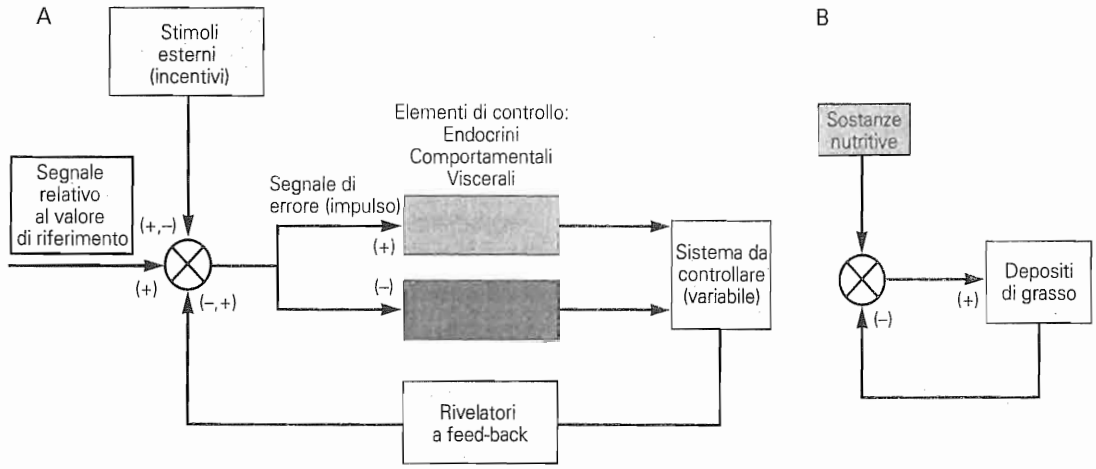


Figura 51.1 I processi omeostatici possono essere analizzati in termini di sistemi di controllo.
A. Ogni sistema di controllo regola una variabile da controllare. Quando un segnale a feed-back indica che il livello della variabile da controllare è inferiore o superiore al valore di riferimento, viene generato un segnale di errore. Questo segnale attiva (o facilita) i comportamenti e le risposte fisiologiche appropriati e disattiva (o sopprime) le risposte incongruenti. I segnali di errore possono provenire anche da stimoli esterni (incentivi).
B. L'accumulo dei grassi è controllato da un sistema a feed-back negativo privo di valore di riferimento. (Modificata dai dati di Di Girolamo e Rudman, 1968.)

moli interni a feed-back, ma anche da stimoli esterni. Tutti i casi di controllo fisiologico si realizzano attraverso effetti sia inibitori che eccitatori, che funzionano insieme per regolare il sistema di controllo (Figura 51.1).

La descrizione del sistema di controllo utilizzato per riscaldare una casa si presta molto bene per illustrare questi principi. La caldaia è l'elemento di controllo. La temperatura della stanza è la variabile da controllare. Il termostato della casa è il rivelatore di errore. Il valore indicato dal termostato è il valore di riferimento. Infine, l'uscita del termostato è il segnale di errore che attiva o disattiva l'elemento di controllo.

La regolazione della temperatura comporta l'integrazione di risposte del sistema nervoso autonomo, endocrine e scheletromotorie

La regolazione della temperatura si adatta molto bene a un modello di sistema di controllo. La temperatura corporea normale è il valore di riferimento del sistema di regolazione della temperatura. L'integratore e molti elementi di controllo sono localizzati nell'ipotalamo. Poiché la regolazione della temperatura richiede risposte del sistema nervoso autonomo, endocrine e scheletromotorie integrate, l'ipotalamo, per le sue connessioni anatomiche, è in grado di svolgere efficacemente questo compito. I rivelatori a feed-back raccolgono le informazioni sulla temperatura corporea da due fonti principali: i termocettori periferici, localizzati in tutto il corpo (nella cute, nel midollo spinale e nei visceri), e i termocettori centrali, disposti prevalentemente nell'ipotalamo. I rivelatori della temperatura, sia per le temperature basse che per quelle elevate, si trovano solo nell'ipotalamo anteriore. I recettori ipotalamici sono probabilmente neuroni la cui frequenza di scarica dipende, in misura considerevole, dalla temperatura locale, che, a sua volta, è determinata principalmente dalla temperatura del sangue.

Sebbene nella rilevazione della temperatura sia implicato l'ipotalamo anteriore, il controllo della temperatura corporea è regolato da due regioni distinte dell'ipotalamo. L'ipotalamo anteriore (area preottica) media l'abbassamento della temperatura corporea e l'ipotalamo posteriore il suo aumento. Perciò, la stimolazione elettrica dell'ipotalamo anteriore induce vasodilatazione cutanea, ansito e soppressione del brivido e ciò determina riduzione della temperatura corporea. Al contrario, la stimolazione elettrica dell'ipotalamo posteriore induce risposte opposte, che agiscono generando o conservando calore (Figura 51.2). Come avviene nel caso delle risposte di paura evocate dalla stimolazione elettrica dell'ipotalamo (Capitolo 50), le risposte indotte dalla stimolazione elettrica che regolano la temperatura comprendono anche opportune risposte involontarie del sistema scheletromotorio. Per esempio, la stimolazione dell'ipotalamo anteriore (area preottica) induce ansito, mentre la stimolazione dell'ipotalamo posteriore determina l'insorgenza del brivido.

I risultati di esperimenti di ablazione confermano l'importanza dell'ipotalamo nella regolazione della temperatura. Le lesioni dell'ipotalamo anteriore determinano ipertermia cronica ed eliminano le principali risposte che normalmente dissipano l'eccesso di calore. Le lesioni dell'ipotalamo posteriore hanno effetti relativamente modesti se l'animale viene mantenuto a temperatura ambiente (approssimativamente a 22 °C). Se, tuttavia, l'animale è esposto al freddo, diventa rapidamente ipotermico per l'assenza dei meccanismi omeostatici che generano e conservano il calore.

L'ipotalamo controlla anche le risposte endocrine alle variazioni della temperatura. Così, l'esposizione prolungata al freddo aumenta la liberazione di tiroxina e può, in tal modo, accrescere il calore prodotto dal corpo attra-

 ISBN 88-408-1256-3

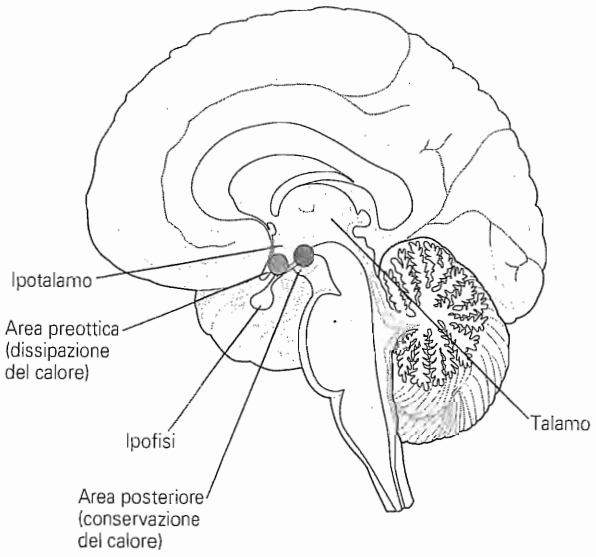


Figura 51.2 Sezione sagittale del sistema nervoso centrale dell'Uomo nella quale sono state messe in risalto le regioni ipotalamiche implicate nella conservazione e nella dissipazione del calore.

verso l'aumento del metabolismo tessutale. Oltre a provocare opportune risposte involontarie del sistema nervoso autonomo, endocrine e scheletriche, il segnale di errore del sistema di controllo della temperatura può anche indurre la comparsa di comportamenti volontari capaci di minimizzare il segnale di errore stesso. Per esempio, si consideri un ratto condizionato a premere un pulsante per ricevere un soffio d'aria fredda in un ambiente surriscaldato. Dopo il condizionamento, quando il ratto viene posto in una stanza a temperatura normale, non premerà più il pulsante dell'aria fredda. Se tuttavia l'ipotalamo anteriore viene riscaldato perfondendolo con acqua calda che viene fatta passare attraverso una sonda cava, il ratto si precipiterà a premere ripetutamente il pulsante dell'aria fredda.

È possibile dimostrare l'integrazione dei segnali periferici e centrali afferenti all'ipotalamo se si riscalda l'ambiente esterno (e quindi anche la cute dell'animale) e contemporaneamente si raffredda o si riscalda l'ipotalamo. Quando sia l'ambiente esterno che l'ipotalamo vengono riscaldati, il ratto pigia il pulsante più spesso di quanto non faccia quando viene riscaldato solo uno di essi. Tuttavia, anche in un ambiente riscaldato l'azione del ratto sul pulsante per ottenere aria fredda può essere soppressa completamente raffreddando direttamente l'ipotalamo (Figura 51.3).

Le registrazioni da neuroni dell'area preottica e dell'ipotalamo anteriore confermano l'ipotesi che l'ipotalamo integri le informazioni periferiche e centrali concernenti la regolazione della temperatura. Alcuni neuroni di questa regione, denominati *neuroni sensibili al caldo*, aumentano la loro frequenza di scarica quando l'ipotalamo viene riscaldato. Altri neuroni, detti *neuroni sensibili al freddo*, rispondono invece al raffreddamento localizzato dell'ipotalamo. I neuroni sensibili al caldo, oltre a rispondere al riscaldamento locale, vengono in genere eccitati dal riscaldamento della cute o del midollo spinale e vengono inibiti dal loro raffreddamento. I neuroni sensibili al freddo hanno un comportamento opposto. Quindi, questi neuroni potrebbero integrare le informazioni provenienti dai recettori periferici con quelle che si originano da neuroni del sistema nervoso centrale. Inoltre, molti neuroni dell'ipotalamo sensibili alla temperatura rispondono anche a stimoli di altra natura, come l'osmolarità, la concentrazione di glucoso, gli steroidi sessuali e la pressione del sangue.

Nell'Uomo il valore di riferimento del sistema di controllo della temperatura è di circa 37 °C, sebbene vari un po' nel corso del giorno, raggiungendo il valore minimo durante il sonno. Il valore di riferimento può venir modificato da certe condizioni patologiche, per esempio da sostanze pirogene, che determinano l'insorgenza della febbre. I pirogeni sistemici, come l'interleuchina-1 prodotta dai macrofagi, penetrano all'interno del sistema nervoso centrale a livello di certe regioni, come l'area preottica, in cui la barriera emato-encefalica è incompleta ed agiscono provocando un aumento del valore di riferimento. Di conseguenza, la temperatura corporea aumenta fino a questo nuovo valore.

Quando si verifica un aumento del valore di riferimento, viene attivata un'area cerebrale, detta area antipiretica, che tende a limitare l'intensità della febbre. L'*area antipiretica* comprende i nuclei settali, disposti anterior-

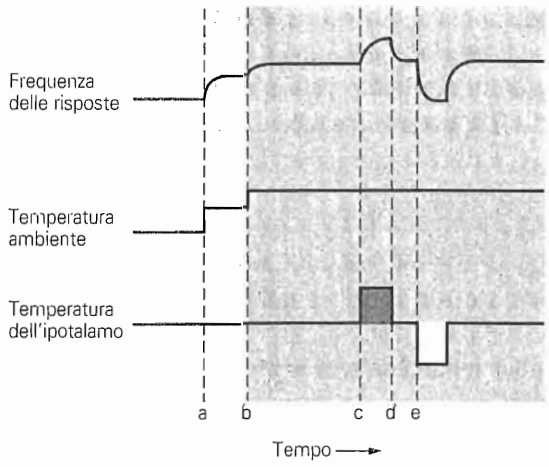


Figura 51.3 A livello dell'ipotalamo viene operata un'integrazione delle informazioni di origine periferica e centrale concernenti la temperatura. La velocità di risposta di ratti addestrati a premere un pulsante per ottenere, come ricompensa, un breve getto di aria fredda viene influenzata sia dalle variazioni della temperatura della stanza in cui sono stabulati che dalla temperatura dell'ipotalamo. Quando la temperatura della stanza aumenta, e quindi presumibilmente aumenta la temperatura cutanea, la velocità di risposta aumenta in maniera approssimativamente proporzionale all'incremento della temperatura (punti a e b). Se viene aumentata anche la temperatura dell'ipotalamo (mediante una sonda impiantata localmente all'interno della quale viene fatta circolare acqua calda), la velocità di risposta è correlata con la somma dei segnali afferenti che riguardano la temperatura della cute e quella dell'ipotalamo (punti c e d). Se la temperatura cutanea rimane elevata ma l'ipotalamo viene raffreddato, la velocità di risposta diminuisce o la risposta può essere soppressa completamente (punto e). (Da Corbit, 1973; e Satinoff, 1964.)

mente all'area preottica in vicinanza della commessura anteriore. Quest'area viene attivata da neuroni che utilizzano come neurotrasmettitore il peptide vasopressina. L'iniezione di questa sostanza a livello dell'area settale riduce la febbre, in modo simile a quanto fanno i farmaci antipiretici come l'aspirina e l'indometacina. Quest'osservazione suggerisce che alcuni effetti di questi farmaci siano mediati dalla liberazione di vasopressina a livello centrale. L'effetto antipiretico dell'aspirina e dell'indometacina viene bloccato dall'iniezione nei nuclei settali di un antagonista della vasopressina. Infatti, le convulsioni indotte dall'ipertermia possono essere in parte evocate dalla vasopressina liberata a livello cerebrale per effetto della risposta antipiretica.

Il controllo della temperatura corporea è un chiaro esempio dell'azione integrativa dell'ipotalamo nella regolazione del sistema nervoso autonomo, del sistema endocrino e dello stato impulsivo, che illustra come l'ipotalamo operi sull'ambiente interno sia direttamente che indirettamente, fornendo informazioni sull'ambiente interno ai sistemi neuronali superiori.

Il comportamento nutritivo viene regolato da vari meccanismi

Analogamente a quanto è stato fatto con la regolazione della temperatura, anche l'analisi del comportamento nutritivo può essere condotta in termini di un sistema di controllo, anche se, a tutti i livelli di analisi, le conoscenze del processo relativo all'assunzione di cibo sono meno complete. Una delle ragioni che inducono a ritenere che il comportamento nutritivo sia soggetto ad un sistema di controllo è costituita dal fatto che il peso corporeo appare essere regolato da un valore di riferimento. Gli uomini mantengono spesso lo stesso peso corporeo per molti anni. Poiché anche un piccolo aumento o una piccola diminuzione dell'assunzione calorica giornaliera potrebbe determinare profonde variazioni del peso corporeo, l'organismo dev'essere regolato da segnali a feed-back che controllano l'assunzione di materiale nutritivo e il metabolismo.

Il controllo dell'assunzione di cibo si osserva molto chiaramente negli animali nei quali il peso corporeo viene modificato rispetto al valore di riferimento mediante la privazione del cibo o l'alimentazione forzata. In entrambi i casi, al termine dell'esperimento, gli animali modificano l'assunzione di cibo (aumentandola ovvero diminuendola), finché riacquistano un peso corporeo appropriato per la loro età (Figura 51.4). Si dice perciò che gli animali *difendono* il loro peso corporeo contro le sue perturbazioni.

Mentre la temperatura corporea è molto simile da un individuo all'altro, il peso corporeo presenta differenze notevoli. Inoltre, il valore di riferimento effettivo di un individuo può variare in funzione dello stress, dell'appetibilità del cibo, dell'esercizio fisico e di molti altri fattori

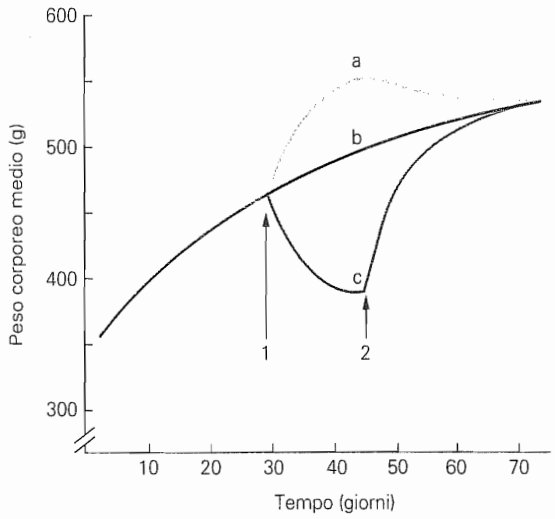


Figura 51.4 Gli animali tendono a regolare l'assunzione di cibo in modo tale da mantenere un peso corporeo normale. Nella figura sono state riportate, in modo schematico, le curve di accrescimento di un gruppo di ratti. A partire dalla freccia 1, un terzo degli animali è stato mantenuto a dieta normale (curva b), un terzo è stato alimentato forzatamente (curva a) e l'altro terzo è stato sottoposto ad una dieta ipocalorica (curva c). A partire dalla freccia 2, tutti i ratti sono stati riportati a dieta normale (*ad libitum*). Gli animali alimentati forzatamente perdevano peso e quelli denutriti lo guadagnavano, finché il peso medio dei due gruppi non aveva raggiunto quello della curva normale di crescita (b). (Modificata, da Keesey e collaboratori, 1976.)

ambientali e genetici. Una possibile spiegazione di questa differenza fra la regolazione della temperatura e quella del peso corporeo è che lo stesso valore di riferimento del peso corporeo possa venir modificato da diversi fattori. Un'altra possibilità è che il peso corporeo venga regolato da un sistema di controllo il cui meccanismo non possiede un valore di riferimento fisso, ma funziona come se un valore di riferimento fosse presente (Figura 51.1B).

Nel controllo dell'assunzione di cibo sono implicati due meccanismi ipotalamici

Si ritiene che l'assunzione di cibo sia sotto il controllo di due strutture ipotalamiche: una regione ventromediale ed una regione laterale. Nel 1942 Albert W. Hetherington e Sthephen Walter Ranson osservarono che le lesioni dei nuclei ventromediali dell'ipotalamo determinano *iperfagia* e grave obesità. Di converso, le lesioni bilaterali dell'ipotalamo laterale provocano una grave *afagia*, per cui l'animale muore a meno che non sia alimentato forzatamente. La stimolazione elettrica di queste regioni ipotalamiche ha effetti opposti. Mentre la stimolazione delle regioni mediali dell'ipotalamo sopprime l'assunzione di cibo, la stimolazione delle regioni laterali determina aumento dell'assunzione di cibo.

Queste osservazioni furono inizialmente interpretate come la dimostrazione che l'ipotalamo laterale contiene un *centro della fame* e l'ipotalamo mediale un *centro della sa-*

 ISBN 88-408-1256-3

zietà. Questa conclusione fu confermata da ricerche che indicavano che la stimolazione chimica di queste regioni può modificare anche il comportamento nutritivo. Tuttavia, questa conclusione, per quanto concettualmente attraente, è risultata errata, in quanto è ormai chiaro che il sistema nervoso centrale non è organizzato in centri che controllano da soli particolari funzioni. Invece, come avviene nel caso della percezione e del movimento, i circuiti nervosi che mediano funzioni omeostatiche come l'assunzione di cibo sono distribuiti in diverse regioni cerebrali.

Si ritiene attualmente che gli effetti delle lesioni dell'ipotalamo laterale e mediale sull'assunzione di cibo siano dovuti in parte a disfunzioni provocate dalla lesione di altre strutture. Tre fattori sono particolarmente importanti: (1) le alterazioni delle informazioni sensitive, (2) la modificazione del valore di riferimento, (3) una interferenza con il livello di vigilanza comportamentale provocata da lesioni di fibre dopaminergiche di passaggio.

In primo luogo, a volte le lesioni dell'ipotalamo possono provocare deficit sensitivi e motori a causa della distruzione di fibre del sistema trigeminale e di fibre dopaminergiche del fascicolo proencefalico mediale. Il deficit sensitivo può contribuire alla soppressione dell'assunzione di cibo ed alla comparsa della cosiddetta negligenza sensoriale che si osserva a seguito di lesioni dell'ipotalamo laterale. Perciò, una lesione unilaterale dell'ipotalamo laterale provoca perdita delle risposte di orientamento agli stimoli visivi, olfattivi e somatosensitivi presentati dal lato contralaterale alla lesione, nonché riduzione dell'assunzione di cibo quando questo viene presentato dal lato contralaterale. Non è ancora chiaro se questa negligenza sensoriale sia dovuta ad alterazioni dei sistemi sensoriali o ad interferenze con i sistemi motori che dirigono le risposte del lato contralaterale alla lesione.

Alterazioni delle risposte sensoriali si osservano anche negli animali con lesioni della regione del nucleo ventromediale. In questi animali si osserva un aumento delle risposte alle proprietà sgradevoli o gradevoli del cibo e ad altri stimoli. In presenza di una dieta normale questi animali mangiano di più degli animali non lesionati. Poiché la riduzione nell'assunzione di cibo è simile a quella che si osserva negli animali normali che sono stati resi obesi mediante alimentazione forzata, l'aumento di responsività al cibo degli animali con lesioni dell'ipotalamo ventromediale è, almeno in parte, una conseguenza piuttosto che una causa dell'obesità. Quest'interpretazione è suffragata dall'osservazione di Stanley Schachter che anche soggetti umani obesi che non presentano alcun segno di lesione dell'ipotalamo ventromediale sono altamente responsivi al gusto dei cibi.

In secondo luogo, le lesioni ipotalamiche possono alterare il valore di riferimento che regola il peso corporeo. Ratti tenuti ad una dieta ridotta in modo tale da diminuire il loro peso prima di praticare una piccola lesione dell'ipotalamo laterale, quando potevano riprendere a nutrirsi, mangiavano più degli animali normali e crescevano di peso, mentre i controlli (che non erano stati previamente tenuti a dieta ridotta) perdevano peso (Figura 51.5). Evidentemente, la denutrizione aveva portato il loro peso al di sotto del valore di riferimento determinato dalla lesione dell'ipotalamo laterale. Al contrario, gli animali sottoposti ad alimentazione forzata prima della lesione dell'ipotalamo *ventromediale* non tendevano a sovralimentarsi come avrebbero certamente fatto se non fossero stati alimentati forzatamente in precedenza.

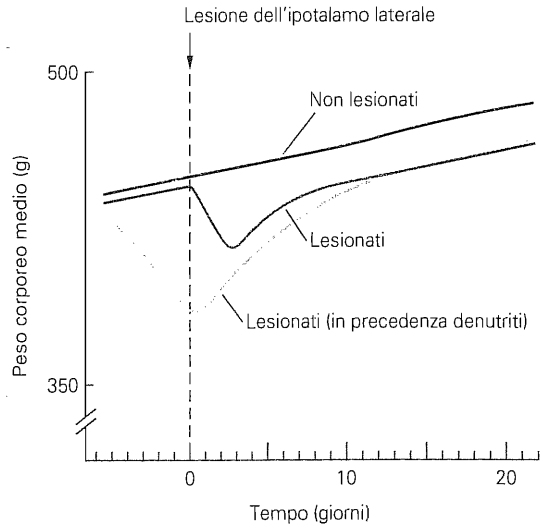


Figura 51.5 Il valore di riferimento del peso corporeo viene modificato dalla lesione dell'ipotalamo laterale. In questo esperimento sono stati usati tre gruppi di ratti. Il gruppo di controllo è stato alimentato con una dieta normale. Al giorno 0 agli animali degli altri due gruppi è stata praticata una piccola lesione nell'ipotalamo laterale. Gli animali di uno di questi gruppi erano stati alimentati con una dieta normale e quelli dell'altro gruppo erano stati tenuti a dieta ipocalorica e, di conseguenza, avevano perso peso. Dopo la lesione tutti gli animali hanno avuto libero accesso al cibo. Gli animali lesionati che non erano stati tenuti a dieta ipocalorica riducevano inizialmente l'assunzione di cibo e perdevano peso, mentre quelli in precedenza nutriti con una dieta insufficiente guadagnavano immediatamente peso, fino a raggiungere un peso corporeo simile a quello degli altri animali lesionati. (Modificata, da Keesey e collaboratori, 1976.)

In terzo luogo, le lesioni dell'ipotalamo laterale possono danneggiare le fibre dopaminergiche che vanno dalla substantia nigra allo striato e che decorrono nel fascicolo proencefalico mediale nonché quelle che si originano dall'area tegmentale ventrale (proiezioni mesolimbiche) e innervano strutture del sistema limbico (la corteccia prefrontale, l'amigdala ed il nucleo accumbens; v. Capitolo 45). Quando a scopo sperimentale le fibre nigrostriatali dopaminergiche vengono sezionate bilateralmente al di sotto o al di sopra del livello dell'ipotalamo o vengono distrutte da una particolare tossina come la 6-OH-dopamina, gli animali presentano uno stato di diminuita vigilanza e un'afagia tale da mettere a repentaglio la loro sopravvivenza; tale sindrome è simile a quella che si osserva a seguito di lesioni dell'ipotalamo laterale.

La carenza di dopamina, tuttavia, non spiega completamente le manifestazioni della sindrome da lesione dell'ipotalamo laterale. Il profilo fisiologico e le caratteristiche del recupero dell'alimentazione sono diversi dopo le-

sione dell'ipotalamo laterale e dopo deplezione di dopamina e ciò dimostra che sia il sistema dopaminergico che i substrati ipotalamici contribuiscono al controllo dell'assunzione di cibo.

La lesione isolata dei neuroni dopaminergici o la sola perdita dei neuroni dell'ipotalamo laterale (mediante gli acidi eccitotossici kainico ed ibotenico) producono deficit comportamentali meno gravi di quelli provocati dalle classiche lesioni dell'ipotalamo laterale. Quando la lesione dei neuroni dell'ipotalamo laterale è accompagnata dall'interruzione delle fibre dopaminergiche compare la sindrome classica in quanto vengono interessati sia il substrato preposto al monitoraggio del feed-back fisiologico che i sistemi neuronali che generano i comportamenti appropriati. Infatti, l'apomorfina, che è un agonista della dopamina, riporta alla norma l'assunzione di cibo e di liquidi, in risposta a stimoli fisiologici, in ratti nei quali era stata indotta la deplezione di dopamina, ma non nei ratti con lesione dell'ipotalamo laterale. Esamineremo in seguito, in un contesto più generale, il ruolo della dopamina nei processi in cui la ricompensa e il rinforzo sono costituiti dal cibo, quando prenderemo in considerazione le ricerche sull'autostimolazione intracranica, sugli effetti che la somministrazione dei bloccanti della dopamina esercita sui comportamenti appresi per ottenere cibo, e sugli effetti di rinforzo delle sostanze che danno dipendenza.

Alcune delle più convincenti prove sperimentali che documentano il coinvolgimento dell'ipotalamo nel controllo dell'assunzione di cibo sono state ottenute da ricerche che hanno dimostrato che un gran numero di neurotrasmettitori provoca profonde alterazioni del comportamento alimentare a seguito della loro iniezione a livello dell'ipotalamo laterale e dell'area dei nuclei paraventricolari. Queste ricerche documentano anche che nel controllo dell'assunzione delle diverse classi di sostanze nutritive sono implicati sistemi chimici diversi. L'applicazione di noradrenalina nel nucleo paraventricolare stimola in misura considerevole l'assunzione di cibo, ma, se agli animali viene data la possibilità di scegliere, assumono più carboidrati che proteine o grassi. Al contrario, l'applicazione del peptide galanina aumenta selettivamente l'ingestione di grassi, mentre l'applicazione di oppiodi potenzia l'assunzione di proteine.

L'assunzione di cibo viene controllata da segnali a breve e a lungo termine

Quali segnali utilizza l'organismo per regolare l'assunzione di cibo? Sono state identificate due principali classi di segnali: i segnali a breve termine, che regolano la quantità di alimenti che viene assunta nei singoli pasti, e i segnali a lungo termine, che regolano il peso corporeo complessivo (Figura 51.6). I segnali a breve termine sono costituiti principalmente dalle proprietà chimiche del cibo e agiscono a livello della bocca, stimolandone l'assunzione, e del sistema gastrointestinale e del fegato, inibendone l'assunzione. I segnali di sazietà a breve termine raggiungono l'ipotalamo attraverso vie afferenti del sistema nervoso autonomo che terminano principalmente nelle regioni ipotalamiche laterali. L'efficacia dei segnali a breve termine viene modulata da segnali a lungo termine che sono in rapporto con il peso corporeo. Come vedremo in modo più approfondito in seguito, uno dei segnali più importanti di questo tipo è rappresentato dal peptide leptina, che viene secreto dalle cellule che immagazzinano grassi (*adipociti*). Mediante questo segnale il peso corporeo viene mantenuto ragionevolmente costante pur in presenza di una grande variabilità nell'attività fisica e nella dieta.

Figura 51.6 Modello ipotetico dei meccanismi che regolano il bilancio energetico dei mammiferi. (Modificata, da Hervey, 1969.)

Il dispendio energetico giornaliero è estremamente costante quando viene espresso in funzione delle dimensioni corporee (Figura 51.7A). Il peso corporeo viene mantenuto anche ad un livello fissato da meccanismi di autoregolazione a feed-back che fanno variare l'attività metabolica quando l'organismo devia dal suo valore di riferimento caratteristico (Figura 51.7B). Un animale mantenuto ad una dieta ipocalorica finisce con l'avere bisogno di quantità minori di cibo per mantenere costante il suo peso perché la sua attività metabolica diminuisce.

Si ritiene che diversi segnali umorali siano importanti per la regolazione a breve termine del comportamento nutritivo. L'ipotalamo possiede recettori per il glucoso che rispondono ai livelli ematici di questa sostanza. Probabilmente questo sistema (a differenza delle risposte del sistema nervoso autonomo ai livelli ematici di glucoso) stimola il comportamento alimentare soprattutto in condizioni di emergenza nei quali i livelli ematici di glucoso si riducono drasticamente. Inoltre, gli ormoni intestinali che vengono liberati durante il pasto possono contribuire

 ISBN 88-408-1256-3

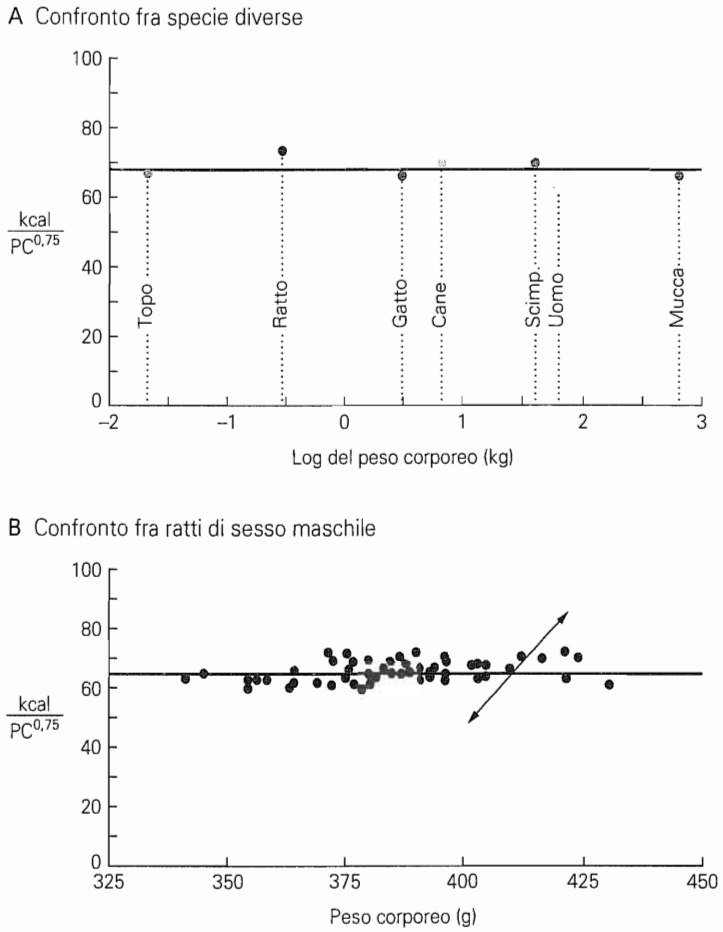


Figura 51.7 Il dispendio energetico giornaliero (kcal) risulta relativamente costante se viene espresso in funzione della massa metabolica (peso corporeo^{0,75} o PC^{0,75}). (Modificata, da Keesey, 1989; e Kleiber, 1947.)
A. Peso corporeo e dispendio energetico giornaliero di mammiferi di specie diverse.
B. Relativa costanza del dispendio energetico giornaliero in kcal, espresso in funzione del PC^{0,75}, di singoli ratti maschi dello stesso ceppo e della stessa età liberi di regolare spontaneamente il loro peso. Se i ratti venivano indotti ad aumentare o a diminuire il proprio peso, diventavano rispettivamente ipermetabolici (freccia diretta verso l'alto) o ipometabolici (freccia diretta verso il basso). (L'esempio si riferisce a ratti il cui peso normale era di 410 grammi.)

all'insorgenza dello stato di sazietà. Numerose prove sperimentali dell'esistenza di un segnale umorale a breve termine sono state ottenute da ricerche sul peptide colecistochinina. Questo peptide viene liberato dal duodeno e dalla parte superiore dell'intestino in presenza di aminoacidi ed acidi grassi. La colecistochinina liberata dall'intestino agisce a livello di particolari recettori periferici che influenzano aree del tronco dell'encefalo e dell'ipotalamo che sono anch'esse sensibili alla colecistochinina. Anche l'iniezione nei ventricoli cerebrali o, più specificatamente, nel nucleo paraventricolare di piccole quantità di colecistochinina e di parecchi altri peptidi (come la neurotensina, la calcitonina e il glucagone) inibisce l'assunzione di cibo. Di conseguenza, la liberazione di colecistochinina come neuropeptide a livello cerebrale può inibire l'assunzione di cibo indipendentemente dalla sua liberazione a livello dell'intestino.

La colecistochinina costituisce un esempio di ormone o neuromodulatore che ha azioni centrali e periferiche indipendenti ma funzionalmente correlate. Altri esempi sono rappresentati dall'ormone liberante l'ormone luteinizzante (comportamento sessuale), dall'adrenocorticotropina (stress e comportamento di evitamento) e dall'angiotensina (risposte all'emorragia). L'utilizzazione dello stesso neurotrasmettitore in funzioni centrali e periferiche correlate fra di loro è un fenomeno che si osserva frequentemente sia nei vertebrati che negli invertebrati. Alcuni invertebrati, come la lumaca marina *Aplysia*, hanno particolari neuroni serotoninergici che non solo potenziano le risposte che conducono all'assunzione di cibo (agendo direttamente sui muscoli implicati nell'ingestione del cibo), ma incrementano anche lo stato di vigilanza (aumentando l'eccitabilità dei motoneuroni centrali che innervano questi stessi muscoli).

Esiste un controllo genetico dell'assunzione di cibo

Accoppiamenti selettivi fra topi mutanti portatori di disturbi cronici del controllo del peso corporeo hanno condotto alla scoperta di importanti geni implicati nella regolazione a lungo termine dell'assunzione di cibo. Uno di questi è il gene *ob* (Capitolo 3). Il prodotto di questo gene, la leptina, viene espresso dalle cellule che immagazzinano grassi ed agisce come ormone circolante che penetra nel cervello ed informa i neuroni ipotalamici sulla quantità di grassi presenti nell'organismo. Di conseguenza, il comportamento nutritivo, il metabolismo ed i meccanismi fisiologici endocrini sono accoppiati allo stato nutritivo dell'organismo. La leptina provoca riduzione del peso corporeo sia riducendo l'appetito che stimolando l'attività metabolica. I fisiologi sapevano da tempo che esiste una potente via lenta a feed-back negativo che regola il dispendio energetico e controlla i grassi corporei mantenendoli per periodi dell'ordine di anni all'interno di una gamma di oscillazione del ± 1% (Figura 51.7). Il

gene *ob* fornisce un legame di importanza fondamentale con questa via a feed-back. Quando nei mutanti *ob* omozigoti manca la leptina, si manifestano obesità e diabete di tipo II (ad esordio tardivo).

I ratti forzati a sovralimentarsi immagazzinano grassi in eccesso, ma quando viene data loro una dieta normale mangiano di meno finché non ritornano ad un peso normale. L'asportazione chirurgica della massa di grasso è seguita da un aumento dell'assunzione di cibo, che cessa solo quando i depositi di grassi vengono reintegrati. Esperimenti di parabiosi, nei quali due animali sono operati in modo tale da condividere lo stesso sistema circolatorio, dimostrano l'esistenza di fattori presenti nel sangue. La sovralimentazione di uno degli animali con circolazione congiunta riduce l'assunzione di cibo ed induce perdita di peso nell'altro animale. Analogamente, quando uno degli animali con circolazione congiunta diventa obeso a seguito della lesione del nucleo ventromediale dell'ipotalamo, l'altro animale riduce l'assunzione di cibo e perde peso, presumibilmente perché sono aumentati i livelli di ormoni circolanti provenienti dall'animale con cui condivide la circolazione. Tuttavia, un mutante *ob* che condivide la circolazione con un animale normale mangia di meno ed aumenta di peso in misura minore e ciò suggerisce che la mutazione sia associata con la mancanza di un ormone circolante. La leptina si lega ad un recettore, per cui anche le mutazioni del recettore per la leptina dovrebbero provocare disturbi della regolazione a lungo termine dell'assunzione di cibo e dei depositi di grassi. In effetti, l'obesità dei topi mutanti *db/db*, nei quali manca il recettore per la leptina, non migliora quando viene iniettata leptina. Tuttavia, nell'Uomo le cause genetiche dell'obesità sono da ascrivere principalmente alla mancanza di una risposta appropriata alla leptina, ad un livello successivo rispetto a quello del suo recettore, piuttosto che ad una carenza della leptina stessa.

In che modo la leptina circolante provoca variazioni del comportamento nutritivo? Esistono prove sperimentali che indicano che la leptina produce i suoi effetti, almeno in parte, regolando la liberazione del neuropeptide Y (NPY). L'NPY viene sintetizzato da neuroni del nucleo arcuato dell'ipotalamo che proiettano ad altre regioni dell'ipotalamo che controllano l'assunzione di cibo. La liberazione dell'NPY dall'ipotalamo stimola il comportamento alimentare. La somministrazione cronica intracerebrale di NPY determina effetti simili a quelli che si osservano nel fenotipo carente di leptina e provoca iperfagia, obesità ed inibizione della produzione di ormone della crescita. Queste osservazioni suggeriscono che la leptina agisca inibendo l'azione dell'NPY. In accordo con questa interpretazione, i neuroni del nucleo arcuato che esprimono NPY possiedono recettori per la leptina; tale sostanza agisce su questi neuroni inibendo l'espressione del peptide e la sua liberazione. Una componente fondamentale degli effetti della leptina sul peso corporeo è la sua capacità di diminuire gli effetti determinati dai neuroni che secernono NPY e perciò di diminuire gli effetti dei segnali a breve termine che stimolano l'assunzione di cibo. Di converso, bassi livelli di leptina aumentano l'azione dei segnali a breve termine che stimolano l'assunzione di cibo.

L'assunzione di liquidi viene regolata dall'osmolalità tessutale e dal volume del liquido intravascolare

L'ipotalamo regola il bilancio idrico controllando ormoni come l'ormone antidiuretico. Esso regola anche gli aspetti comportamentali relativi all'assunzione di liquidi. A differenza di quanto accade con l'assunzione di cibo, per la quale le quantità di cibo ingerito hanno un'importanza essenziale, la quantità di acqua introdotta è relativamente priva d'importanza finché è superiore ad un valore minimo. Entro ampi limiti, l'acqua assunta in eccesso viene prontamente eliminata dal rene. Ciononostante, deve esistere un valore di riferimento o livello ideale di assunzione di acqua, in quanto l'ingestione di quantità eccessive o scarse di acqua rappresenta una forma di comportamento inefficiente. Se un animale introduce quantità scarse di acqua, entro breve tempo sarà costretto ad interrompere altre attività per riprendere a bere al fine di evitare la propria disidratazione. D'altra parte l'ingestione in una sola volta di grandi quantità di acqua ha come conseguenza che tempo inutile viene speso per bere e per eliminare l'eccesso di liquido.

L'assunzione di liquidi viene controllata da due principali variabili fisiologiche: l'osmolalità tessutale e il volume del liquido intravascolare. Ciò ha indotto Alan Epstein ad ipotizzare che i principali segnali che controllano la sete operino quando si verifica la deplezione di entrambe queste grandezze fisiologiche (*ipotesi della doppia deplezione*). I segnali relativi a questi due parametri raggiungono formazioni cerebrali che controllano l'assunzione di liquidi attraverso fibre afferenti provenienti da recettori periferici o per il tramite di azioni ormonali su recettori che si trovano all'interno del cervello. Questi segnali controllano i meccanismi fisiologici della conservazione dell'acqua in modo tale che l'assunzione di liquidi sia coordinata con il controllo dell'eliminazione di liquidi al fine di conservare l'equilibrio idrico.

Perciò, l'ipotalamo integra segnali di natura ormonale ed osmotica concernenti il volume del liquido intracellulare e lo stato del liquido extracellulare. Il volume dell'acqua del compartimento intracellulare in condizioni normali è circa il doppio di quello dello spazio extracellulare. Questo delicato equilibrio è determinato dall'equilibrio osmotico fra i due compartimenti, che a sua volta è determinato dal sodio extracellulare. Il controllo del sodio è perciò l'elemento chiave del meccanismo omeostatico che regola la sete. I due impulsi, la sete e l'appetito per i sali, vengono governati da due meccanismi distinti ma in relazione fra di loro. L'assunzione di liquidi può venir controllata anche dalla secchezza della lingua e

 ISBN 88-408-1256-3

dall'ipertermia, che viene rilevata, almeno in parte, dai neuroni termosensitivi dell'ipotalamo.

I segnali a feed-back per la regolazione dell'assunzione di acqua provengono da numerose fonti. Stimoli di natura osmotica possono agire direttamente su osmocettori (o recettori che rilevano la concentrazione di Na^+), che probabilmente sono neuroni dell'ipotalamo. I segnali a feed-back relativi al volume del liquido intravascolare vengono rilevati a livello della parte a bassa pressione del circolo, e cioè l'atrio destro e le pareti delle grandi vene adiacenti. Ampie variazioni di volume possono influire anche sui barocettori dell'arco dell'aorta e del seno carotideo. I segnali provenienti da questi recettori possono provocare assunzione di liquidi. La riduzione del volume ematico, come pure altre condizioni che riducono la quantità di sodio presente nell'organismo, determinano anche un aumento della secrezione di renina da parte del rene. La renina, che è un enzima proteolitico, converte l'angiotensinogeno del plasma in angiotensina I, che viene poi idrolizzata nell'octapeptide angiotensina II altamente attivo. Questa sostanza oltre a promuovere l'assunzione di liquidi, è dotata di altre tre azioni fisiologiche che tendono a ridurre la perdita idrica: vasocostrizione, aumento della liberazione di aldosterone e aumento della liberazione di vasopressina.

Per essere in grado di influenzare il comportamento, l'angiotensina di origine ematica deve poter attraversare la barriera emato-encefalica a livello di regioni cerebrali specializzate. L'*organo subfornicale* è un piccolo aggregato neuronale che protrude nel terzo ventricolo e possiede capillari fenestrati che consentono il passaggio di molecole di origine ematica (v. Appendice B sulla barriera emato-encefalica). L'organo subfornicale è sensibile a basse concentrazioni ematiche di angiotensina II ed invia all'ipotalamo le informazioni che rileva circa la concentrazione ematica di questa sostanza per il tramite di proiezioni nervose che raggiungono l'area preottica. I neuroni di questa via utilizzano come neurotrasmettitore una sostanza simile all'angiotensina. Pertanto, la stessa sostanza è in grado di regolare l'assunzione di liquidi agendo sia da ormone che da neurotrasmettitore. L'area preottica riceve informazioni anche dai barocettori periferici. Tutte queste informazioni vengono convogliate a diverse regioni cerebrali implicate nel comportamento che conduce alla ricerca di acqua ed alla sua assunzione. Informazioni provenienti dai barocettori vengono inviate anche al nucleo paraventricolare, che media la liberazione di vasopressina, che, a sua volta, regola la ritenzione di acqua.

I segnali che fanno cessare l'assunzione di liquidi sono meno noti di quelli che ne inducono l'assunzione. È chiaro, tuttavia, che questi segnali non sempre consistono semplicemente nell'assenza dei segnali che provocano l'assunzione di liquidi. Questo principio si applica a molti altri esempi di regolazione fisiologica e comportamentale, compresa l'assunzione di cibo. Per esempio, l'assunzione di liquidi indotta da una riduzione del volume del liquido intravascolare (per es., a seguito di una grave emorragia) termina prima che il deficit venga corretto completamente. Questo meccanismo è estremamente vantaggioso, perché impedisce l'instaurarsi di una intossicazione da acqua in conseguenza dell'eccessiva diluizione dei liquidi extracellulari e sembra che impedisca anche l'eccessiva idratazione che potrebbe aversi per effetto del ritardo con cui il sistema alimentare assorbe i liquidi che sono stati assunti.

I fattori che presiedono agli stati motivazionali sono diversi da quelli che regolano i fabbisogni tessutali

Finora abbiamo concentrato la nostra attenzione su stati motivazionali semplici, cioè sugli stati impulsivi che tendono a minimizzare o eliminare i deficit fisiologici e che vengono attivati in modo relativamente diretto da sistemi a feed-back. Tuttavia, è ovvio che il comportamento dell'Uomo dipende anche da molti altri fattori che non sono in relazione con i deficit tessutali. Per esempio, gli impulsi sessuali e l'interesse per la sfera sessuale non sembrano essere controllati dalla mancanza di sostanze specifiche nell'organismo. Anche le risposte omeostatiche a deficit tessutali, come l'assunzione di liquidi e di cibo, vengono regolate da meccanismi innati ed acquisiti, che modulano l'azione diretta dei segnali a feed-back relativi ai deficit tessutali. Le abitudini apprese con l'esperienza e i gusti soggettivi possono annullare i segnali a feed-back enterocettivi. Per esempio, spesso scegliamo di soffrire la fame piuttosto che mangiare cibi che abbiamo imparato ad evitare. Nella regolazione dei comportamenti motivati sono particolarmente importanti tre fattori che non sono in rapporto con fabbisogni tessutali: le esigenze ecologiche particolari dell'organismo, i meccanismi anticipatori e i fattori edonistici (o piaceri).

Limitazioni ecologiche

I dettagli di particolari comportamenti, quali la velocità con cui viene assunto il cibo ed il tipo di cibo che viene selezionato, sono stati fissati dalla selezione evolutiva, che ha modellato le risposte in modo che esse fossero appropriate alle esigenze ecologiche di ogni animale. Un metodo per analizzare il valore ecologico dei comportamenti motivati è quello delle analisi dei costi e dei benefici, simili a quelle che fanno gli economisti. Nel comportamento nutritivo i costi comprendono il tempo e lo sforzo necessari per cercare il cibo e per procurarselo, mentre il beneficio consiste nell'assunzione di sostanze nutritive che, in ultima analisi, assicurano un buon livello riproduttivo. Lo scaglionamento e la durata dei pasti possono essere considerati come conseguenza dei meccanismi cerebrali che si sono evoluti per elevare al massimo i guadagni e minimizzare i costi.

Secondo questo tipo di analisi, i carnivori mangiano molto rapidamente non tanto perché hanno segnali a feed-back eccezionalmente potenti, che starebbero ad indicare l'esistenza di uno stato di grande carenza, ma perché hanno sviluppato meccanismi che li aiutano ad evitare di dividere la preda con altri animali. L'enfasi sui fattori ecologici non deve condurre a sottovalutare l'importanza dei meccanismi omeostatici, perché anche questi ultimi si sono evoluti per assistere l'organismo nell'adattamento alle particolari condizioni dell'ambiente in cui vive.

Meccanismi anticipatori

La regolazione omeostatica è spesso di natura anticipatoria. I meccanismi circadiani intrinseci ed altri meccanismi a tempo attivano o disattivano alcune risposte comportamentali fisiologiche prima che si stabilisca un deficit o venga avvertito un bisogno. In presenza di un segnale ripetuto ogni 24 h (i caratteristici cicli luce-buio) il ritmo circadiano dura esattamente 24 h. Tuttavia, come abbiamo visto nel Capitolo 3, i ritmi circadiani sono autogeni e persistono anche in condizioni di buio costante, ma con periodi un po' più lunghi o più brevi di 24 h.

Ritmi circadiani esistono praticamente per ogni funzione omeostatica dell'organismo. Poiché molti ritmi sono coordinati fra di loro, l'ipotalamo potrebbe essere la sede ideale per il meccanismo principale a tempo che li guida o che, almeno, dovrebbe coordinare meccanismi a tempo indipendenti, situati all'interno del sistema nervoso centrale. In effetti, i risultati di ricerche sperimentali hanno dimostrato che questa funzione è svolta dal nucleo sovrachiasmatico.

Animali con lesione del nucleo sovrachiasmatico perdono la ritmicità di 24 h nella liberazione dei corticosteroidi, nell'assunzione del cibo e dei liquidi, nell'attività locomotoria e in parecchie altre risposte. L'esposizione degli animali ad impulsi di luce, nelle fasi del ritmo circadiano in cui si verificano cambiamenti dell'illuminazione ambientale, provoca un aumento delle sostanze prodotte dai geni precocissimi, come il *c-fos*, a livello dei neuroni del nucleo sovrachiasmatico. Si ritiene che i prodotti dei geni precocissimi modifichino altri geni che sono implicati nella regolazione del segnapassi circadiano (v. Capitolo 3).

Fattori edonistici

Nell'Uomo il piacere è indiscutibilmente uno dei fattori chiave che contribuiscono al controllo dei comportamenti motivati. A volte gli uomini si sottopongono perfino a privazioni pur di aumentare il piacere che deriva loro dalla fine della privazione (saltare il pranzo per gustare di più la cena) o per ottenere piacere soddisfacendo altri bisogni (mettersi a dieta per avere un aspetto attraente).

Poiché il piacere è soggettivo, il suo studio è difficile negli animali, ma vi sono alcune ragioni che inducono a ritenere che una variabile simile può controllare il comportamento motivato anche negli animali. Per esempio, i ratti mangiano di più quando viene loro somministrata una dieta molto gustosa, contenente diversi tipi di cibo (pezzetti di biscotto, cioccolata, salame), di quanto non facciano quando viene loro somministrata una dieta per ratti di corrispondente valore nutritivo.

I meccanismi neuronali che stanno alla base del piacere sono noti solo in piccola parte, ma sembra ragionevole pensare che essi coincidano, in parte o interamente, con i meccanismi cerebrali (compresi quelli ipotalamici) concernenti la ricompensa e il rinforzo del comportamento appreso con l'esperienza (Scheda 51.1).

La via dopaminergica mesolimbica, che è importante nel meccanismo del rinforzo, viene attivata anche da alcune sostanze che danno tossicodipendenza

Una delle più importanti scoperte sui meccanismi della motivazione è stata la dimostrazione, data da James Olds e Peter Milner nel 1954, che la stimolazione elettrica dell'ipotalamo e di strutture ad esso associate può agire da rinforzo o da ricompensa del comportamento (v. Capitolo 62). Per molti aspetti la stimolazione cerebrale agisce come le comuni ricompense, anche se c'è un'importante differenza. Mentre le comuni ricompense sono efficaci solo se l'animale si trova in un particolare stato impulsivo (per esempio il cibo funge da ricompensa solo quando l'animale è affamato), la stimolazione elettrica del cervello è efficace indipendentemente dallo stato impulsivo dell'animale. Quest'osservazione ha indotto ad ipotizzare che la stimolazione elettrica del cervello agisca da ricompensa in quanto (1) evoca uno stato impulsivo e (2) attiva sistemi neuronali che normalmente vengono attivati da stimoli di rinforzo.

I neuroni dopaminergici del sistema limbico sono implicati nell'attivazione comportamentale

Il cervello dell'Uomo possiede un numero relativamente piccolo di neuroni dopaminergici, che sono ripartiti in proporzioni pressoché uguali fra la substantia nigra, dalla quale si origina la via nigrostriatale, e l'area tegmentale ventrale, dalla quale prendono origine le proiezioni mesocortico-limbiche (Capitolo 45). I neuroni dell'area tegmentale ventrale danno origine alla maggior parte delle proiezioni mesolimbiche e mesocorticali implicate nella ricompensa. Questi neuroni inviano i loro assoni al nucleo accumbens, allo striato ed alla corteccia frontale, che sono tre formazioni che si ritiene siano implicate nella motivazione.

 ISBN 88-408-1256-3

Scheda 51.1

La tendenza incontrollabile all'assunzione di cocaina può venir risvegliata da elementi ambientali che richiamano alla mente situazioni nelle quali se ne è già fatto uso in passato

L'attività della regione cerebrale implicata in forme diverse di memoria, e cioè nelle memorie operativa, episodica ed emozionale, è correlata direttamente con l'intensità del desiderio con cui i tossicomani tendono all'assunzione della cocaina. In uno studio condotto mediante scansioni ottenute con la tomografia ad emissione di positroni (TEP) sono stati messi a confronto soggetti volontari sia cocainomani che normali sottoposti all'influenza di due ambienti diversi. I soggetti prendevano parte a due sessioni di test separate l'una dall'altra da un intervallo temporale di almeno una settimana. Nella prima sessione venivano presentati stimoli neutri, mentre nella seconda venivano presentati stimoli in rapporto con la cocaina. Gli stimoli neutri erano costituiti da oggetti che vengono usati per fare lavori artistici e artigianali (una borsa di cuoio, un pennello per dipingere, tubetti di colori, ecc.) e dal filmato di una persona che maneggiava delle conchiglie. Gli stimoli in rapporto con la cocaina erano costituiti da oggetti che hanno attinenza con l'uso della droga: una cannula di vetro, uno specchio, una lametta da barba, una cannuccia, una banconota da 10 $, 40 mg di idrocloruro di L-cocaina mescolato con una uguale quantità di lattoso e da un filmato che mostrava persone che si autosomministravano, fumavano ed inalavano cocaina e maneggiavano cristalli di polvere bianca. Per risvegliare un desiderio paragonabile a quello che si instaura nei tossicomani, ai soggetti cocainomani veniva detto che alla fine dell'esperimento avrebbero potuto dividere fra di loro la cocaina che avevano visto nel corso dell'esperimento.

Gli elementi presentati nel corso dell'esperimento che erano in rapporto con l'uso della cocaina non alteravano in modo significativo il flusso ematico cerebrale dei volontari normali, che riferivano di non aver provato alcuna tendenza ad assumere cocaina. Al contrario, nei cocainomani gli stessi segnali provocavano aumento del flusso ematico a livello della corteccia prefrontale dorsolaterale, del lobo temporale mediale e del cervelletto e l'entità della variazione del flusso ematico risultava correlata con l'intensità del desiderio che i soggetti riferivano di aver provato (Figura 51.8). Perciò, gli effetti degli stimoli dipendono dalla esperienza pregressa nell'uso della cocaina.

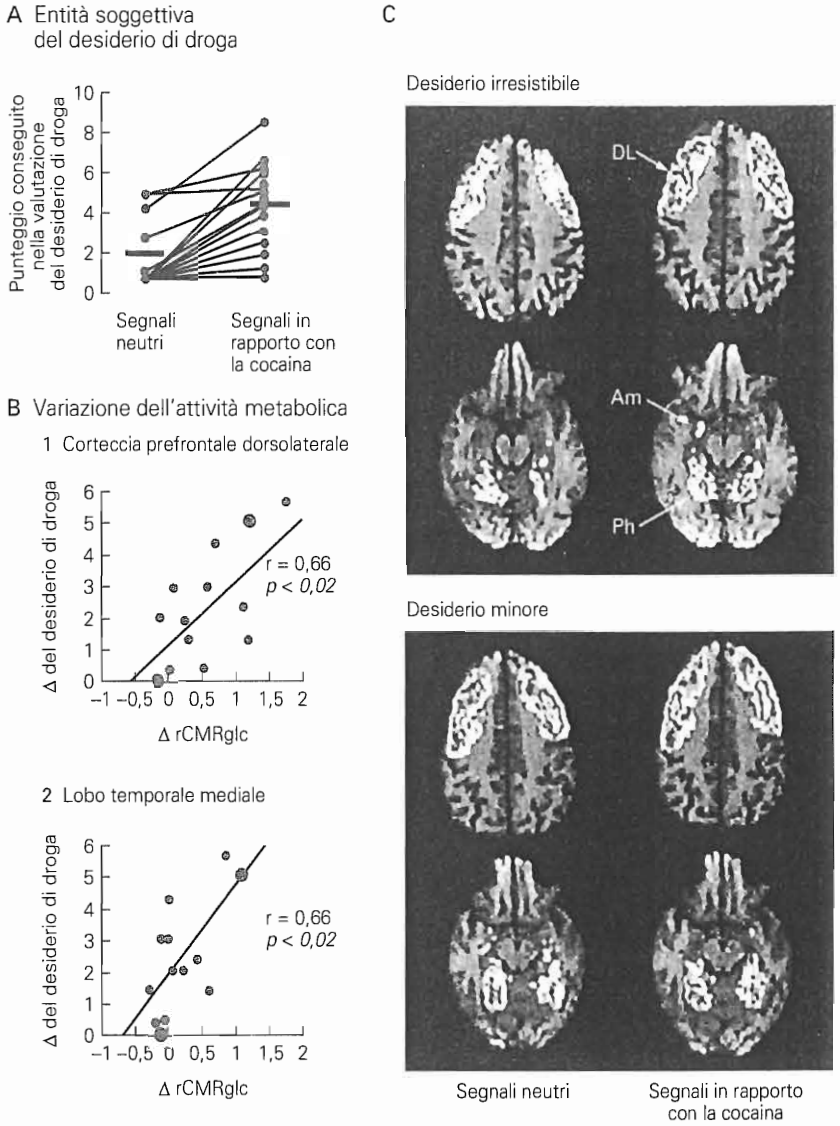
Questo studio suggerisce che i meccanismi che mediano l'elaborazione delle tracce di memoria siano altrettanto efficaci nel risvegliare il desiderio di assumere cocaina di quanto lo sono i circuiti nervosi implicati nel determinare gli effetti diretti della droga. L'identificazione delle aree cerebrali la cui at-

Figura 51.8 L'intensità del desiderio di cocaina desunta dalle risposte di soggetti cocainomani è correlata con l'aumento del flusso ematico cerebrale.
A. Risposte di singoli soggetti alla domanda: "hai provato un desiderio irresistibile o un desiderio minore per la cocaina?" formulata durante la presentazione di stimoli neutri e durante la presentazione di stimoli in rapporto con la cocaina. Il punteggio medio conseguito su una scala di valutazione del desiderio di droga (barra orizzontale) è risultato significativamente più elevato quando la domanda veniva formulata durante l'esposizione a stimoli in rapporto con la cocaina, anche se il punteggio variava in misura considerevole da un soggetto all'altro.
B. Correlazione fra la variazione del desiderio soggettivo di cocaina e quella del consumo metabolico cerebrale regionale di glucoso (rCMRglc) a livello di due regioni della corteccia cerebrale in un gruppo di soggetti ai quali venivano presentati stimoli in rapporto con la cocaina. Nell'asse delle ordinate è stata riportata la differenza fra il punteggio medio conseguito nella risposta alla domanda "hai provato un desiderio irresistibile o un desiderio minore per la cocaina?" formulata tre volte durante la presentazione, per 30 min, di stimoli neutri o di stimoli in rapporto con la cocaina. Nell'asse delle ascisse è stata riportata la differenza fra l'rCMRglc misurato nel corso delle due sessioni (sessione nella quale venivano presentati stimoli in rapporto con la cocaina meno sessione nella quale venivano presentati gli stimoli neutri).
C. Immagini pseudocolorate, ottenute mediante la TEP, dell'attività metabolica della corteccia prefrontale dorsolaterale e del lobo temporale mediale (sovrapposte su immagini strutturali ottenute mediante risonanza magnetica). Queste immagini documentano l'aumento dell'rCMRglc associato al resoconto fatto dai soggetti dell'entità del loro desiderio per la droga. Non è stata riportata l'attività metabolica al di fuori di queste aree. DL = corteccia prefrontale dorsolaterale; Am = amigdala; Ph = giro paraippocampico. (Modificata, da Grant e collaboratori, 1996.)

Negli animali addestrati ad autosomministrarsi una stimolazione elettrica, questi stimoli attivano i neuroni dopaminergici dell'area tegmentale ventrale determinando in tal modo un aumento della liberazione di dopamina a livello delle sinapsi stabilite dai neuroni di proiezione delle vie mesolimbica e mesocorticale. Anche le vie formate dalle proiezioni dei neuroni dopaminergici sono ottimi bersagli dell'autostimolazione elettrica. I ratti spesso mostrano di preferire l'autostimolazione al cibo e all'accoppiamento sessuale. Sostanze bloccanti dei recettori dopaminergici, come il farmaco antipsicotico aloperidolo, riducono l'effetto di ricompensa del cibo e dell'autostimolazione intracranica. Questi effetti vengono considerati come prove convincenti che la dopamina ha un ruolo generale nei meccanismi di rinforzo delle aree limbiche.

Tutte queste osservazioni indicano che i neuroni dopaminergici del mesencefalo sono implicati nei processi di apprendimento basati su una ricompensa. Tuttavia, la dopamina è essenziale anche per la coordinazione sensitivo-motoria. La deplezione selettiva di dopamina dalla regione ventrolaterale dello striato interferisce con la capacità di orientamento verso stimoli tattili ed olfattivi

tivazione è correlata con la tendenza ad assumere la cocaina può contribuire a guidare in futuro le ricerche sui meccanismi implicati in tale tendenza e nell'instaurarsi delle tossicomanie e può portare alla messa a punto di interventi terapeutici efficaci per evitare queste ed altre alterazioni croniche connesse con l'uso di droghe di grande pericolosità.



nonché sulla coordinazione motoria. Negli esperimenti nei quali vengono utilizzate sostanze che bloccano i recettori per la dopamina sia a livello del sistema limbico che a livello dello striato dorsale, è difficile stabilire se la riduzione che si osserva nel valore edonistico dei rinforzi sia dovuta alla perdita della capacità di apprezzare i fattori edonistici e a mancanza di motivazione o piuttosto all'incapacità di rispondere al rinforzo.

Si ritiene che il sistema dopaminergico mesolimbico controlli i segnali che regolano gli impulsi biologici e la motivazione. Le sostanze che facilitano la trasmissione dopaminergica potenziano il processo attraverso il quale stimoli di per sé neutri acquisiscono proprietà incentivanti o di rinforzo e facilitano ulteriormente il comportamento diretto al procacciamento di queste sostanze. Tuttavia, non è chiaro attraverso quali meccanismi il sistema della dopamina medi il rinforzo. La stimolazione cerebrale è, in un certo senso, una ricompensa non naturale, per cui scaturisce l'interrogativo: i neuroni dopaminergici sono importanti per le ricompense naturali quali il cibo, l'acqua e l'attività sessuale? I risultati di molti esperimenti suffragano l'ipotesi che la dopamina è importante non solo per

 ISBN 88-408-1256-3

la sua capacità di mediare gli aspetti immediati del piacere che danno le ricompense naturali, ma anche perché media gli effetti sul livello di vigilanza che preannunciano l'imminenza delle ricompense.

Come abbiamo visto in precedenza, i risultati di esperimenti di lesione dimostrano che i sistemi dopaminergici che innervano lo striato hanno un ruolo fondamentale nell'assunzione di cibo e liquidi ed in altre forme di comportamento motivato. Questa concezione è suffragata da ricerche sull'autostimolazione intracranica e dalla dimostrazione che il blocco farmacologico dei sistemi dopaminergici interferisce con il comportamento nutritivo. Ulteriori informazioni sono state ottenute da esperimenti condotti su scimmie sveglie da Wolfram Schultz e collaboratori, che hanno registrato l'attività di neuroni dopaminergici mentre gli animali ricevevano ricompense. Quando ad una scimmia venivano presentati vari stimoli appetitivi (per es., succo di frutta), i neuroni dopaminergici rispondevano con raffiche di potenziali d'azione di breve durata. Al contrario, gli stimoli che destano avversione, quali getti d'aria diretti alla mano o gocce di soluzione salina fatte arrivare in bocca, non producevano alcuna attivazione transitoria di questi neuroni. Perciò, i neuroni dopaminergici vengono attivati solo da stimoli che rappresentano una novità e risvegliano un senso di ricompensa.

Dopo l'accoppiamento ripetuto di stimoli visivi ed uditivi con una ricompensa, il tempo di attivazione fasica dei neuroni dopaminergici si modifica, in quanto la loro scarica inizia in corrispondenza della presentazione dello stimolo, mentre prima aveva luogo subito dopo la presentazione della ricompensa. Queste variazioni dell'attività dei neuroni dopaminergici somigliano in misura considerevole al trasferimento della reazione comportamentale appetitiva dell'animale dallo stimolo incondizionato allo stimolo condizionato e suggeriscono che i neuroni dopaminergici codifichino le aspettative relative alle ricompense provenienti dall'esterno.

In un esperimento condotto su una scimmia che non era mai stata sottoposta a condizionamento, l'animale doveva toccare una leva dopo la presentazione di uno stimolo fotico. Prima dell'addestramento la maggior parte dei neuroni dopaminergici scaricava brevi raffiche di potenziali d'azione dopo la presentazione della ricompensa. Dopo parecchi giorni di addestramento l'animale imparava a toccare la leva non appena veniva presentato lo stimolo fotico e questa variazione del comportamento dell'animale era correlata con due sorprendenti modificazioni della scarica dei neuroni dopaminergici. In primo luogo, la ricompensa primaria non evocava più la risposta fasica. In secondo luogo, la presentazione dello stimolo fotico aveva acquisito un significato predittivo e provocava l'attivazione fasica delle cellule dopaminergiche. Anche in questo caso le variazioni dell'attività delle cellule dopaminergiche sono simili al trasferimento della reazione comportamentale appetitiva dell'animale dallo stimolo incondizionato a quello condizionato.

Quando la ricompensa non veniva data dopo una risposta esatta allo stimolo fotico, la frequenza di scarica dei neuroni dopaminegici diminuiva al di sotto del livello basale di attività proprio quando avrebbe dovuto essere presentata la ricompensa. Questa diminuzione della frequenza di scarica dei neuroni dopaminergici che compariva in un particolare arco temporale dimostra che le variazioni dell'attività dei neuroni dopaminergici codificano anche l'istante in cui l'animale aspetta la presentazione della ricompensa, che viene specificato dall'applicazione dello stimolo fotico. Al contrario, pochissimi neuroni dopaminergici rispondono a stimoli che fanno presagire eventi che l'animale tende ad evitare.

Le sostanze che portano alla tossicodipendenza aumentano la liberazione cerebrale di dopamina

Le sostanze che portano alla tossicomania, come la cocaina, l'amfetamina, gli oppioidi e la nicotina, agiscono come rinforzi positivi. Per esempio, gli animali premono prontamente una leva se questa manovra induce l'infusione endovenosa di amfetamina. Gli animali possono essere condizionati ad autosomministrarsi a livello di certi siti cerebrali, attraverso una microcannula, sostanze che danno dipendenza farmacologica. La capacità di una sostanza di agire come rinforzo positivo di un particolare comportamento negli animali da esperimento è altamente correlata con la potenzialità di quella sostanza di indurre una tossicomania nell'Uomo. Le sostanze che fanno insorgere le tossicomanie potenziano gli effetti di rinforzo della stimolazione elettrica riducendo la frequenza degli impulsi necessaria per produrre un livello prestabilito di risposte comportamentali. È come se queste sostanze potenziassero il piacere prodotto dalla stimolazione elettrica cerebrale (Figura 51.9).

Le sostanze psicoattive che generano il rinforzo aumentano anche la liberazione di dopamina a livello delle terminazioni assonali dei neuroni dell'area tegmentale ventrale. Alcune di queste sostanze provocano quest'effetto bloccando il trasportatore della dopamina. Per esempio, sia la cocaina che l'amfetamina determinano un aumento del livello di dopamina nel nucleo accumbens (v. Capitolo 15) prolungando il tempo di permanenza della dopamina nella fessura sinaptica. Il sito d'azione della cocaina e dell'amfetamina potrebbe essere il trasportatore della dopamina, che potrebbe quindi rappresentare un ottimo bersaglio molecolare per le sostanze utilizzate per combattere le tossicomanie.

Per verificare sperimentalmente quest'ipotesi, Marc Caron e i suoi collaboratori hanno modificato, in un ceppo di topi da laboratorio, il gene che codifica il trasportatore della dopamina mediante ricombinazione omologa. I topi mutanti omozigoti non presentavano alcuna attivazione comportamentale dopo la somministrazione di cocaina o di amfetamina per via sistemica e questa osservazione è in accordo con l'ipotesi che il trasportatore sia

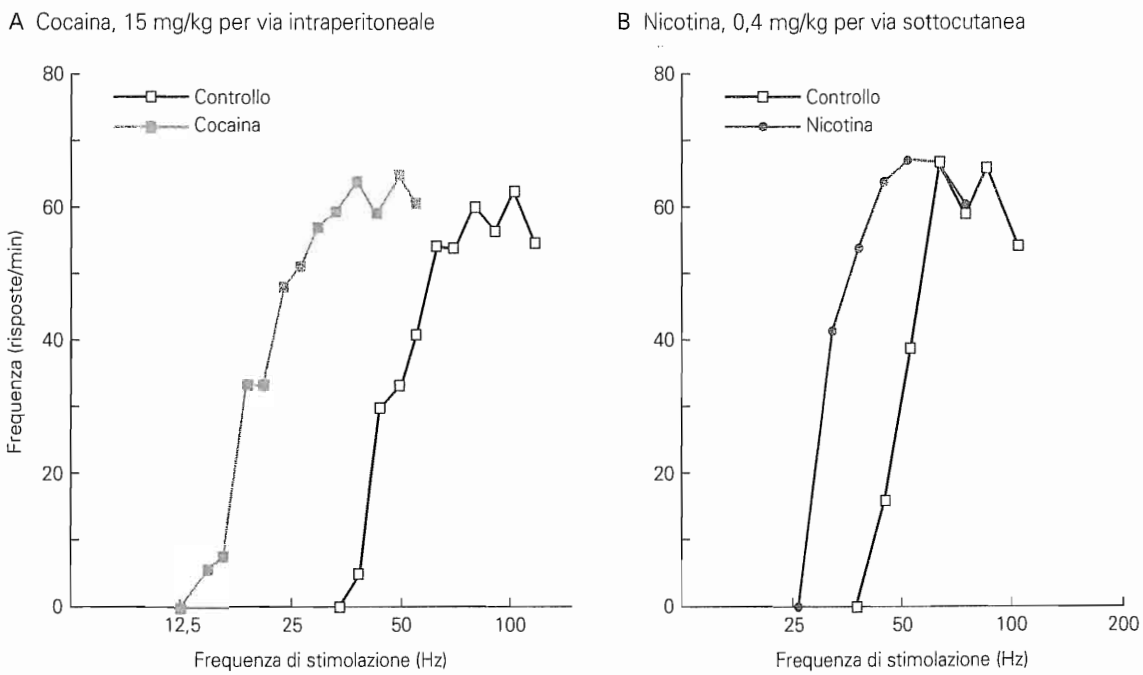


Figura 51.9 La cocaina e la nicotina influenzano la frequenza dell'autostimolazione elettrica cerebrale. Mano a mano che aumenta la frequenza degli impulsi che inducono autostimolazione si verifica un aumento della frequenza con cui gli animali premono la leva per produrre l'autostimolazione stessa. Dopo trattamento con cocaina e nicotina, gli animali cominciano a somministrarsi l'autostimolazione per frequenze di stimolazione che precedentemente risultavano inefficaci. (Modificata, da Wise e collaboratori, 1992.)

una componente essenziale del meccanismo che media l'azione della cocaina e della amfetamina. Ricerche condotte *in vitro* su fettine di striato hanno dimostrato che l'amfetamina provoca la liberazione di dopamina nei topi del ceppo selvaggio ma non in quelli portatori della mutazione.

Sebbene molte sostanze responsabili delle tossicomanie modulino la trasmissione dopaminergica, non tutte lo fanno agendo sul trasportatore della dopamina. Anche la nicotina, che è probabilmente la droga che produce la maggior dipendenza e della quale si fa il maggior abuso, aumenta il livello di dopamina della via mesocortico-limbica al pari della cocaina e dell'amfetamina. Tuttavia, la nicotina aumenta la liberazione di dopamina agendo a livello dei recettori colinergici presinaptici. L'aumento dei livelli di dopamina può fungere da rinforzo costante nei fumatori di sigarette. Al contrario, gli agonisti dei recettori mu degli oppioidi agiscono da ricompensa perché inibiscono i neuroni GABAergici che, in condizioni normali, sopprimono l'attività dei neuroni dopaminergici dell'area tegmentale ventrale.

Nel nucleo accumbens, che è uno dei bersagli dell'azione delle sostanze responsabili delle tossicomanie, si distinguono due zone funzionalmente distinte: la zona centrale e la zona periferica. La zona periferica stabilisce intense connessioni con il sistema limbico e l'ipotalamo ed è particolarmente sensibile alle sostanze che danno tossicodipendenza. Perciò, l'iniezione endovenosa di cocaina, morfina e amfetamina induce la liberazione di maggiori quantità di dopamina dalla zona periferica del nucleo.

Nei processi che determinano l'autostimolazione negli animali e il piacere nell'Uomo sono implicate anche vie che utilizzano altri neurotrasmettitori. Infatti, la stimolazione elettrica del fascicolo proencefalico mediale è efficace nel sostenere l'autostimolazione attraverso un meccanismo che conduce all'attivazione delle cellule dopaminergiche solo in maniera indiretta. Gli stimoli elettrici più efficaci attivano gruppi di neuroni non dopaminergici del fascicolo proencefalico mediale che proiettano al mesencefalo, dove attivano i neuroni dopaminergici ascendenti (Figura 51.10). Inoltre, non tutte le sostanze che inducono dipendenza richiedono la presenza del sistema dopaminergico. La dipendenza dagli oppioidi, dall'alcool e dalle benzodiazepine può svilupparsi almeno in parte anche quando non sono operanti meccanismi dopaminergici.

In effetti, perché si instauri una tossicomania occorre ben di più del solo rinforzo positivo prodotto dalla droga e la conseguente anticipazione dell'euforia che essa produce. Due altre caratteristiche sono tipiche delle tossicomanie: l'assuefazione e la dipendenza. L'assuefazione è il progressivo adattamento al dosaggio che provoca euforia, per cui sono necessari dosaggi sempre più elevati per raggiungere lo stesso livello di euforia. La *dipendenza* designa le conseguenze viscerali negative della cessazione dell'assunzione della droga, come per esempio la nausea. Perciò, l'abuso della droga è indotto non solo dal fatto che essa agisce da ricompensa, ma anche dalla spinta ad evitare gli effetti estremamente negativi della cessazione della sua somministrazione. L'assuefazione può essere dovuta in parte alla desensibilizzazione del sistema che presiede al

 ISBN 88-408-1256-3

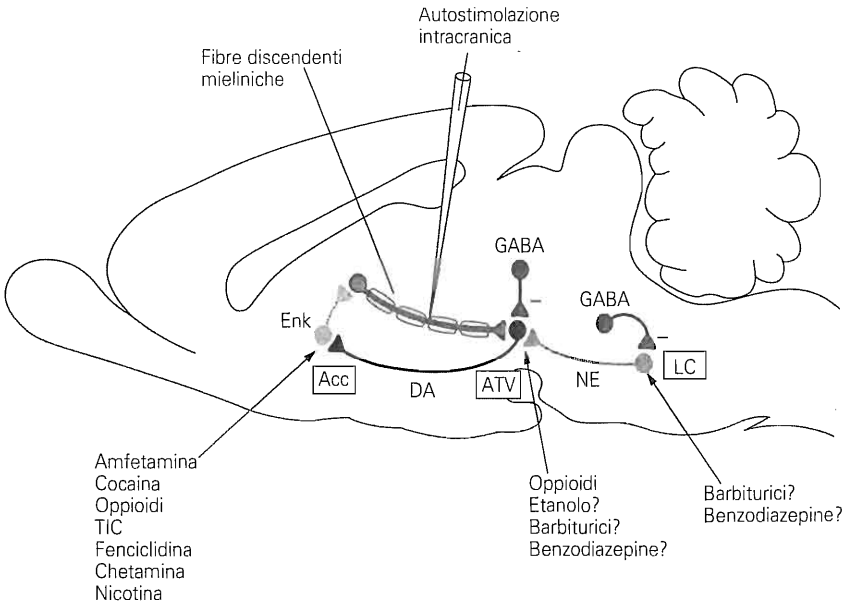


Figura 51.10 Circuito cerebrale che media la ricompensa nel Ratto. L'autostimolazione intracranica può agire direttamente sulle fibre mieliniche discendenti. All'interno dei riquadri sono indicati i siti a livello dei quali si suppone agiscano le droghe. Acc = nucleo accumbens; ATV = area tegmentale ventrale; DA = fibre dopaminergiche; ENK = neuroni encefalinergici o contenenti altri oppioidi; GABA = interneuroni inibitori GABAergici; LC = locus coeruleus; NE = fibre contenenti norepinefrina; TIC = tetraidrocannabinolo. (Modificata, da Gardner e Lowinson, 1993.)

rinforzo positivo indotta dalla droga. Analogamente, alcuni sintomi prodotti dalla cessazione dell'assunzione della droga possono essere dovuti ad una depressione di rimbalzo del sistema dopaminergico devoluto al rinforzo.

Una visione d'insieme

Tradizionalmente, gli stati motivazionali sono stati considerati come condizioni interne che sono state postulate per spiegare le modificazioni del comportamento inspiegabili sulla base di processi di apprendimento, di lesioni cerebrali o di alterazioni dello sviluppo. Oggi siamo in grado di specificare le basi fisiologiche di almeno alcuni degli stati interni che influenzano il comportamento.

Gli stati motivazionali coinvolgono meccanismi nervosi che sono diffusamente distribuiti all'interno del cervello, anche se i meccanismi ipotalamici svolgono un ruolo particolarmente rilevante. L'ipotalamo è implicato in misura considerevole nella regolazione di vari comportamenti che sono diretti verso obiettivi di natura omeostatica, quali l'assunzione di cibo e di liquidi e la regolazione della temperatura dell'organismo. L'ipotalamo è in grado di contribuire alla manifestazione di questi comportamenti in quanto riceve informazioni concernenti sia gli stimoli esterni (incentivi) che gli stimoli interni che segnalano le condizioni omeostatiche dell'organismo. L'ipotalamo, per il tramite del controllo che esercita sulla liberazione degli ormoni e sul sistema nervoso autonomo, è implicato anche nella regolazione di stati comportamentali quali lo stress e l'ansietà.

Molte funzioni dell'ipotalamo possono essere descritte in termini di sistemi di controllo che rispondono a particolari deficit di fabbisogni fisiologici. Tuttavia, i comportamenti motivati sono regolati anche da fattori che non sono direttamente in rapporto con fabbisogni tessutali. Un importante fattore di questo tipo è costituito dagli effetti di piacere e di rinforzo indotti dagli stimoli. I sistemi neuronali che mediano la ricompensa ed il piacere utilizzano neurotrasmettitori diversi, fra i quali è particolarmente importante la dopamina. Le vie dopaminergiche che svolgono un ruolo di rilievo nel rinforzo vengono attivate da alcune sostanze che fungono anch'esse da rinforzo e sono alla base delle tossicomanie più diffuse.

Abbiamo visto nel Capitolo 24 che le vie cerebrali preposte al controllo endogeno del dolore forniscono un contesto concettuale di riferimento per poter capire l'azione analgesica degli oppioidi. Analogamente, anche le vie cerebrali preposte alla ricompensa endogena forniscono un contesto di riferimento per capire i meccanismi d'azione delle sostanze che determinano l'insorgenza delle tossicomanie.

Irving Kupfermann
Eric R. Kandel
Susan Iversen

LETTURE SCELTE

Arnold MB. 1960. *Emotion and Personality.* New York: Columbia Univ. Press.

Boulant JA. 1981. Hypothalamic mechanisms in thermoregulation. Fed Proc 40:2843–2850.

Campfield LA, Smith FJ, Burn P. 1996. The OB protein (leptin) pathway: a link between adipose tissue mass and central neural networks. Horm Metab Res 28:619–632.

Friedman MI, Stricker EM. 1976. The physiological psychology of hunger: a physiological perspective. Psychol Rev 83:409–431.

Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. 1996. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. Nature 379:606–612.

Iversen SD. 1981. Neuropeptides: do they integrate body and brain? Nature 291:454.

Johnson AK, Thunhorst RL. 1995. Sensory mechanisms in the behavioral control of body fluid balance: thirst and salt appetite. Prog Psychobiol Physiol Psychol 16:145–176.

Keesey RE. 1989. Physiological regulation of body weight and the issue of obesity. Med Clin North Am 73:15–27.

Kissileff HR, Van Itallie TB. 1982. Physiology of the control of food intake. Annu Rev Nutr 2:371–418.

Kupfermann I. 1994. Neural control of feeding. Curr Opin Neurobiol 4:869–876.

Kupfermann I, Teyke T, Rosen SC, Weiss KR. 1991. Studies of behavioral state in Aplysia. Biol Bull 180:262–268.

Leibowitz SF, Stanley BG. 1986. Brain peptides and the control of eating behavior. In: TW Moody (ed). *Neural and Endocrine Peptides and Receptors*, pp. 333–352. New York: Plenum.

McEwen BS, Sapolsky RM. 1995. Stress and cognitive function. Curr Opin Neurobiol 5:205–216.

Moore-Ede MC. 1983. The circadian timing system in mammals: two pacemakers preside over many secondary oscillators. Fed Proc 42:2802–2808.

Robbins TW, Everitt BW. 1992. Functions of dopamine in the dorsal and ventral striatum. Sem Neurosci 4:119–127.

Rolls ET. 1981. Central nervous mechanisms related to feeding and appetite. Br Med Bull 37:131–134.

Rolls ET. 1994. Neural processing related to feeding in primates. In: CR Legg, DA Booth (eds). *Appetite: Neural and Behavioral Bases*, 2:11–53. Oxford: Oxford Univ. Press.

Rolls BJ, Rolls ET. 1982. *Thirst*. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Schachter S. 1971. Some extraordinary facts about obese humans and rats. Am Psychol 26:129–144.

Schoener TW. 1971. Theory of feeding strategies. Annu Rev Ecol Syst 2:369–404.

Stellar JR, Stellar E. 1985. *The Neurobiology of Motivation and Reward*. New York: Springer.

Toates F. 1986. *Motivational Systems*. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. 1981. Characterization of a 41 residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and β-endorphin. Science 213:1394–1397.

BIBLIOGRAFIA

Anand BK, Brobeck JR. 1951. Localization of a "feeding center" in the hypothalamus of the rat. Proc Soc Exp Biol Med 77:323–324.

Bernard C. 1878–1879. *Leçons sur les Phénomènes de la vie Communs aux Animaux et aux Végétaux*, Vols 1, 2. Paris: Ballière.

Bligh J. 1973. *Temperature Regulation in Mammals and Other Vertebrates*. Amsterdam: North-Holland.

Booth DA, Toates FM, Platt SV. 1976. Control system for hunger and its implications in animals and man. In: D Novin, W Wyrwicka, GA Bray (eds). *Hunger: Basic Mechanisms and Clinical Implications*, pp. 127–143. New York: Raven.

Corbit JD. 1973. Voluntary control of hypothalamic temperature. J Comp Physiol Psychol 83:394–411.

DiGirolamo M, Rudman D. 1968. Variations in glucose metabolism and sensitivity to insulin of the rat's adipose tissue, in relation to age and body weight. Endocrinology 82:1133–1141.

Dourish CT, Ruckert AC, Tattersall FD, Iversen SD. 1989. Evidence that decreased feeding induced by systemic injection of cholecystokinin mediated by CCK-A receptors. Eur J Pharmacol 173:233–234.

Epstein AN, Fitzsimons JT, Rolls BJ. 1970. Drinking induced by injection of angiotensin into the brain of the rat. J Physiol (Lond) 210:457–474.

Erikson G, Hollopeter G, Palmiter RD. 1996. Attenuation of obesity syndrome of ob/ob mice by loss of neuropeptide Y. Science 274:1704–1707.

Gardner EL, Lowinson JH. 1993. Drug craving and positive/negative hedonic brain substrates activated by addicting drugs. Sem Neurosci 5:359–368.

Grant S, London ED, Newlin DB, Villemagne VL, Liu X, Contoreggi C, Phillips RL, Kimes AS, Margolin A. 1996. Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. Proc Natl Acad Sci USA Oct 15, 93(21): 12040–12045.

Hervey GR. 1969. Regulation of energy balance. Nature 222:629–631.

Hetherington AW, Ranson SW. 1942. The spontaneous activity and food intake of rats with hypothalamic lesions. Am J Physiol 136:609–617.

Hori T, Nakashima T, Koga H, Kiyohara T, Inoue T. 1988. Convergence of thermal, osmotic and cardiovascular signals on preoptic and anterior hypothalamic neurons in the rat. Brain Res Bull 20:879–885.

Kasting NW. 1989. Criteria for establishing a physiological role for brain peptides. A case in point: the role of vasopressin in thermoregulation during fever and antipyresis. Brain Res Rev 14:143–153.

Keesey RE. 1989. Physiological regulation of body weight and the issue of obesity. Med Clin North Am 7:371–418.

Keesey RE, Boyle PC, Kemnitz JW, Mitchel JS. 1976. The role of the lateral hypothalamus in determining the body weight set point. In: D Novin, W Wyrwicka, GA Bray (eds). *Hunger: Basic Mechanisms and Clinical Implications*, pp. 243–255. New York: Raven.

Kleiber M. 1947. Body size and metabolic rate. Physiol Rev 27:511–541.

Koob GF. 1992a. Dopamine, addiction and reward. Sem Neurosci 4:139–148.

Koob GF. 1992b. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. Trends Pharmacol Sci 13:177–184.

Mirenowicz J, Schultz W. 1996. Preferential activation of mid brain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. Nature 379:449–451.

Nauta WJH, Feirtag M. 1986. *Fundamental Neuroanatomy*, pp. 120–131. New York: Freeman.

Olds J, Milner P. 1954. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of

 ISBN 88-408-1256-3

rat brain. J Comp Physiol Psychol 47:419–427.

Robbins TW, Everitt BJ. 1996. Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. Curr Opin Neurobiol 6:228–236.

Satinoff E. 1964. Behaviorial thermoregulation in response to local cooling of the rat brain. Am J Physiol 206:1389–1394.

Schultz W, Dayan P, Montague PR. 1997. A neural substrate of prediction and reward. Science 275:1593–1599.

Self DW, Barnhart WJ, Lehman DA, Nestler EJ. 1996. Opposite modulation of cocaine seeking behaviour by D_1 and D_2-like dopamine receptor agonists. Science 271:1586–1589.

Smith GP. 1995. Dopamine and food reward. Prog Psychobiol Physiol Psychol 16:83–144.

Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Woolf EA, Monroe CA, Tepper RI. 1995. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. Cell 83:1263–1271.

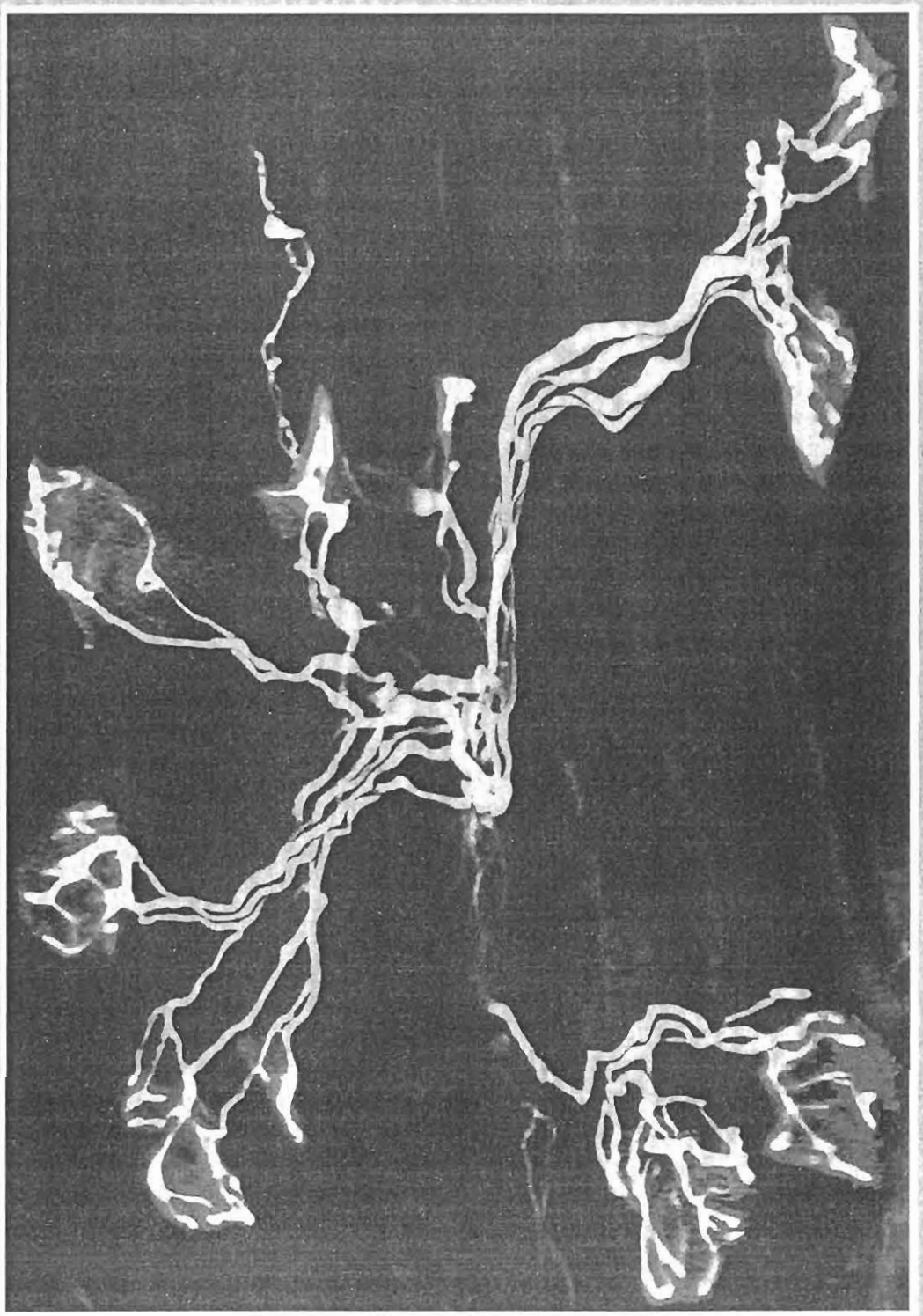
Ungerstedt U. 1971. On the anatomy, pharmacology and function of the nigro-striatal dopamine system. Acta Physiol Scand 367(Suppl).

Uno H, Tarara R, Else JG, Suleman MA, Sapolsky RM. 1989. Hippocampal damage associated with prolonged and fatal stress in primates. J Neurosci 9:1705–1711.

Wise RA, Bauco P, Carlezon WA Jr, Trojniar W. 1992. Self-stimulation and drug reward mechanisms. Ann N Y Acad Sci 654:192–198.

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 372:425–432.

Parte VIII



Parte VIII

Capitolo 52 **L'induzione e il modellamento del sistema nervoso**

Capitolo 53 **Generazione e sopravvivenza delle cellule nervose**

Capitolo 54 **La guida degli assoni ai loro bersagli**

Capitolo 55 **La formazione e la rigenerazione delle sinapsi**

Capitolo 56 **Esperienze sensoriali e regolazione fine delle connessioni sinaptiche**

Capitolo 57 **La differenziazione sessuale del sistema nervoso**

Capitolo 58 **Invecchiamento cerebrale e demenza di tipo Alzheimer**

PAGINA PRECEDENTE

Visualizzazione della giunzione neuromuscolare nel topo neonato. I neurofilamenti dell'assone presinaptico e le sinaptofisine delle terminazioni nervose (in verde) sono stati messi in evidenza mediante anticorpi e i recettori per l'acetilcolina (in rosso) mediante alfa bungarotossina coniugata con rodamina. Le terminazioni nervose che si sovrappongono ai recettori per l'acetilcolina della giunzione neuromuscolare appaiono di colore giallo. (Microfotografia fornita da J. Lichtman.)

VIII Lo sviluppo del sistema nervoso

Tutte le attività comportamentali del sistema nervoso dell'adulto, dalla percezione degli stimoli sensoriali e dal controllo dell'uscita motoria alle funzioni cognitive quali l'apprendimento e la memoria, dipendono dalle precise interconnessioni di parecchi milioni di neuroni. Queste connessioni si formano durante lo sviluppo embrionale e postnatale.

Oltre un secolo fa Santiago Ramón y Cajal iniziò una vasta serie di studi anatomici, divenuti ormai classici, che culminarono nell'acquisizione di una conoscenza molto approfondita della struttura e dell'organizzazione del sistema nervoso. Le indagini moderne sullo sviluppo del sistema nervoso si prefiggono lo scopo di scoprire i processi cellulari e molecolari che stanno alla base della formazione dei circuiti nervosi che aveva descritto Ramón y Cajal. In particolare, durante l'ultimo decennio sono stati ottenuti notevoli progressi nelle nostre conoscenze sulle basi molecolari dello sviluppo del sistema nervoso. Questi progressi riguardano l'identificazione delle proteine che governano i meccanismi attraverso i quali le cellule acquisiscono la loro identità, estendono i loro assoni verso le cellule bersaglio e stabiliscono connessioni sinaptiche ed hanno contribuito anche a chiarire in che modo le connessioni sinaptiche vengano modificate dall'esperienza.

Lo sviluppo del sistema nervoso dipende dall'espressione di particolari geni in sedi e tempi appropriati nel corso dello sviluppo. Le caratteristiche spaziali e temporali dell'espressione genica vengono regolate sia da programmi molecolari precostituiti che da processi epigenetici. I fattori che controllano la differenziazione neuronale provengono sia da fonti cellulari dell'embrione che dall'ambiente esterno. Le influenze interne sono costituite da molecole di superficie e molecole secretorie che controllano il destino delle cellule vicine, nonché da fattori di trascrizione che agiscono a livello del DNA, controllando l'espressione genica. I fattori esterni sono costituiti da fattori di secrezione, nutrienti, stimoli sensoriali ed esperienze sociali, i cui effetti sono mediati da variazioni delle caratteristiche dell'attività delle cellule nervose. L'interazione di questi fattori intrinseci ed ambientali è di fondamentale importanza per un'appropriata differenziazione di ciascuna cellula nervosa.

I recenti progressi compiuti nella definizione dei meccanismi che controllano lo sviluppo del sistema nervoso sono dovuti in larga misura a ricerche di biologia molecolare. A titolo di esempio, prendiamo il caso della clonazione molecolare di geni che codificano fattori estrinseci (per es., proteine secretorie) e fattori intrinseci (per es., fattori di trascrizione), che hanno fornito imprevedibili conoscenze sui meccanismi della differenziazione del sistema nervoso. Inoltre, è possibile ora analizzare la funzione di singoli geni direttamente, in animali transgenici o in animali in cui singoli geni sono stati inattivati da mutazioni.

Altri importanti progressi sono stati ottenuti dallo studio di organismi semplici accessibili all'analisi genetica, quali il moscerino della frutta *Drosophila* ed il nemato-

de *Caenhorabditis elegans*. Infatti, è stata già ricostruita la sequenza del DNA di tutto il genoma di C. *elegans*. La maggior parte delle molecole fondamentali che controllano la formazione del sistema nervoso sono state identificate in organismi separati da milioni di anni di evoluzione. Perciò, nonostante la enorme diversità delle forme animali, i programmi inerenti lo sviluppo che governano il piano del corpo e le connessioni nervose si sono conservati nel corso di tutta la filogenesi.

In questa parte del libro prenderemo in esame lo sviluppo dei vertebrati in maniera sequenziale. A partire dalle prime fasi dello sviluppo del sistema nervoso, concentreremo la nostra attenzione sui fattori che controllano la differenziazione e la sopravvivenza delle cellule nervose, che guidano gli assoni e regolano la formazione delle sinapsi. Vedremo poi in che modo le interazioni con l'ambiente, sia sociale che fisico, modifichino o consolidino le connessioni nervose che si sono formate nelle prime fasi dello sviluppo. La privazione dell'ambiente normale di vita durante le prime fasi del periodo critico dello sviluppo può avere profonde conseguenze sulle fasi successive di maturazione del sistema nervoso centrale e, di conseguenza, sul comportamento. Infine, prenderemo in esame quei fattori, come gli ormoni steroidei, che continuano ad influenzare la struttura del sistema nervoso centrale durante le prime fasi dello sviluppo postnatale e le modificazioni biochimiche che si verificano nell'invecchiamento cerebrale.

È ormai chiaro che le mutazioni dei geni che regolano lo sviluppo del sistema nervoso centrale dell'Uomo sono responsabili di molte alterazioni di natura degenerativa e di alcune forme tumorali. Perciò, le ricerche sullo sviluppo del sistema nervoso stanno cominciando a fornire indicazioni pratiche per il trattamento di molte malattie neurologiche e a suggerire strategie razionali per ricostituire le connessioni nervose e per ripristinare le funzioni che sono andate perse a seguito di processi patologici e lesioni traumatiche.

52 L'induzione e il modellamento del sistema nervoso

- **Tutto il sistema nervoso deriva dall'ectoderma**
- **La differenziazione delle cellule nervose viene controllata da segnali di natura induttiva**
  - La placca neurale viene indotta da segnali provenienti dal mesoderma adiacente
  - L'induzione del sistema nervoso comporta l'inibizione di segnali proteici morfogenetici provenienti dall'osso
- **La placca neurale viene modellata lungo il suo asse dorsoventrale da segnali provenienti da cellule adiacenti non nervose**
  - Il tubo neurale ventrale viene modellato dalla proteina sonic hedgehog secreta dalla notocorda e dalla lamina del pavimento
  - Il tubo neurale dorsale viene modellato da proteine morfogenetiche dell'osso secrete dall'ectoderma epidermico e dalla lamina del tetto
  - I segnali induttivi delle due metà del tubo neurale hanno in comune una particolare caratteristica
  - Il piano organizzativo del tubo neurale lungo il suo asse dorsoventrale viene conservato per tutta la sua estensione rostrocaudale
- **L'asse rostrocaudale del tubo neurale viene modellato in parecchi stadi**
  - I geni *Hox* organizzano il cervello posteriore in unità segmentali
  - Il cervello medio è organizzato da segnali provenienti da un centro organizzativo nervoso
  - Nel corso del suo sviluppo il cervello anteriore viene suddiviso in diverse regioni lungo l'asse rostrocaudale
- **La differenziazione regionale della corteccia cerebrale dipende dalle fibre afferenti oltre che da programmi intrinseci di differenziazione cellulare**
- **Una visione d'insieme**

Le diverse funzioni del sistema nervoso dei vertebrati, che vanno dalla percezione sensoriale e dalla coordinazione motoria alla motivazione e alla memoria, dipendono dalla specificità delle connessioni che si stabiliscono fra i diversi tipi di cellule nervose. Queste connessioni si sviluppano in fasi diverse. Innanzitutto, viene reclutata una popolazione uniforme di cellule progenitrici, le cellule della *placca neurale*, da un'ampia lamina di cellule ectodermiche non ancora impegnate in una specifica via di differenziazione. Una volta reclutate, le cellule della placca neurale cominciano ad acquisire rapidamente proprietà differenziate, dando origine sia a neuroni immaturi che a cellule gliali. Successivamente, i neuroni immaturi migrano dalle zone di proliferazione cellulare verso le loro posizioni finali ed emettono assoni che si portano verso le rispettive cellule bersaglio. La formazione dei contatti fra l'assone in via di accrescimento e la sua cellula bersaglio dà poi l'avvio ad un processo di formazione selettiva di sinapsi, durante il quale alcuni contatti sinaptici vengono rafforzati ed altri eliminati. Infine, i segnali elettrici e chimici che passano attraverso le sinapsi possono controllare le caratteristiche delle connessioni che sono state stabilite, nonché il fenotipo dei neuroni stessi.

Questo programma di sviluppo produce una grande varietà di tipi cellulari, sia neuroni che cellule gliali. Si ritiene ora che vi siano molte centinaia di tipi diversi di neuroni, molti di più che in qualsiasi altro organo. Ciò nonostante, i principi che stanno alla base della differenziazione delle cellule nervose sono simili a quelli che governano gli altri processi di sviluppo. Lo sviluppo del sistema nervoso rappresenta perciò semplicemente una versione più elaborata del problema fondamentale della biologia dello sviluppo: in che modo un'unica cellula, l'uovo fecondato, può dare origine ai tanti tipi di cellule differenziate dell'organismo maturo?

Molti dei meccanismi che regolano lo sviluppo del sistema nervoso si sono conservati nel corso dell'evoluzione naturale delle diverse specie. In effetti, molto di ciò che conosciamo sulle basi molecolari dello sviluppo del sistema nervoso dei vertebrati è derivato da studi condotti su specie animali quali il moscerino della frutta *Drosophila melanogaster* ed il nematode *Caenorhabditis elegans*, che si prestano bene all'analisi genetica. In questo capitolo, tuttavia, illustreremo i principi dello sviluppo del sistema

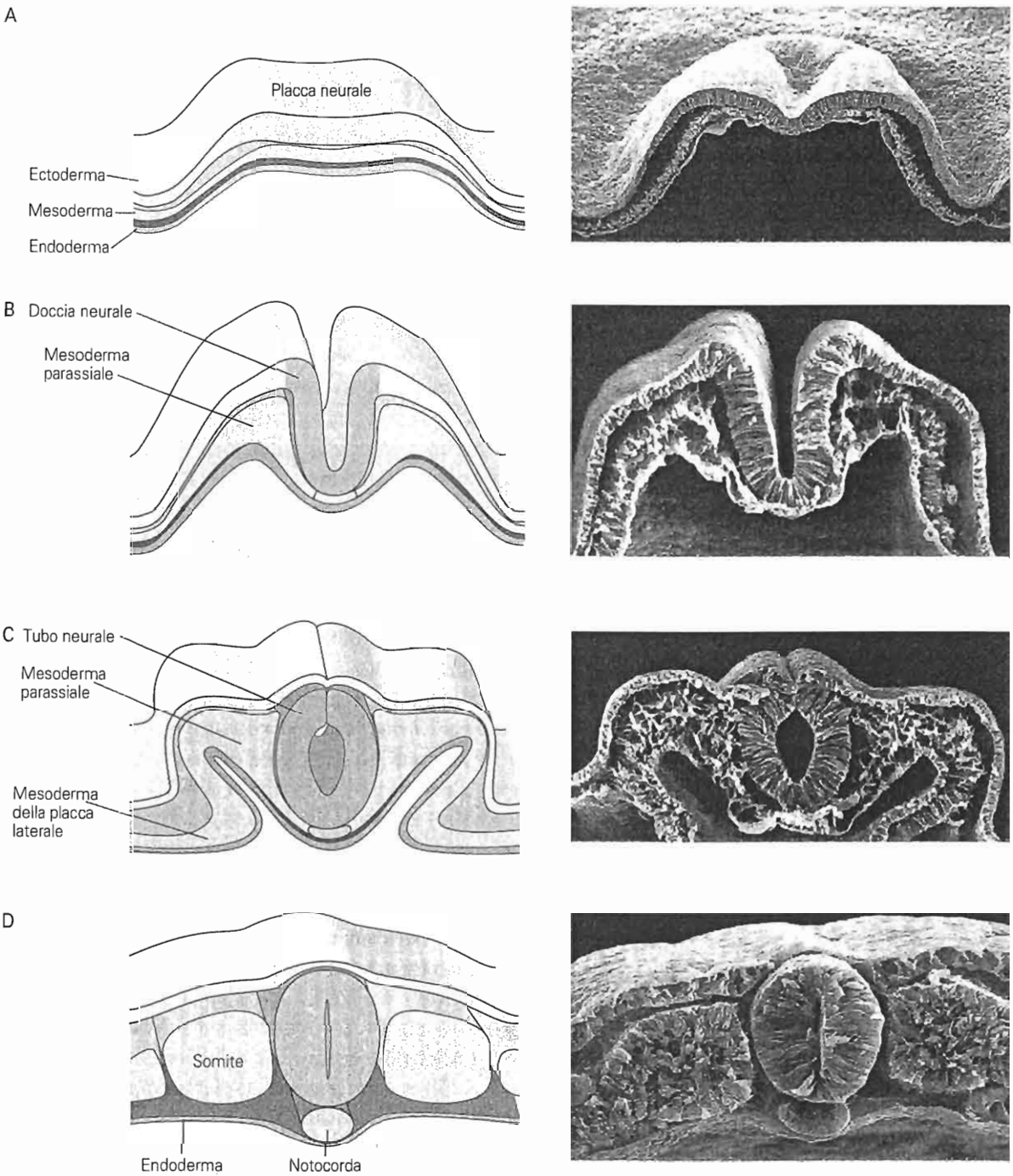


Figura 52.1 La placca neurale si ripiega in più fasi e forma il tubo neurale. (Le microfotografie al microscopio elettronico a scansione sono state fornite da G. Schoenwolf.)
A. Posizione della placca neurale rispetto all'ectoderma non nervoso, al mesoderma e all'endoderma.
B. Ripiegamento della placca neurale con formazione della doccia neurale.
C. Con la chiusura delle pliche neurali a livello dorsale si forma il tubo neurale.
D. Maturazione del tubo neurale e sua posizione rispetto alle strutture del mesoderma assiale, alla notocorda e ai somiti (che derivano dal mesoderma parassiale).

nervoso facendo riferimento principalmente al sistema nervoso dei vertebrati. Dapprima analizzeremo gli eventi che fungono da segnali per la formazione dei primi tipi di cellule del sistema nervoso in via di sviluppo.

Tutto il sistema nervoso deriva dall'ectoderma

Il sistema nervoso comincia a svilupparsi in una fase relativamente tardiva dell'embriogenesi. Prima della sua formazione sono stati generati tre strati principali di cellule. L'*endoderma*, lo strato più interno, dà origine al tubo digerente, ai polmoni e al fegato; il *mesoderma*, lo strato intermedio, da cui si formano il tessuto connettivo, quello muscolare e il sistema vascolare; e l'*ectoderma*, lo strato più esterno, da cui prendono origine le principali formazioni del sistema nervoso centrale e periferico. I neuroni e le cellule gliali derivano da una lamina di cellule ectodermiche che si trova lungo la linea mediana dorsale dell'embrione allo stadio di gastrula. Quando questa lamina

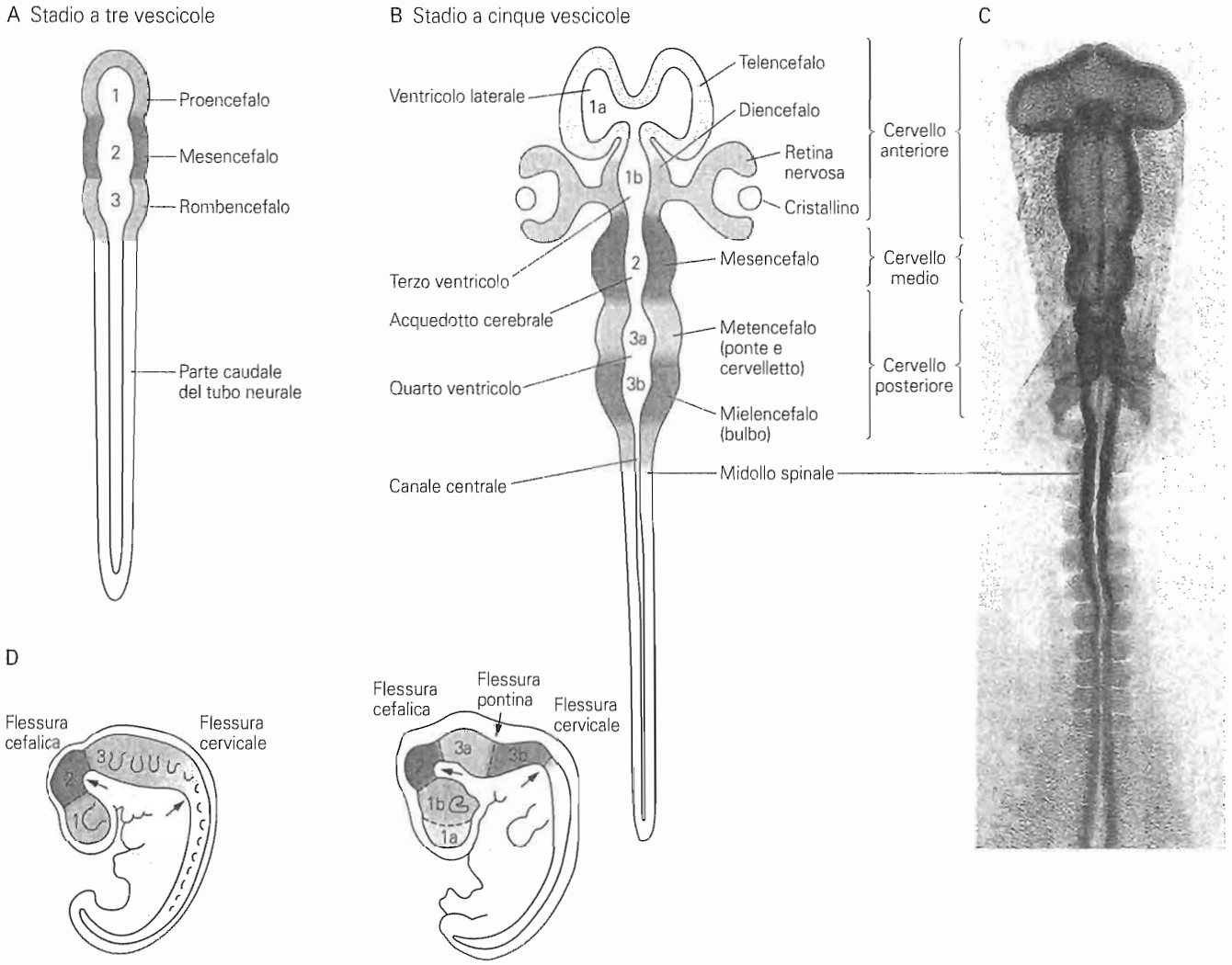


Figura 52.2 Fasi successive dello sviluppo del tubo neurale.
A. Stadio a tre vescicole. Nelle prime fasi dello sviluppo sono presenti solo tre vescicole cerebrali.
B. Stadio a cinque vescicole. Nelle fasi successive si formano altre due vescicole, una a livello del cervello anteriore (1a e 1b) e l'altra a livello del cervello posteriore (3a e 3b). Nella Tabella 52.1 sono riportate le relazioni fra queste strutture embrionali e quelle che si ritrovano nel sistema nervoso centrale dell'adulto.
C. Microfotografia della superficie dorsale del tubo neurale in una fase precoce del suo sviluppo. È ben evidente l'espansione della vescicola dalla quale si formerà il telencefalo.
(La microfotografia del tubo neurale di Pollo è stata fornita da G. Schoenwolf.)
D. Posizione delle flessure cefalica, pontina e cervicale.

ectodermica comincia ad acquisire proprietà di tipo nervoso, essa forma la placca neurale, che è costituita da epitelio colonnare (Figura 52.1). Le cellule ectodermiche che non seguono il programma di differenziazione in cellule nervose danno origine invece all'epidermide.

Subito dopo la sua formazione, la placca neurale comincia a ripiegarsi e forma una struttura di forma tubulare, detta *tubo neurale*, attraverso un processo detto di neurulazione (v. Figura 52.1). La regione caudale del tubo neurale dà origine al midollo spinale e la regione rostrale forma il cervello. Durante queste prime fasi dello sviluppo del sistema nervoso le cellule si dividono ad elevata velocità. Inoltre, l'entità della proliferazione cellulare non è uniforme per tutta la lunghezza del tubo neurale. Le diverse regioni dell'epitelio neurale si espandono a velocità differenti e cominciano a formare le varie regioni specializzate del sistema nervoso centrale dell'adulto. La proliferazione delle cellule della parte rostrale del tubo neurale conduce inizialmente alla formazione di tre vescicole cerebrali: il *cervello anteriore* (o proencefalo), il *cervello medio* (o mesencefalo) e il *cervello posteriore* (o rombencefalo) (Figura 52.2).

In questa fase precoce dello sviluppo (fase a tre vescicole) il cervello si ripiega in due punti, formando la *flessura cervicale*, a livello della giunzione tra midollo spinale e cervello posteriore, e la *flessura cefalica*, a livello della giunzione tra cervello posteriore e cervello medio. Una terza curvatura, la *flessura pontina*, si forma in una fase successiva dello sviluppo. In una fase ulteriore dello sviluppo sia la flessura cervicale che quella pontina si riducono, mentre la flessura cefalica rimane ben pronunciata per tutta la durata dello sviluppo. Per la persistenza di questa flessura l'asse longitudinale del cervello anteriore è diverso da quello del tronco dell'encefalo e del midollo spinale. Successivamente, nel corso dello sviluppo, due delle tre vescicole embrionali primitive, il cervello ante-

Tabella 52.1 Principali suddivisioni del sistema nervoso centrale dell'embrione e dell'adulto

Stadio a tre vescicole	Stadio a cinque vescicole	Principali strutture derivate	Cavità annessa
1. Cervello anteriore (proencefalo)	1a. Telencefalo (cervello terminale)	1. Corteccia cerebrale, nuclei della base, formazione dell'ippocampo, amigdala, bulbo olfattivo	Ventricoli laterali
	1b. Diencefalo	2. Talamo, ipotalamo, subtalamo, epitalamo, retina, nervi e tratti ottici	Terzo ventricolo
2. Cervello medio (mesencefalo)	2. Mesencefalo	3. Mesencefalo	Acquedotto cerebrale
3. Cervello posteriore (rombencefalo)	3a. Metencefalo	4. Ponte e cervelletto	Quarto ventricolo
	3b. Mielencefalo	5. Midollo allungato	Quarto ventricolo
4. Parte caudale del tubo neurale	4. Parte caudale del tubo neurale	6. Midollo spinale	Canale centrale

riore e quello posteriore, si suddividono (Tabella 52.1). Dalla vescicola del cervello anteriore si forma il telencefalo ed il diencefalo e dalla vescicola del cervello posteriore il metencefalo e il mielencefalo. Le cinque suddivisioni del cervello, insieme al midollo spinale, formano le sei regioni principali del sistema nervoso centrale dell'adulto (v. Capitolo 17).

La differenziazione delle cellule nervose viene controllata da segnali di natura induttiva

Quali fattori fanno sì che le cellule prendano parte alla via di differenziazione che porta alla formazione del tessuto nervoso? La differenziazione delle cellule del tessuto nervoso, al pari di quella degli altri organi, dipende da un complesso programma di sviluppo che dirige l'espressione di particolari geni a livello delle singole cellule. Due principali gruppi di fattori determinano quali geni vengono espressi da una cellula. I fattori del primo gruppo, detti *fattori di induzione*, sono costituiti da composti che fungono da segnale e vengono prodotti da altre cellule. Questi fattori possono essere diffusibili, e perciò esercitano la loro azione anche a grandi distanze, o possono essere ancorati alla superficie delle cellule, e perciò agiscono localmente. Poiché le cellule che occupano nell'embrione posizioni diverse sono esposte a fattori di induzione diversi, la posizione occupata da una cellula nelle prime fasi dello sviluppo è di fondamentale importanza per la determinazione del suo destino.

Il secondo gruppo di fattori è costituito da composti che vengono attivati o indotti nelle cellule a seguito della loro esposizione a fattori di induzione provenienti da altre cellule. Questi composti sono costituiti da recettori di superficie che mediano le azioni dei fattori di induzione. L'attivazione di questi recettori perciò modula l'attività di fattori di trascrizione e regola l'espressione di geni che codificano le proteine che svolgono particolari funzioni nelle cellule. La capacità di queste cellule di rispondere a segnali di induzione, detta *competenza*, dipende dal repertorio di recettori, molecole di trasduzione e fattori di trascrizione espressi dalla cellula.

Di conseguenza, il destino di una cellula è determinato in parte dai segnali ai quali è esposta, che dipendono in larga misura dalla sua posizione all'interno dell'embrione, e in parte dal profilo dei geni che esprime per effetto della sua storia nel corso dello sviluppo. Una scoperta fondamentale che ha permesso di comprendere i meccanismi attraverso i quali viene generato il gran numero di tipi cellulari presenti nel sistema nervoso è stata l'identificazione dei segnali intercellulari (induttori) che innescano la formazione della placca neurale e dei meccanismi intracellulari che regolano la capacità di risposta agli induttori.

La placca neurale viene indotta da segnali provenienti dal mesoderma adiacente

Nel 1924 Hans Spemann e Hilde Mangold fecero una scoperta di fondamentale importanza e cioè che nell'embrione di anfibio la differenziazione della placca neurale dall'ectoderma primitivo dipende da composti segnale che vengono secreti da un gruppo specializzato di cellule che successivamente venne denominato *regione dell'organizzatore*. All'inizio, Spemann e Mangold dimostrarono il ruolo che la regione dell'organizzatore svolge nella formazione del sistema nervoso trapiantando piccoli frammenti di tessuto in sedi diverse di embrioni allo stadio di gastrula. Gli esperimenti che portarono alla scoperta interessavano una regione dell'embrione detta labbro dorsale del blastoporo, che è destinata a formare il mesoderma dorsale. Il labbro dorsale del blastoporo di un embrione veniva reciso e trapiantato in un embrione ospite, all'interno o al di sotto dell'ectoderma ventrale, che è una regione che, in condizioni normali, dà origine all'epidermide della parte ventrale del corpo. Per facilitare l'identificazione delle cellule del donatore e dell'ospite le cellule da trapiantare venivano prelevate da embrioni pigmentati ed inserite in ospiti non pigmentati.

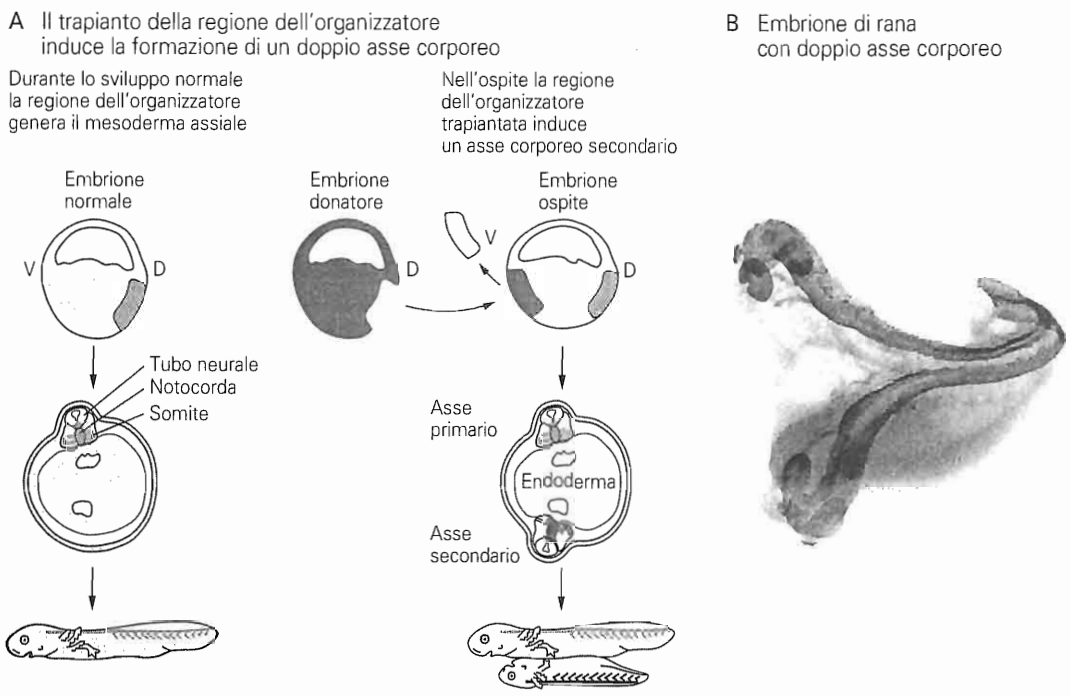


Figura 52.3 Formazione di un secondo asse nervoso nell'embrione di anfibio.

A. Esperimento di Spemann e Mangold di trapianto della regione dell'organizzatore. Il labbro dorsale del blastoporo di una gastrula iniziale viene trapiantato in una regione di un'altra gastrula iniziale che di norma forma l'epidermide della parte ventrale del corpo. Il tessuto trapiantato induce un secondo asse embrionale che comprende tutto il sistema nervoso. Nel tubo neurale, nella notocorda e nei somiti sono presenti sia tessuto pigmentato del donatore (in blu scuro) che tessuto dell'ospite (in color chiaro). Quando l'embrione matura, il secondo asse corporeo si sviluppa in maniera completa. V = ventrale; D = dorsale.

B. Induzione sperimentale di un asse corporeo secondario in un embrione di *Xenopus*. L'asse secondario può essere indotto dall'iniezione di *noggin* o di *RNA wnt* in un embrione normale allo stadio dello sviluppo in cui esso è composto da due cellule. È visibile anche l'asse corporeo primario. La presenza del doppio sistema nervoso viene documentata dall'espressione della molecola di adesione delle cellule nervose (NCAM) (colorazione marrone). (Microfotografia fornita da P. Eimon, H. Yue e R. Harland.)

Spemann e Mangold osservarono che le cellule trapiantate seguivano il loro normale programma di sviluppo, generando il mesoderma della parte mediale del corpo (assiale), la notocorda. Tuttavia, queste cellule avevano un effetto del tutto inatteso sul destino delle cellule ectodermiche dell'ospite, che formavano un secondo asse corporeo che comprendeva anche un secondo sistema nervoso praticamente completo (Figura 52.3). Solo le cellule della regione dell'organizzatore provocavano quest'effetto, mentre i tessuti delle altre regioni della gastrula iniziale non inducevano la formazione di un secondo asse corporeo. Quest'esperimento ha fornito la prima dimostrazione che il sistema nervoso viene indotto da segnali provenienti da cellule non nervose.

L'induzione del sistema nervoso comporta l'inibizione di segnali proteici morfogenetici provenienti dall'osso

Per decenni l'identità dei fattori di induzione endogeni è rimasta ignota. Tuttavia, recenti indagini condotte su embrioni della rana *Xenopus laevis* hanno consentito di fare notevoli progressi nelle nostre conoscenze sui meccanismi di induzione del sistema nervoso. Il primo passo fondamentale è stata la inaspettata scoperta che tutto l'ectoderma possiede la capacità potenziale di differenziarsi in senso nervoso. Questa potenzialità è stata dimostrata per la prima volta con un esperimento particolarmente semplice. Quando l'ectoderma iniziale veniva dissociato in singole cellule (in modo tale da impedire che potessero agire segnali intercellulari) e messo in coltura senza aggiungere alcun fattore, le cellule formavano tessuto nervoso. Questa osservazione ha suggerito che nell'embrione la capacità delle cellule dell'ectoderma di differenziarsi in cellule nervose venga soppressa da segnali trasmessi fra cellule vicine.

I mediatori di questo segnale di soppressione fanno parte delle proteine morfogenetiche dell'osso (*bone morphogenetic proteins* o BMP), che sono una sottoclasse delle proteine correlate con il fattore di accrescimento trasformante β (*transforming growth factor β* o TGFβ). Le prove sperimentali sul ruolo delle BMP sono state ottenute da esperimenti nei quali dalle cellule dell'ectoderma di *Xenopus* veniva espressa una versione troncata di un recettore per le BMP denominata dominante-negativa, che blocca il segnale delle BMP. Le cellule che esprimevano questa versione troncata del recettore si differenziavano in tessuto nervoso e ciò suggerisce che il blocco del segnale delle BMP è sufficiente per provocare la differenziazione in cellule nervose. Di converso, il segnale delle BMP promuove la differenziazione dell'ectoderma in epidermide.

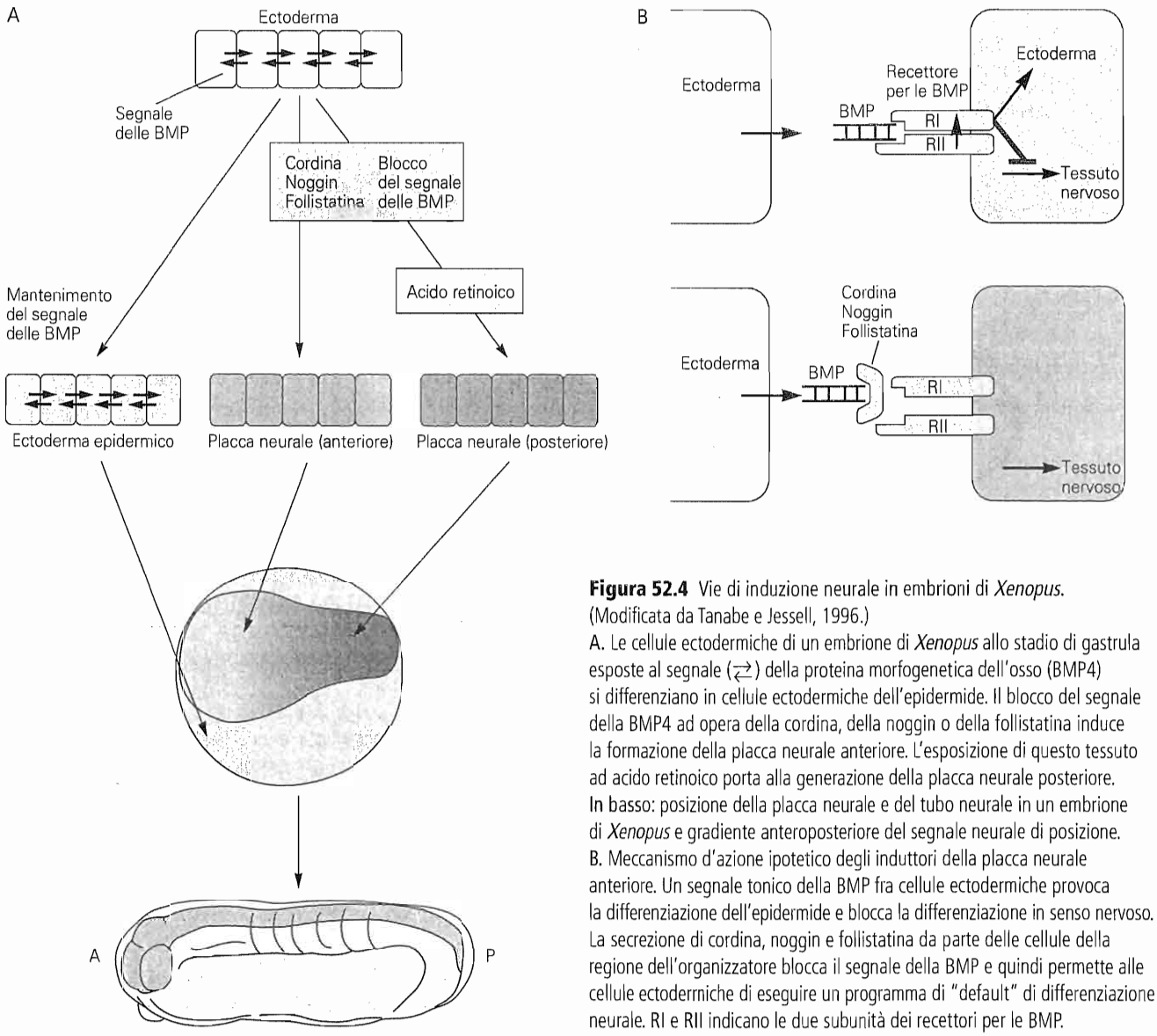


Figura 52.4 Vie di induzione neurale in embrioni di *Xenopus*. (Modificata da Tanabe e Jessell, 1996.)
A. Le cellule ectodermiche di un embrione di *Xenopus* allo stadio di gastrula esposte al segnale (⇄) della proteina morfogenetica dell'osso (BMP4) si differenziano in cellule ectodermiche dell'epidermide. Il blocco del segnale della BMP4 ad opera della cordina, della noggin o della follistatina induce la formazione della placca neurale anteriore. L'esposizione di questo tessuto ad acido retinoico porta alla generazione della placca neurale posteriore. In basso: posizione della placca neurale e del tubo neurale in un embrione di *Xenopus* e gradiente anteroposteriore del segnale neurale di posizione.
B. Meccanismo d'azione ipotetico degli induttori della placca neurale anteriore. Un segnale tonico della BMP fra cellule ectodermiche provoca la differenziazione dell'epidermide e blocca la differenziazione in senso nervoso. La secrezione di cordina, noggin e follistatina da parte delle cellule della regione dell'organizzatore blocca il segnale della BMP e quindi permette alle cellule ectodermiche di eseguire un programma di "default" di differenziazione neurale. RI e RII indicano le due subunità dei recettori per le BMP.

Queste osservazioni hanno suggerito la possibilità che il segnale induttivo proveniente dalla regione dell'organizzatore potrebbe indurre tessuto nervoso bloccando il segnale delle BMP. Una conferma diretta di quest'ipotesi è venuta dall'osservazione che le cellule della regione dell'organizzatore esprimono tre proteine secretorie, la follistatina, la noggin e la cordina, ciascuna delle quali è in grado di indurre, nello *Xenopus*, la differenziazione dell'ectoderma in tessuto nervoso (Figura 52.4). Tutte e tre queste proteine agiscono legandosi alle BMP ed inibendo la loro attività; perciò si ritiene che queste proteine leganti possano agire da induttori endogeni di tessuto nervoso. La differenziazione delle cellule della placca neurale innescata dall'inibizione del segnale delle BMP sembra avvenire per il tramite dell'espressione di fattori di trascrizione della famiglia dei geni *Sox*.

Una volta avvenuta la loro induzione, le cellule della placca neurale acquisiscono rapidamente proprietà specializzate che dipendono dalla posizione che esse occupano inizialmente nella placca neurale. Dopo la loro induzione il destino delle cellule nervose viene controllato da due sistemi indipendenti di segnali. Uno di questi sistemi guida lo sviluppo della placca neurale lungo l'asse medio-laterale; dopo la neurulazione quest'asse diventa l'asse dorsoventrale del tubo neurale. Il secondo sistema controlla lo sviluppo del tubo neurale lungo l'asse anteroposteriore. I segnali che agiscono lungo quest'asse provocano la differenziazione del tubo neurale in quattro suddivisioni rostrocaudali principali: il midollo spinale, il cervello posteriore, il cervello medio ed il cervello anteriore. Nella prossima sezione di questo capitolo prenderemo in esame i segnali che guidano lo sviluppo lungo l'asse dorsoventrale del tubo neurale, focalizzando all'inizio la nostra attenzione sui livelli caudali del tubo neurale che danno origine al midollo spinale.

La placca neurale viene modellata lungo il suo asse dorsoventrale da segnali provenienti da cellule adiacenti non nervose

I neuroni del midollo spinale dell'adulto svolgono due funzioni principali: analizzano i segnali afferenti sensiti-

vi e coordinano l'uscita motoria. I circuiti neuronali che sono implicati in queste funzioni sono segregati dal punto di vista anatomico. I neuroni che prendono parte all'elaborazione dei segnali afferenti sensitivi si trovano nella metà dorsale del midollo spinale, mentre quelli che controllano l'uscita motoria sono situati nella metà ventrale.

Questi due diversi tipi di cellule vengono generati in posizioni diverse lungo l'asse dorsoventrale del tubo neurale nel corso delle prime fasi dello sviluppo del midollo spinale. Nella metà ventrale del tubo neurale, in corrispondenza della linea mediana, si forma una popolazione di cellule gliali specializzate, la *lamina del pavimento* (Figura 52.5A). I motoneuroni vengono generati lateralmente alla lamina del pavimento, mentre dorsalmente alla posizione occupata dai motoneuroni si formano parecchie classi di interneuroni. Nella metà dorsale del tubo neurale si formano inizialmente due tipi di cellule: le *cellule della cresta neurale*, dalle quali si originano i neuroni del sistema nervoso periferico, e cellule gliali specializzate che danno origine alla *lamina del tetto*, disposta in corrispondenza della linea mediana. Nelle fasi successive dello sviluppo cellule disposte lateralmente alla lamina del tetto si differenziano in classi diverse di interneuroni sensitivi dorsali.

In che modo vengono determinate l'identità di queste cellule e la loro posizione lungo l'asse dorsoventrale del tubo neurale primitivo? I segnali determinanti per la loro differenziazione iniziale provengono da cellule non nervose disposte in vicinanza della placca neurale. Al pari di quanto avviene nel caso dell'induzione iniziale del sistema nervoso, la differenziazione iniziale di questi tipi di cellule della metà ventrale del tubo neurale è controllata da segnali provenienti dalle cellule mesodermiche che danno origine alla notocorda, che è disposta al di sotto del tubo neurale, in corrispondenza della sua linea mediana. Al contrario, la differenziazione cellulare della metà dorsale del tubo neurale è controllata da segnali provenienti da cellule non nervose dell'ectoderma epidermico disposto in corrispondenza dei margini laterali della placca neurale (v. Figura 52.5B).

Il tubo neurale ventrale viene modellato dalla proteina sonic hedgehog secreta dalla notocorda e dalla lamina del pavimento

Le cellule mesodermiche della regione dell'organizzatore e, successivamente, la notocorda forniscono due tipi di segnali di induzione: un segnale che agisce localmente e che induce la formazione della lamina del pavimento nella placca neurale sovrastante, a livello della sua linea mediana, ed un segnale che agisce a distanze maggiori e che induce la differenziazione sia dei motoneuroni che degli interneuroni ventrali. Una volta indotta, la lamina del pavimento ha la stessa capacità che aveva inizialmente la notocorda di fornire segnali che agiscono sia a piccole che a grandi distanze.

Le attività di segnalazione a brevi e a grandi distanze della notocorda sono mediate dalla stessa proteina: la proteina sonic hedgehog (SHH) (Figura 52.6A). Questa proteina fa parte di una famiglia di proteine secretorie correlate con il gene *Hedgehog*, che è un gene che controlla molti aspetti dello sviluppo embrionale di *Drosophila*. Le capacità induttive della proteina sonic hedgehog sono impressionanti. Essa può indurre direttamente la differenziazione delle cellule della lamina del pavimento, dei motoneuroni e degli interneuroni ventrali. L'eliminazione della funzione della proteina sonic hedgehog blocca la capacità della notocorda di indurre praticamente tutti i tipi di cellule che normalmente vengono generati nel tubo neurale ventrale. Perciò, un'unica proteina è sia necessaria che sufficiente per l'induzione della maggior parte dei tipi di cellule generate nella metà ventrale del tubo neurale.

Attraverso quali meccanismi la proteina sonic hedgehog esercita questa potente influenza sullo sviluppo del sistema nervoso centrale? Alcune indicazioni sulle modalità delle sue azioni sono emerse dagli studi sui meccanismi attraverso i quali questa proteina viene rilevata dalle cellule bersaglio. Questa via di segnalazione viene attivata dall'interazione della sonic hedgehog con un complesso recettoriale eterodimerico. La proteina sonic hedgehog si lega ad una subunità del recettore, una proteina di trasmembrana detta patched, e per effetto di questo legame viene rimossa l'inibizione che la proteina patched esercita sull'altra subunità, una proteina di transmembrana detta smoothened (v. Figura 52.6C). L'attività di quest'ultima proteina genera un segnale intracellulare che regola parecchie protein-chinasi ed attiva una classe di fattori di trascrizione, le proteine gli, che mimano alcune delle attività di segnalazione della proteina sonic hedgehog.

Come fa un'unica proteina, la sonic hedgehog, a determinare il destino di tanti tipi di cellule della metà ventrale del sistema nervoso centrale? La risposta sembra risiedere nella capacità di questa proteina di non agire soltanto come induttore, ma anche come *morfogeno*, cioè come un tipo di segnale induttivo che può dirigere destini cellulari diversi a soglie di concentrazione diverse. L'esposizione delle cellule del tubo neurale ventrale a basse concentrazioni di proteina sonic hedgehog induce gli interneuroni ventrali, l'esposizione ad una concentrazione più elevata induce i motoneuroni ed un ulteriore aumento della concentrazione induce le cellule della lamina del pavimento (v. Figura 52.6B).

La capacità della proteina sonic hedgehog di agire a soglie di concentrazione diverse dipende dalla formazione di un gradiente di attività di questa proteina a livello del tubo neurale ventrale, che sembra controllato dalla sua velocità di diffusione dalla notocorda alla lamina del pavimento. E allora come viene controllata tale diffusione? Questa proteina viene sintetizzata come precursore inattivo, che viene scisso mediante un processo autocatalitico controllato da un'attività enzimatica serin-proteasi

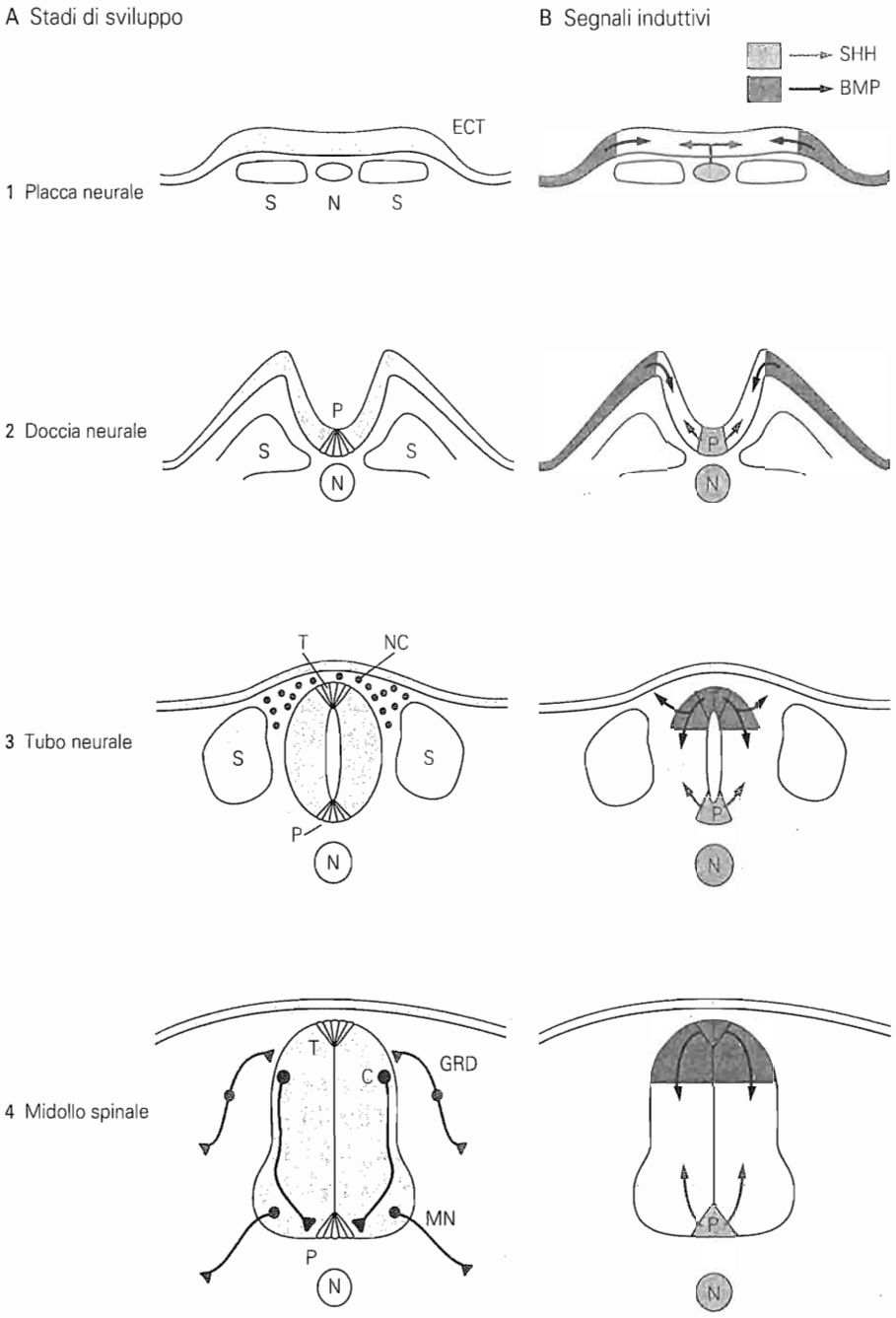


Figura 52.5 I segnali della proteina sonic hedgehog e delle BMP modellano il tubo neurale lungo il suo asse dorsoventrale. (Modificata, da Tanabe e Jessell, 1996.)

A. Quattro stadi dello sviluppo embrionale del midollo spinale: (1) la placca neurale viene generata come un epitelio colonnare al di sotto del quale si trovano la notocorda (N) ed il mesoderma parassiale destinato a dare origine ai somiti (S). La placca neurale è fiancheggiata dall'ectoderma epidermico (ECT). (2) Durante la neurulazione, la placca neurale si deforma in corrispondenza della sua linea mediana e forma la doccia neurale, dalla quale, a livello della linea mediana ventrale, si originano le cellule della lamina del pavimento (P). (3) Il tubo neurale si forma per fusione delle estremità dorsali della doccia neurale; a livello della linea mediana dorsale del tubo neurale si formano le cellule della lamina del tetto (T). Le cellule della cresta neurale (NC) cominciano a migrare dalla regione dorsale del tubo neurale. Cellule neuroepiteliali proliferano e poi si differenziano in neuroni situati in posizioni dorsoventrali diverse. (4) Mano a mano che il midollo spinale matura, sottoclassi di neuroni commessurali (C), che proiettano contralateralmente, si differenziano a livello della parte dorsale, in prossimità della lamina del tetto, mentre i motoneuroni (MN) si differenziano a livello della sua parte ventrale, in prossimità della lamina del pavimento. I neuroni dei gangli delle radici dorsali (GRD) vengono generati da cellule della cresta neurale.

B. Due classi di proteine forniscono i segnali induttivi che controllano le caratteristiche della differenziazione cellulare lungo l'asse dorsoventrale del midollo spinale. La proteina sonic hedgehog (SHH) modella la parte ventrale del tubo neurale, mentre le proteine morfogenetiche dell'osso (BMP) ne modellano la parte dorsale. Nella figura sono indicate le fonti di questi fattori di induzione in stadi successivi dello sviluppo del midollo spinale. All'inizio, la SHH viene espressa dal mesoderma assiale e le BMP dall'ectoderma epidermico disposto ai lati dei margini laterali della placca neurale. Nello stadio in cui si forma la doccia neurale, la SHH viene espressa dalle cellule della lamina del pavimento e le BMP dalle cellule delle estremità dorsali della doccia neurale. Dopo la chiusura del tubo neurale le BMP non vengono più espresse dall'ectoderma epidermico ma dalla lamina del tetto e dal tubo neurale dorsale adiacente. All'inizio della differenziazione cellulare le BMP continuano ad essere espresse dal tubo neurale dorsale e la SHH dalla lamina del pavimento.

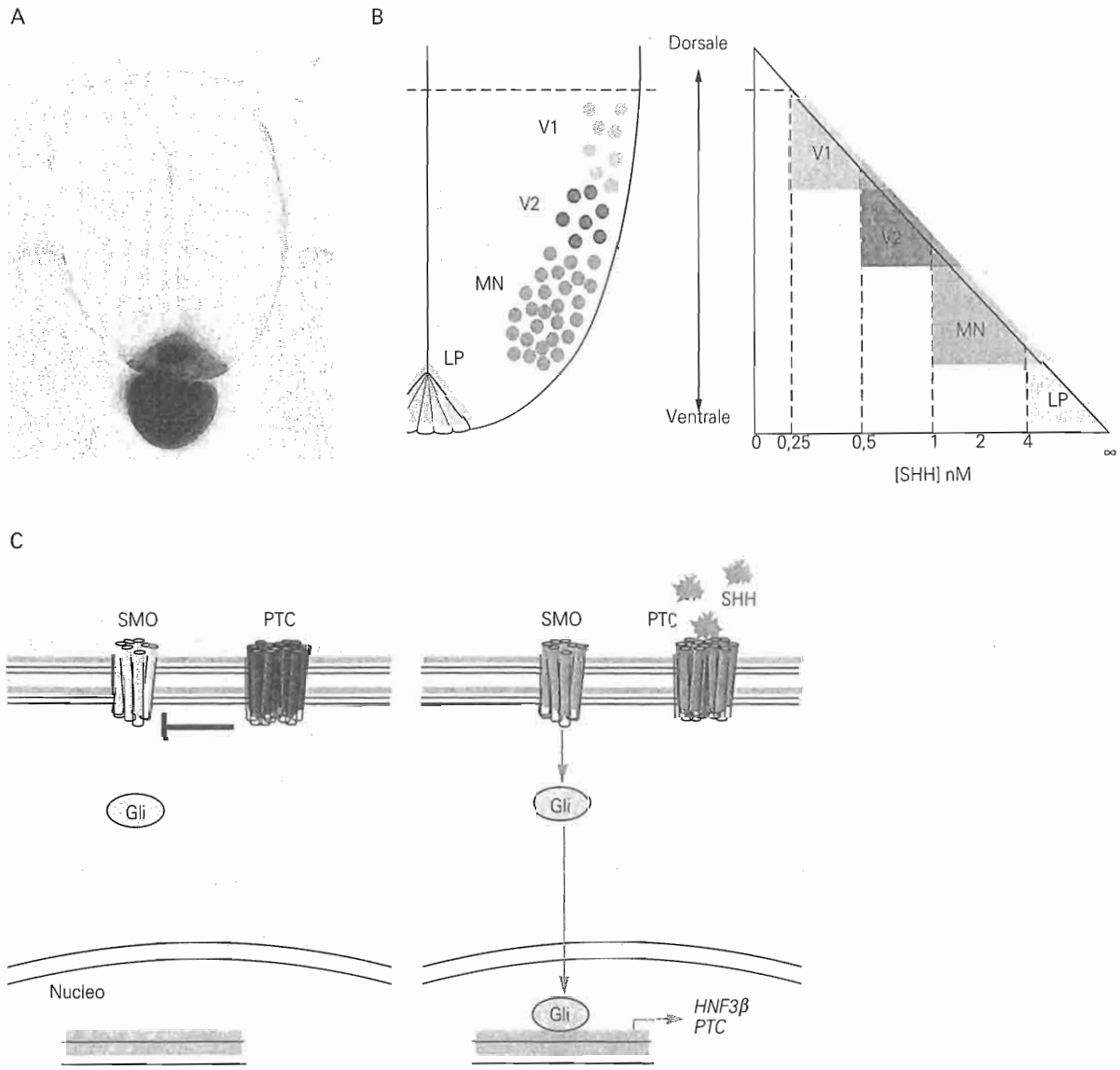


Figura 52.6 I segnali della proteina sonic hedgehog controllano l'identità delle cellule ed il piano organizzativo del tubo neurale ventrale.
A. Espressione dell'mRNA per la proteina sonic hedgehog nella notocorda e nella lamina del pavimento in un embrione di Pollo.
B. Posizione dei motoneuroni (MN) e di due classi di interneuroni ventrali (neuroni V1 e V2) all'interno del midollo spinale ventrale. Il modello "a bandiera francese" di Lewis Wolpert descrive le relazioni che si osservano fra la concentrazione della proteina sonic hedgehog (SHH), l'identità dei neuroni e delle cellule della lamina del pavimento (LP) e la loro posizione dorsoventrale nel tubo neurale ventrale. Questo modello è stato costruito in base ai risultati ottenuti in saggi di induzione *in vitro* di espianti di placca neurale. (Modificata, da Ericson e collaboratori, 1997.)
C. Via di trasduzione del segnale della proteina sonic hedgehog. Questa proteina si lega alla proteina patched (PTC), che possiede 12 regioni di transmembrana. Il legame della proteina sonic hedgehog rimuove l'inibizione esercitata dalla PTC sulla proteina smoothened (SMO), che possiede 7 domini di transmembrana. Una volta liberata dall'inibizione della PTC, la SMC attiva alcuni fattori della classe *Gli* dei fattori di trascrizione a dito di zinco, che penetrano nel nucleo ed inducono l'espressione di *HNF3β*, *PTC* e di altri geni bersaglio.

simile, presente a livello della regione carbossilica della proteina stessa.

Questa scissione genera un frammento proteico il cui amino-terminale possiede la capacità di segnalazione della sonic hedgehog. È importante rilevare che durante la scissione l'amino-terminale della proteina sonic hedgehog viene modificato dall'addizione covalente di una molecola di colesterolo. Si ritiene che l'addizione di questa molecola di colesterolo, che è lipofilica, leghi la maggior parte della proteina sonic hedgehog alla superficie delle cellule della notocorda e della lamina del pavimento, ma permetta la diffusione di piccole quantità di proteina dalla notocorda alle cellule della lamina del pavimento.

Nell'Uomo l'alterazione delle diverse componenti della via di segnalazione della proteina sonic hedgehog provoca l'insorgenza di varie malattie. Mutazioni del gene per la proteina sonic hedgehog dell'Uomo provocano l'insorgenza di una sindrome detta oloprosencefalia, nella quale non si sviluppano formazioni del proencefalo ventrale. Mutazioni delle proteine patched, smoothened e gli provocano nell'Uomo la comparsa di alterazioni neurologiche quali la spina bifida, deformazioni degli arti e perfino il cancro.

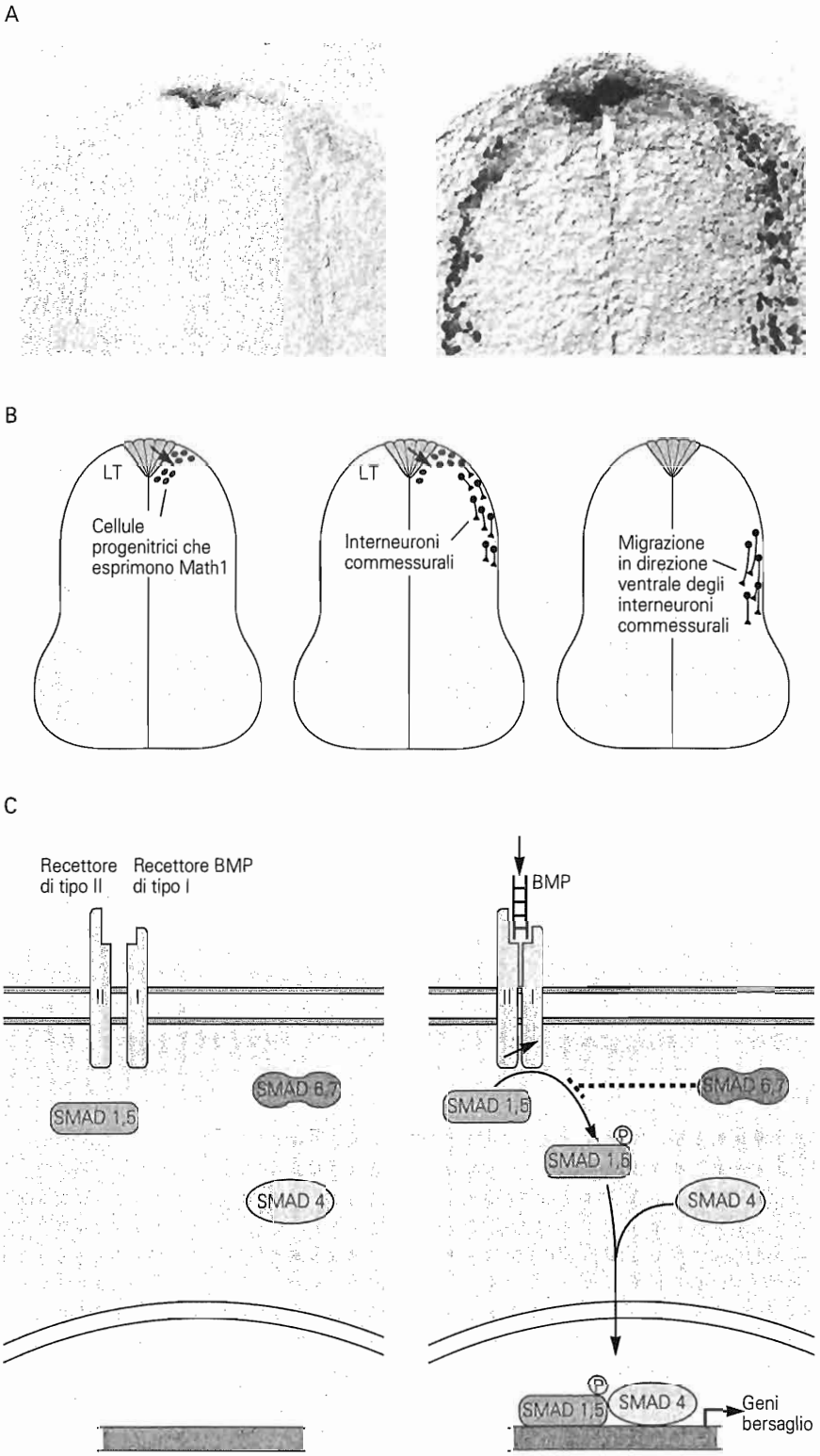


Figura 52.7 Segnali BMP provenienti dalla lamina del tetto inducono la formazione degli interneuroni commessurali dorsali.
A. Nella microfotografia di sinistra viene documentata l'espressione della proteina morfogenetica 4 dell'osso (BMP4) a livello della lamina del tetto del midollo spinale di un embrione di Pollo. Nella microfotografia di destra viene documentata l'espressione del fattore 7 di accrescimento e di differenziazione (Gdf7) a livello della lamina del tetto di un midollo spinale embrionale di Topo. Le cellule progenitrici dei neuroni commessurali dorsali esprimono il fattore elica-giro-elica Math1 (in rosa) ed i neuroni commessurali postmitotici esprimono le proteine contenenti un omeodominio LH2A/B (in blu). (Microfotografie fornite da K. Lee.)
B. Generazione degli interneuroni commessurali dorsali in risposta a segnali mediati dalle BMP provenienti dalla lamina del tetto (LT).
C. Versione semplificata della via di trasduzione del segnale delle BMP. I ligandi delle BMP si legano ai recettori di tipo II e provocano la fosforilazione e l'attivazione dei recettori di tipo I. I recettori di tipo I fosforilano le proteine SMAD 1,5. Le proteine SMAD 1,5 attivate si legano alla proteina SMAD 4 ed il complesso trasloca all'interno del nucleo e regola la trascrizione dei geni bersaglio. Le proteine SMAD 6,7 agiscono da inibitori che possono bloccare questa via di segnalazione. (Modificata da Whitman, 1998.)

Il tubo neurale dorsale viene modellato da proteine morfogenetiche dell'osso secrete dall'ectoderma epidermico e dalla lamina del tetto

Come viene controllato il destino delle cellule del tubo neurale dorsale? A prima vista, sembrerebbe che, data l'elevata capacità di segnalazione della proteina sonic hedgehog, anche i diversi tipi di cellule del tubo neurale dorsale possano essere indotti da concentrazioni minori di questa proteina o che possano invece acquisire questo destino proprio per il fatto di non essere esposte a questa proteina. Al contrario, è stato dimostrato che una classe distinta di fattori di secrezione, le BMP, che in una fase precedente dello sviluppo sono implicate nel controllo dell'induzione neurale, in uno stadio successivo inducono attivamente la differenziazione delle cellule del tubo neurale dorsale. Al pari delle proteine hedgehog, le BMP hanno proteine omologhe in *Drosophila* ed una di queste

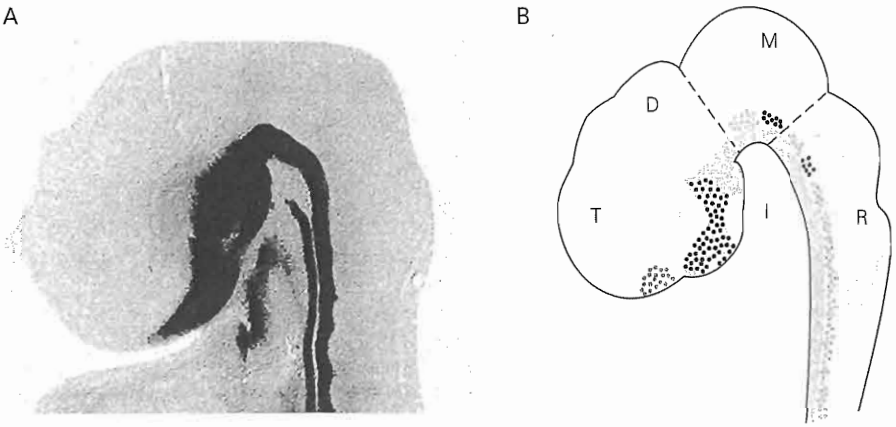


Figura 52.8 La proteina sonic hedgehog induce la formazione di classi diverse di neuroni ventrali a livelli rostrocaudali diversi.
A. Veduta laterale della parte rostrale del tubo neurale di Pollo che documenta l'espressione di RNA per la proteina sonic hedgehog nella notocorda e nella lamina del pavimento del cervello posteriore e di quello medio e nel diencefalo ventrale. (Microfotografia fornita da T. Lints e J. Dodd.)
B. Classi diverse di neuroni indotti dalla SHH in posizioni diverse lungo l'asse rostrocaudale del tubo neurale. A livelli diversi del cervello posteriore e di quello medio (M) i motoneuroni (in verde), i neuroni serotoninergici (in blu) e quelli dopaminergici (di color porpora) si differenziano in vicinanza delle cellule che esprimono la proteina sonic hedgehog. Nella regione ventrale del telencefalo (T) e del diencefalo (D) il dominio dell'espressione della proteina sonic hedgehog si trova in vicinanza della zona occupata dagli interneuroni del proencefalo ventrale (in rosso). I = regione dell'infundibolo; R = rombencefalo. (Modificata, da Lumsden e Graham, 1995.)

proteine, la proteina decapentaplegica, modella la regione dorsale dell'embrione di questo moscerino nelle prime fasi dello sviluppo.

La differenziazione dei diversi tipi di cellule del tubo neurale dorsale, e cioè le cellule della cresta neurale, quelle della lamina del tetto e gli interneuroni dorsali, viene avviata da segnali BMP provenienti da cellule dell'ectoderma disposte ai lati del tubo neurale, cioè da parte delle stesse cellule che in una fase successiva daranno origine all'epidermide (v. Figura 52.5). Dopo la chiusura del tubo neurale le cellule della lamina del tetto esprimono parecchie BMP che sono responsabili della generazione di numerose classi di interneuroni sensitivi del midollo spinale dorsale (Figura 52.7A,B).

Le BMP, a loro volta, attivano una classe relativamente nuova di recettori, le serin-treonin-chinasi di transmembrana (v. Figura 52.7C). Una subunità del recettore per le BMP è implicata nella specificità del legame con il ligando e l'altra nei segnali intracellulari di trasduzione. I segnali BMP vengono trasdotti dalla superficie della membrana al nucleo da una classe di fattori di trascrizione detti SMAD. Quando manca il segnale BMP, le proteine SMAD si trovano nel citoplasma in uno stato non fosforilato. Dopo l'attivazione dei recettori per le BMP le proteine SMAD vengono fosforilate ed entrano nel nucleo, al cui interno controllano l'espressione di fattori di trascrizione che specificano il destino delle singole cellule del tubo neurale dorsale (v. Figura 52.7C).

I segnali induttivi delle due metà del tubo neurale hanno in comune una particolare caratteristica

La differenziazione delle cellule delle metà dorsale e ventrale del tubo neurale viene controllata da segnali induttivi. Il piano organizzativo della metà ventrale viene regolato dall'attività di un'unica proteina, la sonic hedgehog, che a concentrazioni diverse genera tipi diversi di cellule. Al contrario, il piano organizzativo della metà dorsale coinvolge parecchi membri della famiglia delle BMP, ciascuna delle quali può indurre un tipo particolare di cellule. Tuttavia, esiste una caratteristica che il piano organizzativo della metà dorsale del tubo neurale e quello della metà ventrale hanno in comune. In entrambe le metà i segnali induttivi vengono espressi inizialmente da cellule non nervose (dell'ectoderma epidermico a livello dorsale e della notocorda a livello ventrale). Perciò, attraverso un processo di *induzione omeogenetica*, che è un processo attraverso il quale il simile genera il proprio simile, questi segnali vengono trasferiti a cellule gliali specializzate disposte in corrispondenza della linea mediana del tubo neurale (la lamina del tetto dorsalmente e la lamina del pavimento ventralmente). Presumibilmente questo processo assicura che le fonti cellulari future di segnali induttivi vengano posizionate in sedi appropriate in modo tale da controllare il destino delle cellule nervose ed il modellamento del tessuto nervoso negli stadi successivi dello sviluppo.

Il piano organizzativo del tubo neurale lungo il suo asse dorsoventrale viene conservato per tutta la sua estensione rostrocaudale

Le strategie attraverso le quali viene specificato il piano organizzativo del midollo spinale lungo il suo asse dorsoventrale controllano anche l'identità cellulare ed il piano organizzativo lungo l'asse dorsoventrale del cervello posteriore, del cervello medio e della maggior parte del cervello anteriore (Figura 52.8). Per esempio, i se-

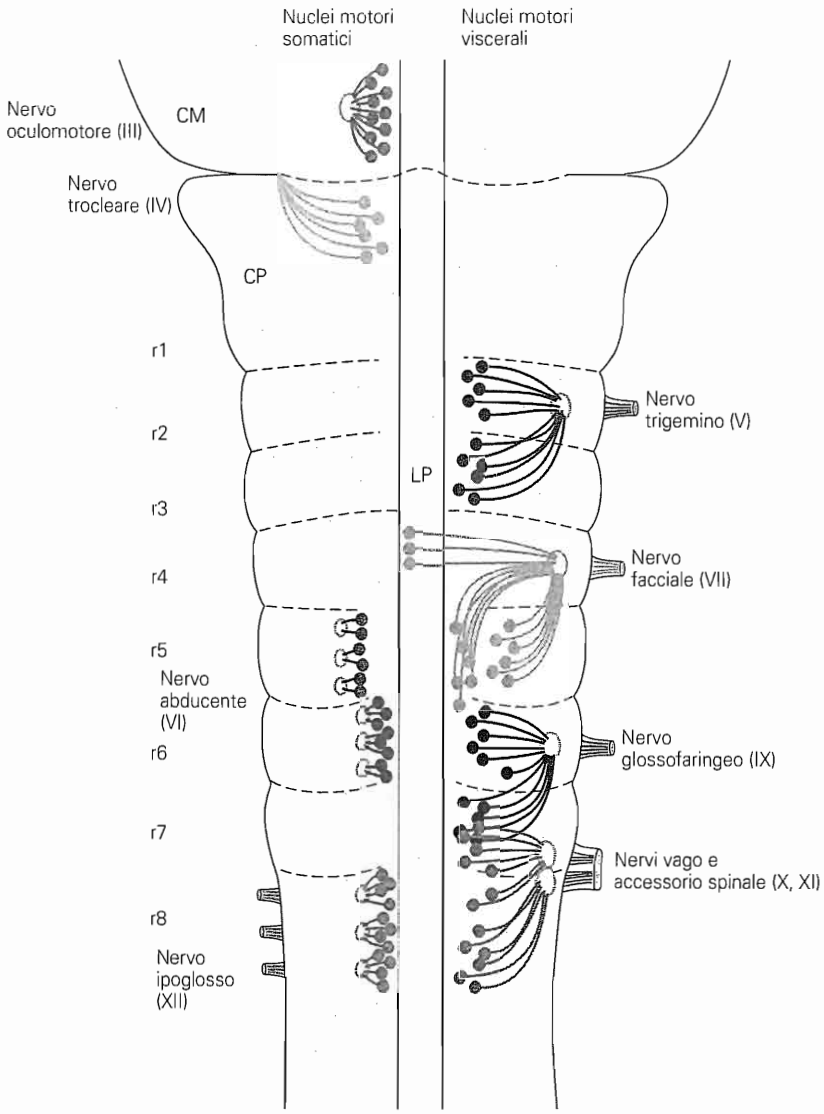


Figura 52.9 Organizzazione dei motoneuroni del cervello posteriore nel corso del suo sviluppo. Veduta, dal versante piale, del cervello posteriore e della regione caudale del cervello medio di un embrione di Pollo dalla quale si possono osservare i rombomeri (da r1 a r8) ed i nuclei motori dei nervi cranici. In ciascun nucleo sono presenti motoneuroni somatici o viscerali. Abbreviazioni: CM = cervello medio; CP = cervello posteriore; LP = lamina del pavimento. La linea tratteggiata che attraversa la linea mediana indica il confine fra cervello medio e cervello posteriore. I punti dai quali fuoriescono i nervi sono indicati da ellissi. (Modificata, da Keynes e Lumsden, 1990.)

gnali della proteina sonic hedgehog provenienti dalla lamina del pavimento agiscono sulle cellule progenitrici della regione mesencefalica del tubo neurale e provocano la genesi dei neuroni dopaminergici della *substantia nigra* e dell'area tegmentale ventrale. Come abbiamo visto nel Capitolo 43, nel morbo di Parkinson questi neuroni dopaminergici degenerano. Pertanto un approfondimento delle nostre conoscenze sui meccanismi di segnalazione della proteina sonic hedgehog può fornire utili indicazioni per tentare di curare questa malattia mediante la generazione *ex novo* o la rigenerazione di neuroni dopaminergici.

Tuttavia, nel cervello anteriore la proteina sonic hedgehog e le BMP agiscono insieme per indurre alcuni tipi di cellule ventrali. In particolare, nella regione ventrale del diencefalo rostrale e del telencefalo sia la proteina sonic hedgehog che le BMP vengono espresse a livello del mesoderma assiale e cooperano fra di loro nella determinazione del destino delle cellule disposte in corrispondenza della linea mediana (Figura 52.8). Perciò, a livello della regione più rostrale del tubo neurale la fonte dei segnali BMP passa dalle cellule dorsali a quelle ventrali, cioè dall'ectoderma epidermico al mesoderma precordale e questo cambiamento può contribuire alla generazione dei diversi tipi di cellule presenti nel proencefalo.

L'asse rostrocaudale del tubo neurale viene modellato in parecchi stadi

Passiamo ora all'analisi dei meccanismi attraverso i quali viene stabilita l'identità delle cellule nervose lungo l'asse rostrocaudale del tubo neurale. Il modellamento lungo quest'asse comincia allo stadio di placca neurale e sembra essere intimamente connesso con il processo dell'induzione stessa. Il tessuto nervoso indotto dalla follistatina, dalla noggin e dalla cordina esprime geni che sono caratteristici del cervello anteriore ma non di quello dei tessuti localizzati posteriormente. Perciò possono essere necessari ulteriori vie di segnalazione per l'induzione di questi ultimi tessuti, che successivamente daranno origine al cervello medio, a quello posteriore ed al midollo spinale.

Una delle classi di segnali implicati nell'induzione delle regioni posteriori del tessuto nervoso è costituita dalla famiglia di proteine di secrezione del fattore di accrescimento dei fibroblasti (*fibroblast growth factor* o FGF).

Inoltre, un composto, non correlato con queste proteine, che possiede la capacità di indurre il tessuto nervoso caratteristico del midollo spinale e del cervello posteriore è l'acido retinoico, che appartiene ad una classe di composti steroido-simili espressi dalle cellule che circondano la regione dell'organizzatore. L'esposizione di embrioni di *Xenopus* all'acido retinoico non induce di per sé tessuto nervoso, ma provoca invece la generazione di tessuto nervoso posteriore a detrimento di cellule nervose anteriori (v. Figura 52.4). Perciò nelle prime fasi dello sviluppo la definizione dell'identità delle cellule della placca neurale lungo il suo asse anteroposteriore può richiedere l'azione combinata di induttori nervosi e di segnali di modellamento diversi. Nel loro insieme, questi segnali di modellamento fanno differenziare progressivamente il tubo neurale lungo il suo asse rostrocaudale e, di conseguenza, neuroni che occupano le stesse posizioni dorsoventrali ma si trovano a livelli rostrocaudali diversi sviluppano identità e funzioni diverse.

In che modo perciò avviene, nelle sue caratteristiche peculiari, la specificazione del piano organizzativo rostrocaudale del tubo neurale? A titolo di esempio, esamineremo dapprima in che modo le cellule nervose del cervello posteriore vengono organizzate in unità segmentali distinte e analizzeremo poi in che modo vengono organizzate le cellule nervose dei livelli più anteriori del tubo neurale che daranno origine al cervello medio e a quello anteriore.

I geni Hox organizzano il cervello posteriore in unità segmentali

Come abbiamo visto nel Capitolo 44, il cervello posteriore dà origine ai gangli sensoriali e ai nuclei motori di alcuni nervi cranici. La conoscenza dello sviluppo del cervello posteriore è importante per poter capire le basi di malattie neurologiche che interessano questi neuroni, quali la sclerosi laterale amiotrofica (malattia di Lou Gehrig) e alcune neuropatie sensoriali.

Inoltre, la differenziazione dei diversi tipi di cellule del cervello posteriore in via di sviluppo costituisce un modello per poter affrontare l'interrogativo più fondamentale inerente i meccanismi attraverso i quali il tubo neurale viene suddiviso in unità ripetitive o segmenti. È noto da oltre un secolo che il tubo neurale presenta lungo il suo asse longitudinale una serie di rigonfiamenti, ma per lungo tempo non si è riusciti a capire quale fosse il significato di questi rigonfiamenti. È ora noto che i rigonfiamenti del cervello posteriore, o *rombomeri*, sono di fondamentale importanza per molti aspetti dell'organizzazione del sistema nervoso. L'importanza dei rombomeri nel corso dello sviluppo diventa chiara analizzando in maniera dettagliata le relazioni fra l'organizzazione dei neuroni del cervello posteriore e l'innervazione delle strutture periferiche adiacenti da parte dei nervi cranici. È stato osservato che coppie di rombomeri adiacenti contengono neuroni sensitivi e motoneuroni che innervano singoli archi branchiali, che sono i tessuti embrionali che dal punto di vista evolutivo sono derivati dalle strutture delle branchie dei vertebrati acquatici (Figura 52.9). Numerose osservazioni, quali la successione ordinata dei rombomeri, l'organizzazione dell'innervazione degli archi branchiali e l'organizzazione dei neuroni sensitivi dei motoneuroni del cervello posteriore, pongono l'interrogativo di come venga determinata l'identità dei singoli rombomeri.

Esamineremo anzitutto in che modo vengono determinate, durante lo sviluppo del cervello posteriore, le diverse proprietà delle cellule dei singoli rombomeri. Nel controllo dell'identità dei rombomeri è implicata una particolare classe di geni, i geni *Hox*. Questi geni codificano proteine che possiedono una regione di 60 aminoacidi in grado di legarsi al DNA, che si è conservata in misura considerevole nel corso dell'evoluzione naturale, detta *omeodominio* (Scheda 52.1). Queste proteine formano una delle principali classi di fattori di trascrizione che regolano i processi dello sviluppo in organismi molto diversi fra di loro, quali i lieviti, i vegetali ed i mammiferi.

Nei mammiferi i geni *Hox* sono costituiti da un gruppo di geni omeobox, strutturalmente diversi, che sono organizzati in quattro complessi o aggregati cromosomici distinti, ciascuno dei quali è disposto in un cromosoma diverso. Si ritiene che questi quattro complessi derivino da un unico complesso *Hox* ancestrale che dà origine anche al complesso dei geni *HOM-C* di *Drosophila*. I geni *Hox* dei vertebrati vengono espressi in domini sovrapposti lungo l'asse anteroposteriore del cervello posteriore e del midollo spinale in via di sviluppo. Come avviene in *Drosophila*, esiste una sorprendente correlazione fra la posizione di un gene *Hox* all'interno del suo aggregato ed il margine anteriore della sua espressione. I geni *Hox* localizzati all'estremità 5′ terminale di un aggregato vengono espressi nelle regioni più posteriori del tubo neurale, mentre quelli localizzati verso l'estremità 3′ vengono espressi in posizioni progressivamente più anteriori. Inoltre, all'interno del cervello posteriore il limite anteriore dell'espressione di molti geni *Hox* coincide con il confine dei rombomeri (Figura 52.11). L'espressione dei geni *Hox* nel cervello posteriore viene regolata in parte da meccanismi intrinseci al tubo neurale, ma viene influenzata anche da segnali provenienti da cellule mesodermiche circostanti.

Ricerche genetiche condotte nel Topo hanno dimostrato che l'identità delle cellule dei singoli rombomeri è controllata da geni *Hox*. Come esempio esamineremo qui di seguito il ruolo che ha il gene *Hoxb-1* nella definizione dell'identità delle cellule del cervello posteriore. In condizioni normali, questo gene viene espresso ad elevato livello nel rombomero 4, che è una regione dalla quale si originano i motoneuroni del facciale. L'eliminazione di questo gene determina una modificazione nel destino delle cellule del rombomero 4, con conseguente variazione dell'identità dei motoneuroni dei nervi cranici e delle loro proiezioni assonali: in questi mutanti le cellule del

Scheda 52.1

Nei vertebrati e in *Drosophila* il piano organizzativo del corpo viene regolato da geni omeobox che si sono conservati nel corso dell'evoluzione naturale

Le ricerche sulle prime fasi dello sviluppo di *Drosophila* hanno fornito fondamentali indicazioni sui meccanismi che stanno alla base dell'organizzazione della forma corporea. All'inizio degli anni intorno al 1980 Christiane Nüsslein-Volhard e Eric Weischaus eseguirono la prima ricerca sistematica sui geni che controllano le prime fasi del piano organizzativo corporeo dell'embrione di *Drosophila*. Questa ricerca ha condotto all'identificazione di numerosi geni che controllano aspetti diversi del piano organizzativo del corpo dell'embrione (Figura 52.10). Successivamente questi geni sono stati classificati secondo l'ordine gerarchico con cui controllano dettagli sempre più particolareggiati dell'organizzazione delle singole regioni dell'embrione.

Ricerche condotte in precedenza da Ed Lewis avevano già identificato la maggior parte dei meccanismi genetici attraverso i quali vengono controllati gli stadi successivi del piano organizzativo di sviluppo del corpo di *Drosophila*. Del piano organizzativo corporeo sono particolarmente responsabili i geni del complesso *HOM-C*. Questi geni sono raggruppati insieme nel genoma e la loro disposizione lineare sul cromosoma corrisponde alle diverse regioni di espressione e alle diverse funzioni dei geni dell'embrione. Esperimenti di clonazione molecolare dei geni del complesso *HOM-C* hanno dimostrato che questi geni codificano fattori di trascrizione, cioè proteine che si legano al DNA ed attivano la trascrizione di geni d'ordine gerarchico inferiore, molti dei quali sono anche fattori di regolazione della trascrizione. Perciò i geni *HOM-C* agiscono ad un livello successivo alla cascata genetica definita da Nüsslein-Volhard e Weischaus.

Un'altra scoperta fondamentale è stata quella che ha condotto alla dimostrazione che questi geni regolatori di *Drosophila* hanno in comune una sequenza nucleotidica di 180 coppie di basi, la sequenza omeobox, che codifica una sequenza di 60 aminoacidi detta omeodominio. Questa regione possiede tre tratti di catena ad α-elica, una delle quali è implicata nel legame con sequenze bersaglio specifiche del DNA. Il nome "omeobox" deriva dal fatto che le mutazioni di alcuni di questi geni provocano trasformazioni omeotiche, che sono alterazioni nelle quali una struttura del corpo si sviluppa al posto di un'altra.

Nel genoma del Topo e nell'Uomo vi sono quattro aggregati di geni omeobox (*Hoxa*, *Hoxb*, *Hoxc* e *Hoxd*) che si trovano in cromosomi diversi (Figura 52.10). Si ritiene che il complesso *HOM-C* di *Drosophila* ed i corrispondenti aggregati *Hox* del Topo siano derivati da un complesso ancestrale comune ai vertebrati e agli insetti. Inoltre, sia in *Drosophila* che nei vertebrati queste proteine che possiedono un omeodominio sono implicate nella specificazione dell'identità regionale lungo l'asse anteroposteriore dell'embrione.

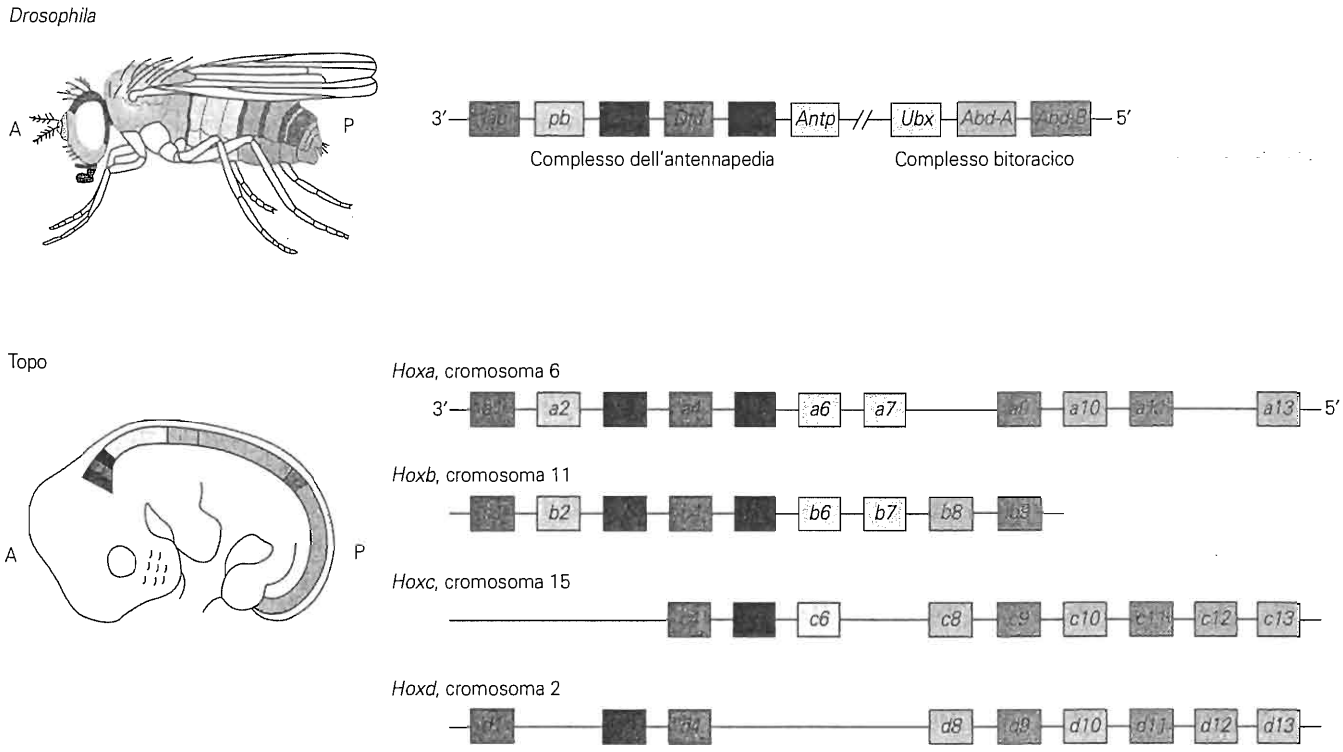


Figura 52.10 L'organizzazione degli aggregati dei geni *Hox* si è conservata dai moscerini ai mammiferi. Lo schema mostra l'organizzazione cromosomica dei geni *Hox* del Topo e dei geni *HOM-C* di *Drosophila* strutturalmente correlati fra di loro. Il Topo, come l'Uomo, possiede quattro aggregati di geni *Hox*. (Modificata, da Wolpert e collaboratori, 1998.)

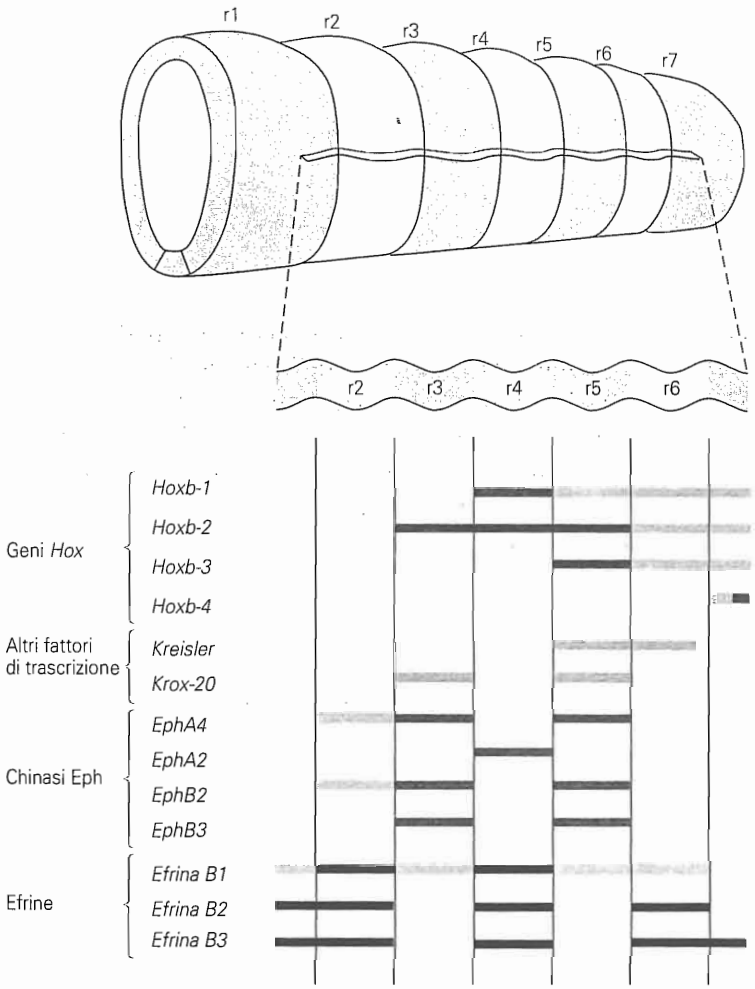


Figura 52.11 I geni implicati nel piano organizzativo del cervello posteriore vengono espressi a livello segmentale. L'espressione dei geni è limitata a specifici rombomeri. Le linee verticali indicano i confini fra i diversi rombomeri. I geni correlati sono indicati con lo stesso colore: geni omeobox *Hoxb* (in rosso), altri fattori di trascrizione (in giallo), tirosin-chinasi della famiglia Eph (in blu), ligandi dell'efrina (in color porpora). I colori più scuri indicano i livelli più elevati di espressione genica. (Modificata da Lumsden e Krumlauf, 1996.)

rombomero 4 generano i motoneuroni del trigemino al posto dei motoneuroni del facciale (Figura 52.12). Studi genetici simili di molti altri geni *Hox* hanno dimostrato che l'identità di altre classi di neuroni del cervello posteriore viene controllata dall'espressione di particolari combinazioni di geni *Hox*.

L'espressione selettiva di geni *Hox* all'interno di rombomeri diversi del cervello posteriore è regolata anche da altri fattori di trascrizione. Per esempio, la proteina a dita di zinco Krox20 viene espressa in due strisce di cellule che danno origine ai rombomeri 3 e 5 (v. Figura 52.11) e controlla l'espressione dei geni *Hox* di questi due rombomeri. L'espressione dei geni *Hox* del cervello posteriore viene regolata anche dall'acido retinoico, che viene espresso in cellule mesodermiche adiacenti alla regione dell'organizzatore. Embrioni trattati con acido retinoico esprimono geni *Hox* a livelli del cervello posteriore più anteriori di quelli che li esprimono in condizioni normali. Di conseguenza, i neuroni di queste regioni acquistano l'identità caratteristica dei livelli più posteriori. Perciò, l'espressione ordinata dei geni *Hox* nel cervello posteriore viene controllata dall'esposizione delle cellule di questa regione del cervello a livelli diversi di acido retinoico prodotto dalle cellule mesodermiche. Le alterazioni teratogene craniofacciali che si osservano a seguito dell'esposizione di embrioni di mammiferi all'acido retinoico potrebbero essere dovute, almeno in parte, ad alterazioni della sequenza di espressione dei geni *Hox* nel cervello posteriore.

Il cervello medio è organizzato da segnali provenienti da un centro organizzativo nervoso

I neuroni del mesencefalo sono implicati in parecchie funzioni di rilevante importanza. Per esempio, nel mesencefalo ventrale i neuroni dopaminergici della *substantia nigra* sono implicati in funzioni motorie, mentre nel mesencefalo dorsale i neuroni del collicolo superiore (o tetto) hanno un ruolo importante nell'elaborazione delle informazioni visive provenienti dalla retina.

In che modo viene determinata la posizione del mesencefalo e attraverso quali meccanismi vengono organizzati i gruppi cellulari che esso contiene? Il cervello medio è disposto ad di fuori del margine rostrale dell'espressione dei geni *Hox* e, a differenza del cervello posteriore, non viene suddiviso in segmenti. Al contrario, la differenziazione delle cellule del cervello medio viene controllata dall'azione a largo raggio di segnali provenienti dalla regione dell'istmo, che è un centro organizzativo secondario situato a livello della giunzione del mesencefalo e del metencefalo. La differenziazione del mesencefalo viene

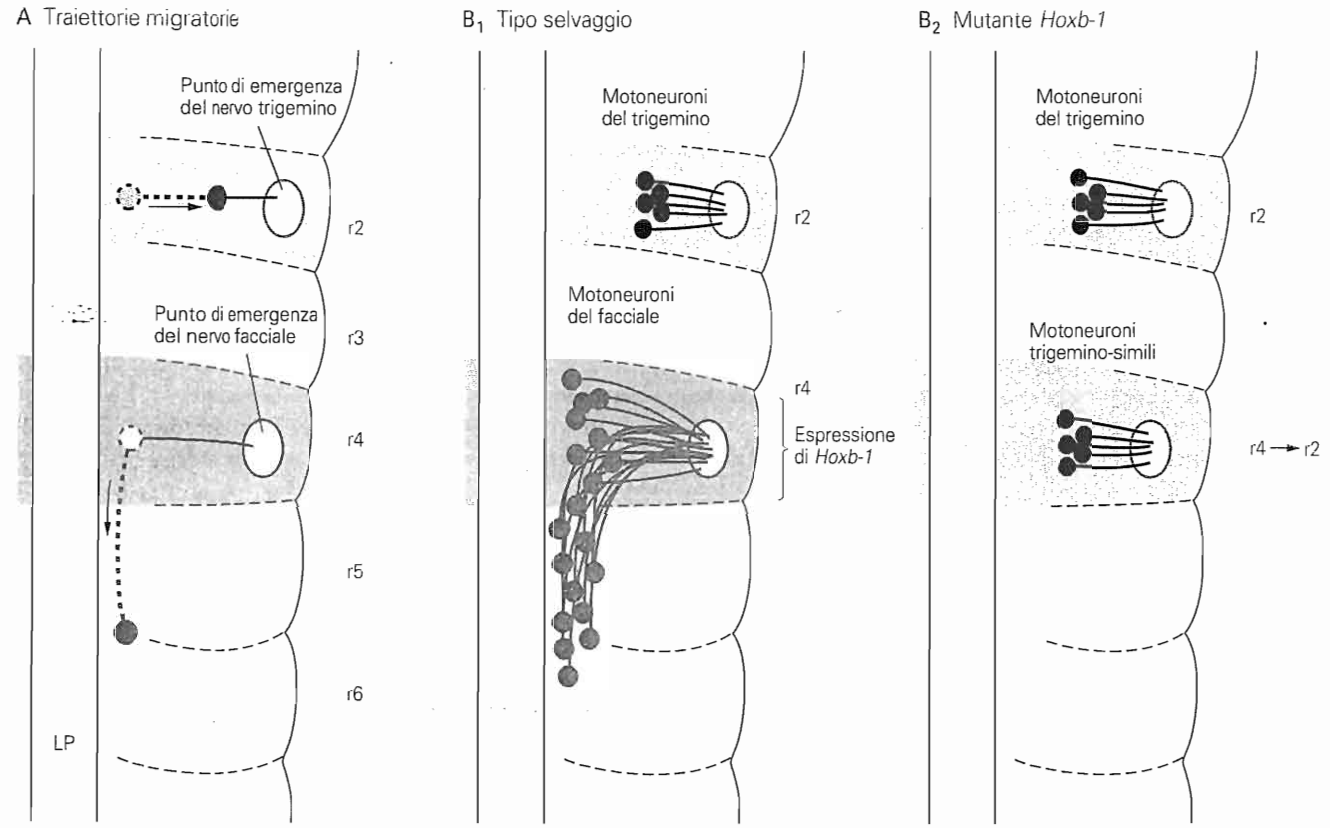


Figura 52.12 Le mutazioni dei geni Hox modificano l'identità dei motoneuroni del cervello posteriore. (Modificata, da Studer e collaboratori, 1996.)
A. Traiettorie migratorie dei motoneuroni del trigemino e del facciale del cervello posteriore. I motoneuroni del trigemino vengono generati in r2 e migrano in direzione laterale, mentre i motoneuroni del facciale vengono generati in r4 e migrano in direzione caudale.
B1, B2. Negli embrioni mutanti *Hoxb-1* i motoneuroni generati nel dominio di r4 non migrano in direzione caudale, ma in direzione laterale, in modo analogo a quanto fanno i motoneuroni del trigemino di r2.

controllata da due molecole che fungono da segnale, il Wnt-1 e l'FGF8, che vengono secrete da cellule dell'istmo (Figura 52.13). Le proprietà delle cellule dell'istmo di controllare la polarità del mesencefalo dipendono dalla presenza dell'FGF8. Perciò, il trapianto di cellule dell'istmo o di cellule che esprimono FGF8 nel diencefalo posteriore induce le cellule circostanti ad acquisire proprietà simili a quelle delle cellule del mesencefalo.

L'istmo controlla anche la differenziazione delle cellule del cervello medio lungo l'asse rostrocaudale. Per esempio, la polarità in senso rostrocaudale del tessuto mesencefalico risulta invertita, rispetto a quella del mesencefalo ospite, in seguito al trapianto di istmo o al trattamento con FGF8. A sua volta, l'FGF8, per determinare l'asse rostrocaudale, agisce attraverso proteine che possiedono un omeodominio. Il coinvolgimento di proteine contenenti un omeodominio nella specificazione del piano organizzativo rostrocaudale è perciò una caratteristica generale dello sviluppo del sistema nervoso. Nel mesencefalo l'espressione di due proteine contenenti un omeodominio, le proteine engrailled 1 e 2, è in condizioni normali graduata in direzione caudo-rostrale (Figura 52.13). Se in una fase tardiva dello sviluppo la direzione del mesencefalo viene invertita, si invertono anche il gradiente dell'espressione delle proteine engrailled, la citoarchitettonica del tetto e la disposizione dell'innervazione da parte degli assoni retinici. Inoltre, questi effetti sulla citoarchitettonica e sulla disposizione degli assoni possono essere riprodotti modificando, a scopo sperimentale, il gradiente dell'espressione delle proteine engrailled del tetto. Perciò, al pari di quanto avviene nel cervello posteriore, anche l'organizzazione del mesencefalo in senso rostrocaudale viene controllata da segnali induttivi locali che regolano l'espressione di proteine contenenti un omeodominio.

Nel corso del suo sviluppo il cervello anteriore viene suddiviso in diverse regioni lungo l'asse rostrocaudale

I neuroni del proencefalo dei mammiferi mediano le forme di comportamento cognitivo più sofisticate. Il proencefalo comprende la corteccia cerebrale, i nuclei della base, l'ipotalamo ed il talamo. Le nostre conoscenze sugli eventi molecolari che stanno alla base dello sviluppo del proencefalo, a differenza di quelle concernenti le altre regioni del sistema nervoso centrale, sono piuttosto modeste. Tuttavia, queste seppur modeste conoscenze indicano che le prime fasi di sviluppo dell'organizzazione del proencefalo sono controllate in modo simile a quanto avviene nei livelli più caudali del tubo neurale.

L'analisi delle caratteristiche dell'espressione genica nel proencefalo suggerisce che il proencefalo embrionale viene suddiviso, lungo l'asse rostrocaudale, in regioni organizzate in senso trasversale o *prosomeri* (Figura 52.14). I prosomeri 1-3 danno origine alla parte caudale del diencefalo ed i prosomeri 4-6 alla parte rostrale del diencefalo e al telencefalo. Dalla regione ventrale del diencefalo rostrale si originano l'ipotalamo e i nuclei della base. Al pari di quanto avviene nel cervello posteriore, i confini dei prosomeri coincidono con quelli di espressione dei segnali induttivi e dei fattori di trascrizione. Per esempio, la proteina sonic hedgehog viene espressa da una striscia di cellule situata al confine fra i prosomeri 2 e 3, che è stata denominata *zona limitans intrathalamica*. I segnali di questa regione possono controllare la formazione dei diversi tipi di cellule del cervello anteriore, analogamente a quanto fanno i segnali che dalla regione dell'istmo controllano la formazione dei diversi tipi di cellule del cervello medio.

La suddivisione del cervello anteriore in prosomeri pone il problema se ciascun prosomero formi un compartimento distinto di sviluppo. Nelle prime fasi dello sviluppo del telencefalo risulta ben evidente la presenza di una zona di confine fra le regioni che daranno origine al neocortex e allo striato. Poiché questa zona coincide con i domini di espressione di parecchi fattori di trascrizione, sarebbe logico attendersi che le cellule del telencefalo che si trovano nelle prime fasi di suddivisione si sviluppino in maniera indipendente. Tuttavia, sappiamo ora che alcuni neuroni del neocortex si sviluppano da cellule che migrano dalla suddivisione striatale del telencefalo. Queste cellule progenitrici striatali esprimono due proteine che possiedono un omeodominio, la DLX-1 e la DLX-2. Nei topi privi di queste proteine le cellule progenitrici striatali non migrano nel neocortex (Figura 52.14) e si verifica una marcata carenza di neuroni neocorticali che esprimono acido γ-aminobutirrico (GABA). È perciò evidente che non tutte le suddivisioni del telencefalo si sviluppano in maniera indipendente. Nonostante ciò, il principio di base che i segnali induttivi controllano l'espressione di geni omeobox rimane valido anche per il cervello anteriore in via di sviluppo.

Quali principi organizzativi hanno messo in evidenza questi studi molecolari sulla differenziazione del tubo neurale nella dimensione rostrocaudale e dorsoventrale? Ricerche condotte sui geni *Hox*, sui meccanismi di segnalazione della proteina sonic hedgehog e su molti altri geni implicati nello sviluppo embrionale hanno condotto ad una delle scoperte fondamentali della biologia moderna. Si sapeva da tempo che alcune molecole, al pari di alcune funzioni cellulari, si sono conservate nel corso della filogenesi. Negli anni intorno al 1990 si è arrivati alla sorprendente conclusione che i segnali che guidano lo sviluppo e perfino tutti i programmi di differenziazione delle cellule nervose si sono conservati nel corso dell'evoluzione naturale nonostante l'enorme variabilità delle forme corporee. Gli esempi dei geni *Hox* e della proteina sonic hedgehog documentano in modo del tutto convincente che gli stessi fattori di trascrizione e gli stessi segnali secretori controllano la forma del corpo in animali tanto differenti come i vertebrati e gli insetti. Conosciamo ora decine di altri geni che si sono conservati e che svolgono ruoli fondamentali nello sviluppo somatico degli invertebrati e dei vertebrati. Inoltre, questa conservazione di strutture e funzioni non vale solo per i moscerini, gli anfibi ed i topi, ma è evidente anche nell'Uomo.

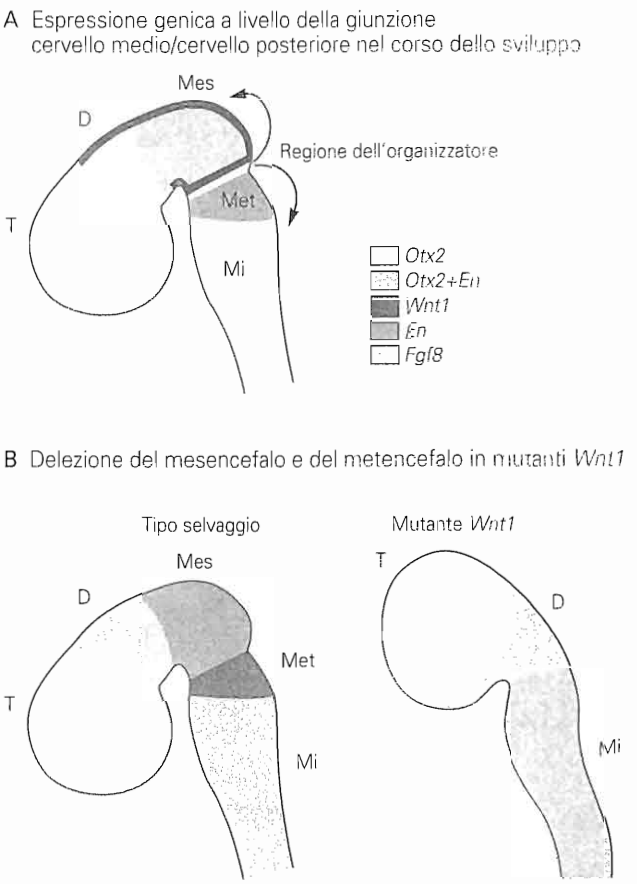


Figura 52.13 Il cervello medio viene modellato da segnali provenienti da cellule dell'istmo. (Modificata, da Joyner, 1996.)
A. Caratteristiche dell'espressione di geni che codificano fattori di trascrizione e fattori di segnalazione di natura secretoria del mesencefalo di un embrione di Topo di 10 giorni. Abbreviazioni: T = telencefalo; D = diencefalo; Mes = mesencefalo; Met = metencefalo; Mi = mielencefalo.
B. Delezione del mesencefalo e del metencefalo in embrioni mutanti *Wnt1*. Il mesencefalo ed il metencefalo vengono deleti anche quando mancano i geni *En1/En2*.

La differenziazione regionale della corteccia cerebrale dipende dalle fibre afferenti oltre che da programmi intrinseci di differenziazione cellulare

Passiamo infine ad affrontare il problema dei meccanismi attraverso i quali si sviluppa la specializzazione regionale della corteccia cerebrale dei mammiferi. Come abbiamo visto nei Capitoli 17 e 19, le diverse aree funzionali della corteccia dell'adulto possono essere distinte in base

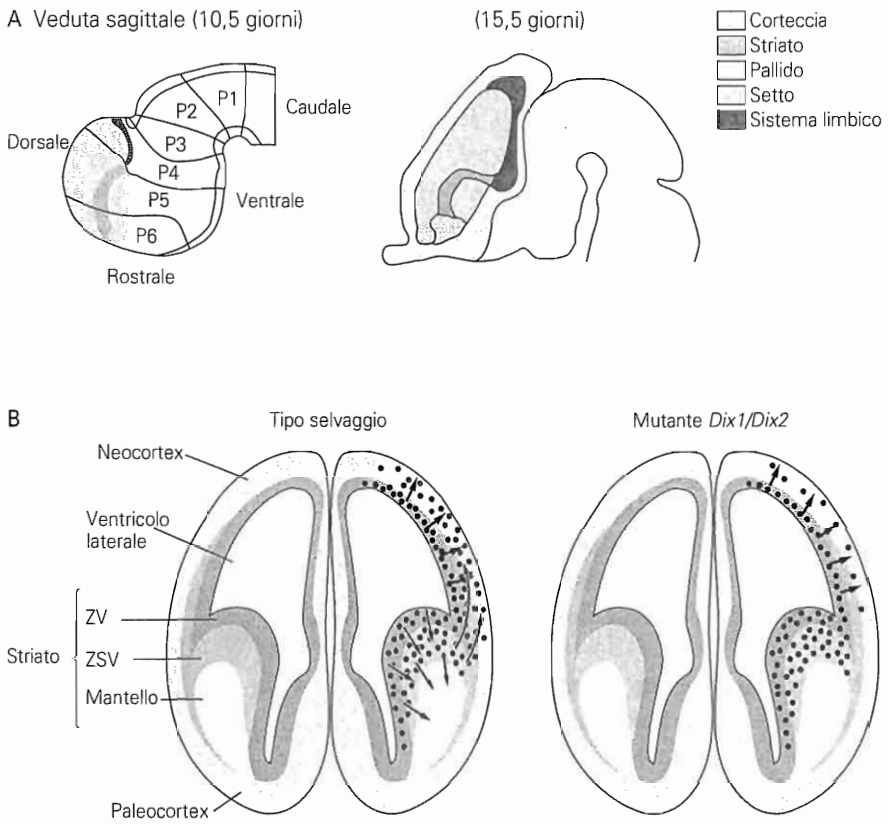


Figura 52.14 Il cervello anteriore in via di sviluppo si suddivide in diverse regioni.
A. Vedute sagittali del cervello di due embrioni di Topo di 10,5 e 15,5 giorni. Da queste vedute si possono vedere i sei prosomeri (P1-P6) in cui si ritiene si suddivida il cervello anteriore. Tuttavia, i singoli prosomeri non danno origine in maniera selettiva a specifiche regioni. (Modificata, da Fishell, 1997.)
B. Il destino e la migrazione delle cellule del telencefalo in via di sviluppo vengono controllati da geni omeobox. Negli schemi è stata riportata la localizzazione delle cellule che esprimono *Dix1* e *Dix2* e che derivano dalle zone ventricolare e subventricolare (color arancio) del mantello dello striato. I neuroni di queste regioni migrano nel neocortex, a livello del quale si mescolano con le cellule discendenti da cellule precursori corticali (color porpora). Nei topi mutanti *Dix-1/Dix-2* i neuroni del mantello dello striato (colore blu pallido) vengono generati ma non migrano nella corteccia. Abbreviazioni: ZV = zona ventricolare; ZSV = zona subventricolare. (Modificata, da Anderson e collaboratori, 1997 e Lumsden e Gulisano, 1997.)

a differenze nell'organizzazione dei loro strati, cioè in base alla loro citoarchitettonica, ed alle loro connessioni neuronali. Tuttavia, nelle prime fasi dello sviluppo queste caratteristiche anatomiche non sono ancora presenti.

Lo sviluppo della differenziazione regionale della corteccia è stato studiato a livello della corteccia somatosensitiva primaria. La corteccia somatosensitiva primaria dei roditori contiene particolari formazioni dette *"barili"* (*barrels*). La disposizione dei barili corrisponde a quella delle vibrisse della superficie corporea perché le afferenze provenienti dal talamo sono organizzate in maniera somatotopica (Figura 52.15).

In condizioni normali, i barili diventano evidenti subito dopo la nascita. Nel corso di un periodo critico dello sviluppo, la formazione dei barili dipende dalle afferenze provenienti dalla periferia; infatti, la loro formazione non ha luogo qualora le vibrisse della cute vengano eliminate durante tale periodo. Inoltre, se alla nascita viene trapiantato tessuto nervoso destinato a diventare corteccia visiva a livello della regione dalla quale, in condizioni normali, si sviluppa la corteccia somatosensitiva, nel tessuto trapiantato si formano barili che hanno una disposizione simile a quella dei normali barili della corteccia somatosensitiva (v. Figura 52.15). Perciò, molte regioni della corteccia sono competenti a sviluppare caratteristiche peculiari di particolari aree e queste nuove caratteristiche sono determinate da segnali locali come quelli che prendono origine dalle afferenze che ricevono.

Tuttavia, alcuni aspetti della differenziazione regionale del neocortex appaiono programmati in maniera intrinseca e indipendente dall'innervazione afferente. Un esempio particolarmente significativo è emerso nel corso dello studio di una linea di topi transgenici nei quali il gene marcatore della β-galattosidasi viene espresso solo nella corteccia somatosensitiva (Figura 52.16). In questo ceppo di topi, quando il tessuto destinato a diventare corteccia somatosensitiva viene trapiantato in altre regioni corticali, le cellule trapiantate continuano ad esprimere β-galattosidasi nonostante occupino una nuova sede. Di conseguenza, sebbene alcune caratteristiche locali della corteccia non vengano specificate finché non si raggiungono fasi tardive dello sviluppo, differenze intrinseche fra le aree corticali sono presenti già nelle prime fasi dello sviluppo e queste differenze possono essere particolarmente importanti per la specializzazione regionale della corteccia.

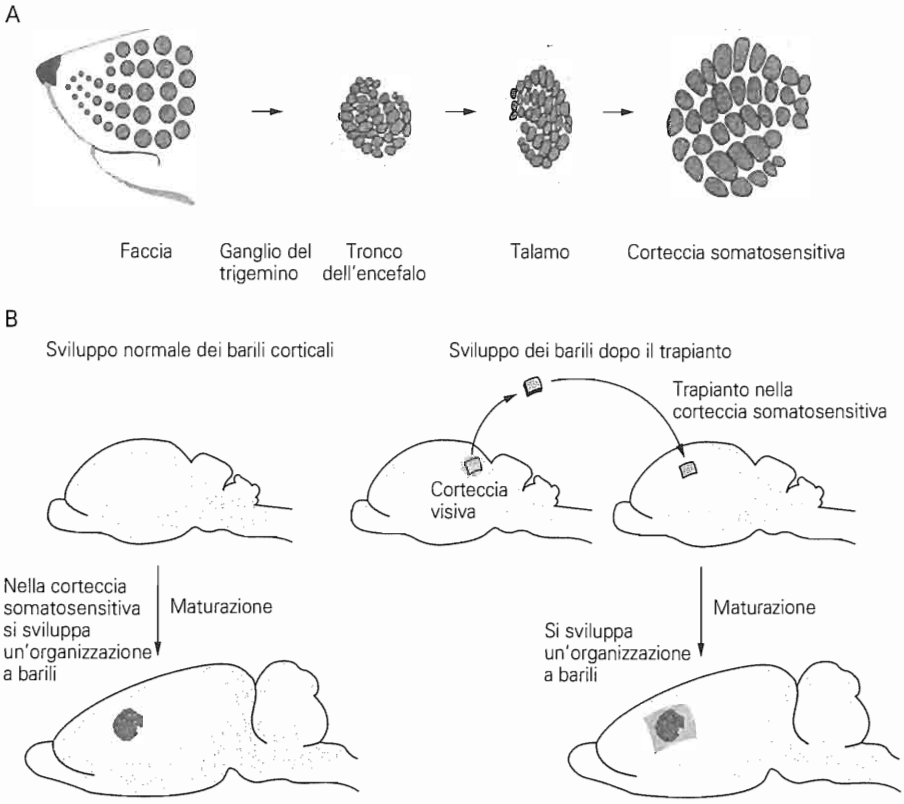


Figura 52.15 Le afferenze talamiche influenzano l'organizzazione dei barili della corteccia somatosensitiva dei roditori. (Modificata, da Schlagger e O'Leary, 1991.)
A. I barili della corteccia somatosensitiva dei roditori formano una rappresentazione somatotopica delle vibrisse della faccia. Rappresentazioni delle vibrisse simili ai barili sono presenti nel tronco dell'encefalo e nei nuclei talamici che ritrasmettono segnali somatosensitivi dalla faccia alla corteccia.
B. Quando una regione della corteccia visiva in via di sviluppo viene trapiantata in una regione che in condizioni normali è occupata dalla corteccia somatosensitiva, viene indotta la formazione di barili. La regione della corteccia visiva trapiantata acquisisce così un'organizzazione a barili.

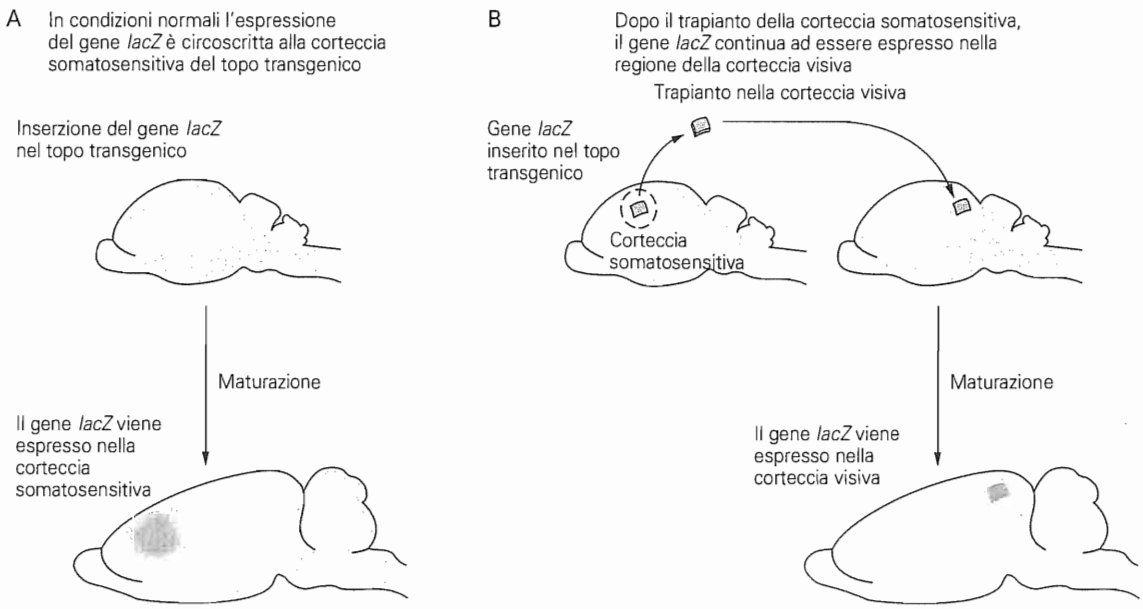


Figura 52.16 Le proprietà regionali della corteccia cerebrale in via di sviluppo sono determinate da meccanismi intrinseci. (Modificata, da Cohen-Tannoudji e collaboratori, 1994.)
A. Dopo 7 giorni dalla nascita un topo transgenico esprime selettivamente il gene *lacZ* a livello della corteccia somatosensitiva.
B. Dopo essere stato trapiantato nel cervelletto o in altre regioni della corteccia cerebrale di topi di tipo selvaggio, il tessuto derivato dalla corteccia somatosensitiva del topo transgenico comincia ad esprimere il marcante del gene *lacZ*.

Una visione d'insieme

Le diverse funzioni del sistema nervoso dell'adulto dipendono essenzialmente dalla comparsa, nel tubo neurale, di suddivisioni funzionalmente distinte. La comparsa di queste suddivisioni è un processo complesso che, tuttavia, può essere analizzato nel corso di tre fasi importanti dello sviluppo: (1) la genesi di cellule progenitrici nella placca neurale, (2) la formazione del tubo neurale e (3) la generazione di differenze regionali all'interno del tubo neurale.

Le prime fasi di differenziazione delle cellule del tubo neurale possono essere definite come una serie di interazioni induttive nelle quali i segnali forniti da un gruppo di cellule dirigono il destino di cellule vicine. La differenziazione dei diversi tipi di cellule è orchestrata da un numero relativamente piccolo di fattori di induzione che controllano i programmi di espressione genica delle cellule bersaglio. La responsività di una cellula a questi fattori di induzione è determinata dalla sua storia nel corso dello sviluppo.

Nonostante le differenze esistenti nell'organizzazione del sistema nervoso degli invertebrati e dei vertebrati, le molecole che generano i segnali responsabili della differenziazione e dell'organizzazione dei neuroni in via di sviluppo si sono conservati in misura inaspettatamente elevata attraverso l'evoluzione naturale e ciò indica che nel corso dell'evoluzione si è fatto un uso economico delle informazioni genetiche. Non solo le stesse molecole di segnalazione vengono utilizzate in specie molto diverse fra di loro, ma si sono conservati anche i recettori per queste molecole ed i programmi di sviluppo che essi attivano. Inoltre, gli stessi processi vengono utilizzati in fasi molto diverse dello sviluppo di un organismo. Perciò l'analisi dello sviluppo del sistema nervoso dei vertebrati ha tratto un grande beneficio dagli studi genetici condotti sui moscerini e sui vermi.

Comincia a risultare sempre più evidente anche il fatto che le ricerche sulle vie dei segnali di induzione e sulle risposte trascrizionali che controllano lo sviluppo del sistema nervoso dei vertebrati possono fornire importanti contributi alla conoscenza delle basi molecolari di molti disturbi neurologici dell'Uomo.

Thomas M. Jessell
Joshua R. Sanes

LETTURE SCELTE

Chitnis AB. 1999. Control of neurogenesis—lessons from frogs, fish and flies. Curr Opin Neurobiol 9:18–25.

Fishell G. 1997. Regionalization in the mammalian telencephalon. Curr Opin Neurobiol 7:62–69.

Hamburger V. 1988. *The Heritage of Experimental Embryology. Hans Spemann and the Organizer.* New York: Oxford Univ. Press.

Hynes M, Rosenthal A. 1999. Specification of dopaminergic and serotonergic neurons in the vertebrate CNS. Curr Opin Neurobiol 9:6–36.

Joyner AL. 1996. *Engrailed, Wnt and Pax* genes regulate midbrain-hindbrain development. Trends Genet 12:15–20.

Lee KJ, Jessell TM. 1999. The specification of dorsal cell fates in the vertebrate central nervous system. Annu Rev Neurosci 22:261–294.

Maconochie M, Nonchev S, Morrison A, Krumlauf R. 1996. Paralogous Hox genes: function and regulation. Annu Rev Genet 30:529–556.

Rubenstein JL, Shimamura K, Martinez S, Puelles L. 1998. Regionalization of the prosencephalic neural plate. Annu Rev Neurosci 21:445–477.

Tanabe Y, Jessell TM. 1996. Diversity and pattern in the developing spinal cord. Science 274:1115–1123.

Wolpert L, Beddington R, Brockes J, Jessell TM, Lawrence PA, Meyerowitz E. 1998. *Principles of Development.* New York: Oxford Univ. Press.

BIBLIOGRAFIA

Anderson SA, Eisenstat DD, Shi L, Rubenstein JL. 1997. Interneuron migration from basal forebrain to neocortex: dependence on D1x genes. Science 278:474–476.

Baker JC, Harland RM. 1997. From receptor to nucleus: the SMAD pathway. Curr Opin Genet Dev 7:467–473.

Belloni E, Muenke M, Roessler E, Traverso G, Siegel-Bartelt J, Frumkin A, Mitchell HF, Donis-Keller H, Helms C, Hing AV, Heng HH, Koop B, Martindale D, Rommens JM, Tsui LC, Scherer SW. 1996. Identification of *Sonic hedgehog* as a candidate gene responsible for holoprosencephaly. Nat Genet 14:353–356.

Chiang C, Litingtung Y, Lee E, Young KE, Corden JL, Westphal H, Beachy PA. 1996. Cyclopia and defective axial patterning in mice lacking *Sonic hedgehog* gene function. Nature 383:407–413.

Cohen-Tannoudji M, Babinet C, Wassef M. 1994. Early determination of a mouse somatosensory cortex marker. Nature 368:460–463.

Crossley PH, Martinez S, Martin GR. 1996. Midbrain development induced by FGF8 in the chick embryo. Nature 380:66–68.

Dale JK, Vesque C, Lints TJ, Sampath TK, Furley A, Dodd J, Placzek M. 1997. Cooperation of BMP7 and SHH in the induction of forebrain ventral midline. Cell 90:257–269.

Ericson J, Briscoe J, Rashbass P, van Heyningen V, Jessell TM. 1997. Graded sonic hedgehog signaling and the specification of cell fate in the ventral neural tube. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 62:451–466.

Goddard JM, Rossel M, Manley NR, Capecchi MR. 1996. Mice with targeted disruption of *Hoxb-1* fail to form the motor nucleus of the VIIth nerve. Development 122:3217–3228.

Goodrich LV, Milenkovic L, Higgins KM, Scott MP. 1997. Altered neural cell fates and medulloblastoma in mouse patched mutants. Science 277:1109–1113.

Graham A, Papalopulu N, Krumlauf R. 1989. The murine and *Drosophila* homeobox gene complexes have common features of organization and expression. Cell 57: 367–378.

Guthrie S, Prince V, Lumsden A. 1993. Selective dispersal of avian rhombomere cells in orthotopic and heterotopic grafts. Development 118:527–538.

Hemmati-Brivanlou A, Melton DA. 1994. Inhibition of activin receptor signaling promotes neuralization in *Xenopus*. Cell 77:273–281.

Hynes M, Porter JA, Chiang C, Chang D, Tessier-Lavigne M, Beachy PA, Rosenthal A. 1995. Induction of midbrain dopaminergic neurons by *Sonic hedgehog*. Neuron 15:35–44.

Keeler RF. 1975. Teratogenic effects of cyclopamine and jervine in rats, mice and hamsters. Proc Soc Exp Biol Med 149:302–306.

Keynes R, Lumsden A. 1990. Segmentation and the origin of regional diversity in the vertebrate central nervous system. Neuron 4:1–9.

Lamb TM, Harland RM. 1995. Fibroblast growth factor is a direct neural inducer, which combined with noggin generates anterior-posterior neural pattern. Development 121:3627–3636.

Lamb TM, Knecht AK, Smith WC, Stachel SE, Economides AN, Stahl N, Yancopolous GD, Harland RM. 1993. Neural induction by the secreted polypeptide noggin. Science 262:713–718.

Liem KF Jr, Tremml G, Roelink H, Jessell TM. 1995. Dorsal differentiation of neural plate cells induced by BMP-mediated signals from epidermal ectoderm. Cell 82: 969–979.

Lumsden A, Graham A. 1995. Neural patterning: a forward role for hedgehog. Curr Biol 5:1347–1350.

Lumsden A, Gulisano M. 1997. Neocortical neurons: where do they come from? Science 278:402–403.

Lumsden A, Krumlauf R. 1996. Patterning the vertebrate neuraxis. Science 274:1109–1115.

Marigo V, Davey RA, Zuo Y, Cunningham JM, Tabin CJ. 1996. Biochemical evidence that patched is the Hedgehog receptor. Nature 384:176–179.

Marshall H, Nonchev S, Sham MH, Muchamore I, Lumsden A, Krumlauf R. 1992. Retinoic acid alters hindbrain *Hox* code and induces transformation of rhombomeres. Nature 360:737–741.

McMahon AP, Bradley A. 1990. The *Wnt-1* (*int-1*) protooncogene is required for development of a large region of the mouse brain. Cell 62:1073–1085.

McMahon AP, Joyner AL, Bradley A, McMahon JA. 1992. The midbrain-hindbrain phenotype of *Wnt-1-/Wnt-1-* mice results from stepwise deletion of engrailed-expressing cells by 9.5 days postcoitum. Cell 69:581–595.

Nüsslein-Volhard C, Wieschaus E. 1980. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. Nature 287:795–801.

O'Leary DD, Borngasser DJ, Fox K, Schlaggar BL. 1995. Plasticity in the development of neocortical areas. Ciba Found Symp 193:214–230.

Piccolo S, Sasai Y, Lu B, De Robertis EM. 1996. Dorsoventral patterning in *Xenopus*: inhibition of ventral signals by direct binding of chordin to BMP-4. Cell 86:589–598.

Porter JA, von Kessler DP, Ekker SC, Young KE, Lee JJ, Moses K, Beachy PA. 1995. The product of hedgehog autoproteolytic cleavage active in local and long-range signaling. Nature 374:363–366.

Porter JA, Young KE, Beachy PA. 1996. Cholesterol modification of hedgehog signaling proteins in animal development. Science 274:255–259.

Roelink H, Porter JA, Chiang C, Tanabe Y, Chang DT, Beachy PA, Jessell TM. 1995. Floor plate and motor neuron induction by different concentrations of the amino-terminal cleavage product of sonic hedgehog autoproteolysis. Cell 81:445–455.

Roessler E, Belloni E, Gaudenz K, Jay P, Berta P, Scherer SW, Tsui LC, Muenke M. 1996. Mutations in the human *Sonic hedgehog* gene cause holoprosencephaly. Nat Genet 14:357–360.

Sasai Y. 1998. Identifying the missing links: genes that connect neural induction and primary neurogenesis in vertebrate embryos. Neurons 21:455–458.

Schlaggar BL, O'Leary DD. 1991. Potential of visual cortex to develop an array of functional units unique to somatosensory cortex. Science 252:1556–1560.

Spemann H, Mangold H. 1924. Über Induktion von Embryonalangen durch Implantation artfremder Organisatoren. Wilhelm Roux Arch Entwicklungsmech Org 100:599–638.

Stone DM, Hynes M, Armanini M, Swanson TA, Gu Q, Johnson RL, Scott MP, Pennica D, Goddard A, Phillips H, Noll M, Hooper JE, de Sauvage F, Rosenthal A. 1996. The tumour-suppressor gene *patched* encodes a candidate receptor for sonic hedgehog. Nature 384:129–134.

Studer M, Lumsden A, Ariza-McNaughton L, Bradley A, Krumlauf R. 1996. Altered segmental identity and abnormal migration of motor neurons in mice lacking *Hoxb-1*. Nature 384:630–634.

Studer M, Popperl H, Marshall H, Kuroiwa A, Krumlauf R. 1994. Role of a conserved retinoic acid response element in rhombomere restriction of *Hoxb-1*. Science 265:1728–1732.

Whitman M. 1998. Smads and early developmental signaling by the TGFbeta superfamily. Genes Dev 12:2445–2462.

Xu Q, Alldus G, Holder N, Wilkinson DG. 1995. Expression of truncated Sek-1 receptor tyrosine kinase disrupts the segmental restriction of gene expression in the *Xenopus* and zebrafish hindbrain. Development 121:4005–4016.

Zimmerman LB, De Jesus-Escobar JM, Harland RM. 1996. The Spemann organizer signal noggin binds and inactivates bone morphogenetic protein 4. Cell 86:599–606.

53 Generazione e sopravvivenza delle cellule nervose

- **Le basi molecolari della generazione dei neuroni sono simili in tutte le specie animali**
- **Il destino delle cellule neuronali e gliali è controllato da segnali locali**
  - La differenziazione delle cellule della cresta neurale in neuroni e cellule gliali è diretta da fattori secreti dalle cellule
  - Anche la differenziazione delle cellule gliali del sistema nervoso centrale è controllata da fattori diffusibili
- **Il destino dei neuroni della corteccia cerebrale dei mammiferi dipende dall'epoca in cui avviene la differenziazione cellulare**
- **Il fenotipo del neurotrasmettitore di ciascun neurone è controllato da segnali provenienti dalle cellule bersaglio**
- **Anche la sopravvivenza dei neuroni è regolata da segnali provenienti dalle cellule bersaglio**
  - Le cellule bersaglio secernono diversi fattori neurotrofici
  - L'eliminazione di fattori neurotrofici e dei loro recettori provoca la morte delle cellule
- **Nei neuroni la privazione di fattori neurotrofici attiva un programma di morte cellulare**
- **Una visione d'insieme**

Nel Capitolo 52 abbiamo visto che fonti locali di segnali di induzione modellano l'organizzazione del tubo neurale e generano le prime suddivisioni regionali del sistema nervoso, e cioè il midollo spinale, il cervello posteriore, il cervello medio ed il cervello anteriore. Analizzeremo ora i meccanismi attraverso i quali, all'interno di ciascuna di queste regioni, le cellule progenitrici vengono dirette in modo tale da differenziarsi in neuroni e cellule gliali, che sono i due tipi principali di cellule del sistema nervoso.

Prenderemo in esame anzitutto i meccanismi di base della neurogenesi che forniscono alle cellule proprietà neuronali comuni (cioè caratteristiche che sono indipendenti dalla regione del sistema nervoso in cui le cellule vengono generate e dalle particolari funzioni che svolgono). Successivamente prenderemo in esame alcune molecole che specificano il destino dei neuroni e delle cellule gliali ed i meccanismi attraverso i quali esse vengono regolate.

Tuttavia, la differenziazione cellulare non si arresta quando una cellula lascia il ciclo riproduttivo e diventa un neurone. Perché un neurone maturo funzioni, deve esprimere molte proprietà altamente specializzate, ed in particolare i neurotrasmettitori che trasmettono segnali ad altri neuroni e agli organi bersaglio ed i recettori che gli permettono di rispondere ai segnali sinaptici che riceve. Nella seconda parte del capitolo esamineremo i meccanismi attraverso i quali i neuroni acquisiscono alcune di queste proprietà specializzate.

Anche dopo che l'identità e le proprietà funzionali del neurone sono state completamente specificate i processi inerenti lo sviluppo determinano se un neurone deve continuare a vivere o deve morire. È sorprendente il fatto che quasi la metà dei neuroni generati nel sistema nervoso dei mammiferi vengano persi attraverso un processo detto di *morte cellulare programmata*. Perciò concluderemo il capitolo esaminando i fattori che determinano la sopravvivenza o la morte dei neuroni e descrivendo una via biochimica che si è conservata nel corso dell'evoluzione naturale e che è responsabile della morte delle cellule nervose.

Le basi molecolari della generazione dei neuroni sono simili in tutte le specie animali

Indicazioni sui meccanismi che controllano la differenziazione di una cellula progenitrice in fase di divisione in un neurone postmitotico sono emerse da ricerche di genetica molecolare sulla neurogenesi condotte in *Drosophila melanogaster*. Per poter capire il controllo dell'identità dei neuroni nei vertebrati è perciò necessario passare brevemente in rassegna i meccanismi fondamentali e le molecole che vengono utilizzate in *Drosophila*.

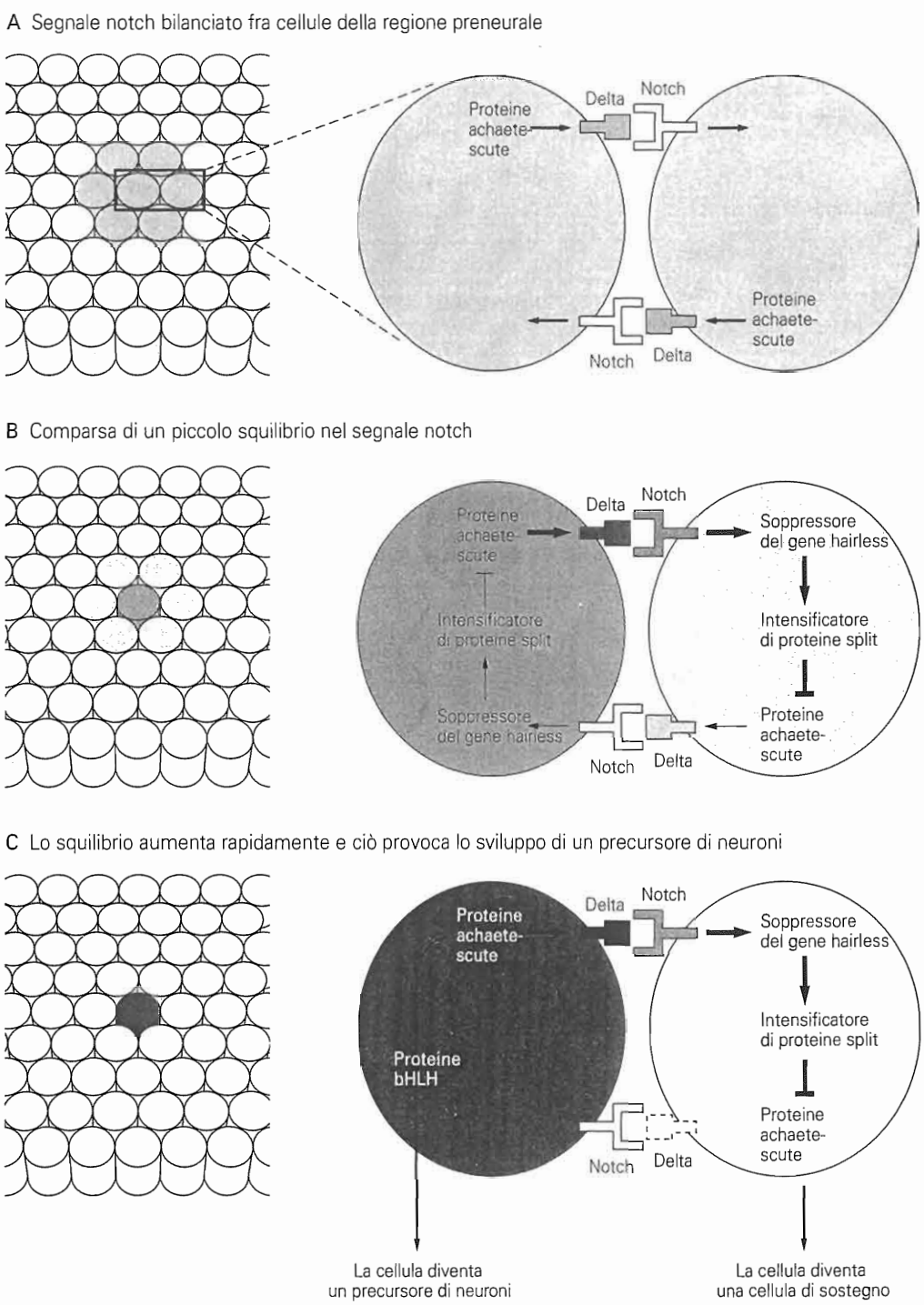


Figura 53.1 In *Drosophila* la specificazione dell'identità delle cellule nervose viene controllata da segnali notch.
A. Nella regione preneurale dell'ectoderma che esprime i geni basici elica-giro-elica della classe *achaete-scute* (in grigio medio) all'inizio i segnali notch fra le cellule sono simili.
B. Nella regione preneurale compare un modesto squilibrio fra i segnali notch. Una cellula comincia ad esprimere livelli più elevati di proteina delta e perciò provoca un aumento del livello della proteina notch nella cellula vicina.
C. Lo squilibrio iniziale del livello del segnale notch viene rapidamente amplificato da una via a feed-back che comprende due fattori di trascrizione: il soppressore del gene hairless e l'intensificatore di proteine della classe split. Le cellule nelle quali il segnale notch è relativamente basso attivano proteine basiche elica-giro-elica (bHLH) e diventano cellule progenitrici di neuroblasti mentre le cellule nelle quali il segnale notch è elevato diventano cellule di sostegno.

La selezione di un neurone da una vasta e, all'inizio, uniforme popolazione di cellule ectodermiche di *Drosophila* richiede un programma di interazioni cellulari che restringono gradualmente il destino di una cellula. La fase iniziale di questo programma è il reclutamento di un piccolo aggregato di cellule ectodermiche che acquisiscono la potenzialità di dare origine a precursori di cellule nervose (Figura 53.1A). Questa regione dell'ectoderma viene detta *regione preneurale*. All'interno di ciascuna regione preneurale solo poche cellule diventeranno neuroni, mentre le altre rimarranno cellule non nervose di sostegno dell'epidermide.

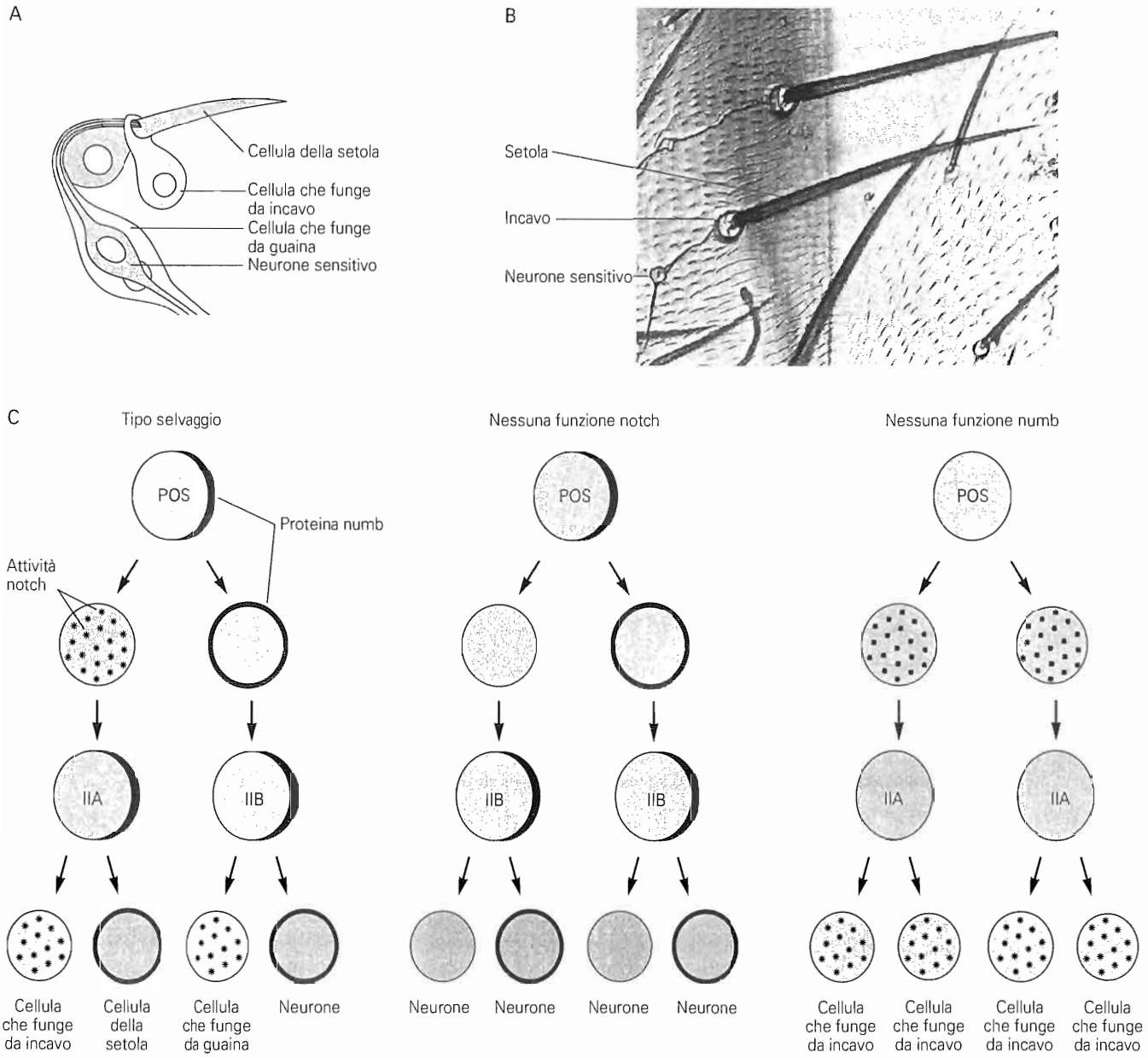


Figura 53.2 In *Drosophila* la proteina numb inibisce i segnali notch e controlla il destino delle cellule nervose.
A, B. Una tipica setola sensitiva di *Drosophila* è costituita da quattro cellule: una cellula ciliata, una cellula che funge da incavo, una cellula che funge da guaina ed un neurone sensitivo. Lo sviluppo di queste cellule dipende dalla divisione cellulare asimmetrica di una cellula precursore dell'organo sensitivo (POS). (La microfotografia in B è stata fornita da Y.N. Jan.)
C. All'interno della cellula POS la proteina numb è localizzata soltanto da un lato. Quando la cellula POS si divide, la proteina numb viene ereditata solo da una delle cellule figlie, la cellula IIB, che dà origine al neurone sensitivo e alla cellula che funge da guaina. La cellula che non riceve la proteina numb, la cellula IIA, esprime un livello elevato di attività notch e dà origine alla cellula della setola e a quella che funge da incavo. Quando manca la proteina notch, entrambe le cellule figlie della cellula POS acquisiscono proprietà simili a quelle della cellula IIB e la loro ulteriore divisione dà origine a neuroni. Nei mutanti in cui manca il gene *numb* l'attività notch è elevata ed entrambe le cellule figlie della cellula POS acquisiscono le proprietà della cellula IIA e la loro ulteriore divisione conduce alla formazione di cellule che fungono da incavo. (Da Lu e collaboratori, 1998.)

La differenziazione in neuroni viene decisa da processi di segnalazione che hanno luogo fra cellule adiacenti della regione preneurale. Questi processi dipendono dalle interazioni fra due proteine della superficie cellulare codificate dai geni neurogenetici *delta* e *notch*. Entrambe sono proteine intrinseche di membrana: la proteina delta funziona da ligando e la proteina notch da recettore. Inizialmente tutte le cellule della regione preneurale esprimono entrambe le proteine a livelli simili. L'attivazione delle proteine notch e delta dà l'avvio ad un segnale locale a feed-back fra cellule adiacenti il cui scopo è quello di assicurare che anche una modesta differenza nel livello iniziale dell'attività notch venga amplificata rapidamente in modo tale da generare una grande discrepanza nello stato dell'attivazione notch e, di conseguenza, nel destino delle cellule. Nelle cellule in cui la proteina notch viene attivata a livelli elevati la capacità di acquisire un destino neuronale viene inibita mentre le cellule con un li-

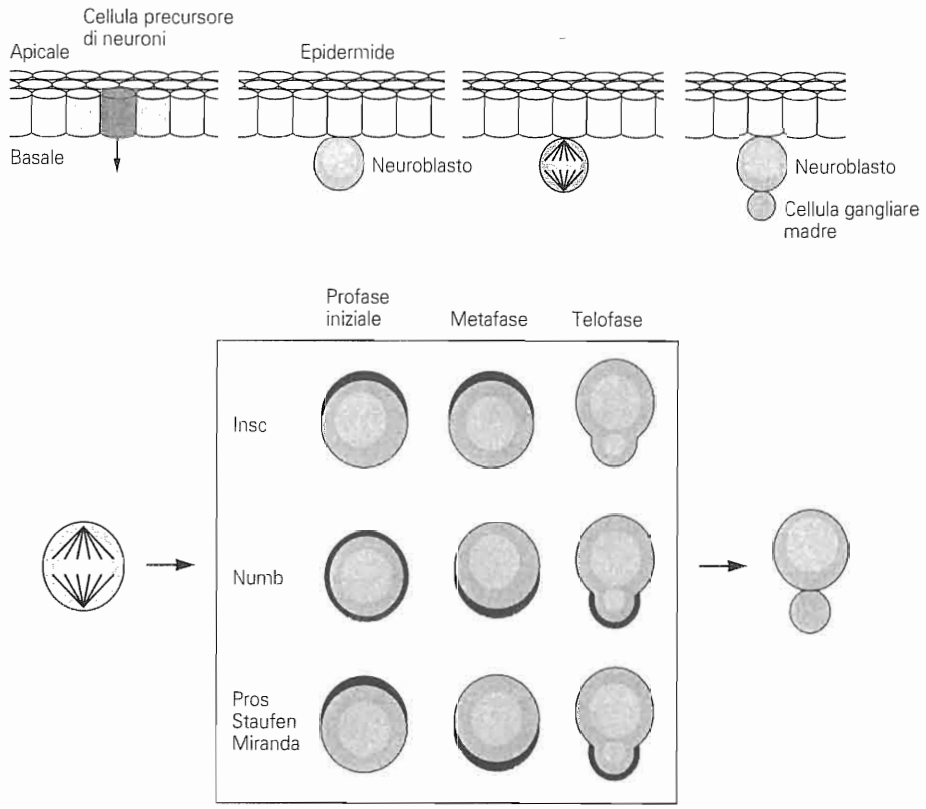


Figura 53.3 Localizzazione subcellulare della proteina numb durante la mitosi dei neuroblasti di *Drosophila*. In *Drosophila* i neuroblasti si formano per segregazione in direzione basale di cellule del sovrastante strato di cellule epiteliali (in alto). Successivamente ogni neuroblasto si divide in modo asimmetrico lungo il suo asse apicale-basale e si forma una cellula apicale, più grande, che conserva le caratteristiche di un neuroblasto ed una cellula basale di minori dimensioni, che è una cellula gangliare madre. Durante questa divisione la proteina numb e parecchie altre proteine rimangono segregate nella cellula gangliare madre. La figura in basso illustra la localizzazione asimmetrica delle proteine inscuteable (Insc), numb, prospero (Pros), staufen e miranda. (Da Knoblich, 1997.)
La proteina inscuteable è una proteina del citoscheletro localizzata transitoriamente dal lato apicale del neuroblasto ed esercita la sua funzione a monte di quella della proteina miranda, che agisce come una proteina adattatrice che localizza le proteine prospero, numb e staufen sulla membrana corticale basale. Prima della mitosi un complesso formato dalle proteine inscuteable e staufen si lega all'RNA di *prospero* a livello della regione apicale del neuroblasto, dove avviene la traduzione dell'RNA di *prospero*. All'inizio della mitosi il complesso *inscuteable-staufen-prospero* viene traslocato nella corteccia basale forse mediante un meccanismo dipendente da un filamento che dipende anche dall'attività della proteina miranda. Le proteine numb, miranda, staufen e prospero vengono poi segregate nella cellula gangliare madre.
In *Drosophila* questo legame fra il dispositivo cellulare preposto alla localizzazione delle proteine ed il ciclo cellulare fa sì che attraverso un'eredità asimmetrica di proteine venga specificato il destino dei neuroni. È probabile che meccanismi simili controllino la segregazione di proteine ed i destini di neuroni nel sistema nervoso dei vertebrati. Le aree più scure indicano la sede delle proteine. (Modificata, da Knoblich, 1997.)

vello relativamente basso di segnale notch diventano neuroni.

Questo circuito a feed-back funziona nel modo seguente. L'attivazione di notch in una cellula (cellula A) dà l'avvio ad una cascata di segnali intracellulari che comporta la scissione proteolitica della regione citoplasmatica di notch, la traslocazione di questa regione nel nucleo e l'attivazione di un fattore di trascrizione detto soppressore del gene *hairless* (v. Figura 53.1B). Il soppressore del gene *hairless* è un membro di una vasta famiglia di fattori di trascrizione della classe di proteine basiche elica-giro-elica che vengono codificati da geni *preneurali* e svolgono ruoli di fondamentale importanza nella neurogenesi. Il soppressore del gene *hairless* attiva l'espressione di proteine basiche elica-giro-elica inibitrici dell'intensificatore delle proteine della classe split, che reprime l'espressione di altri geni elica-giro-elica, i geni *achaete-scute*. Infine, l'attivazione delle proteine achaete-scute provoca una diminuzione della proteina delta a livello della superficie cellulare. Anche se è stata scoperta per la prima volta nel contesto della neurogenesi, è ora noto che la trasmissione dei segnali notch attraverso proteine elica-giro-elica è un meccanismo utilizzato in tutto l'embrione di *Drosophila* per imporre destini diversi a popolazioni di cellule inizialmente equivalenti.

I segnali notch vengono regolati anche da altre proteine, e segnatamente da una proteina citoplasmatica detta numb che si lega ad un dominio intracellulare della proteina notch ed in questo modo ne inibisce i segnali (Figura 53.2). Durante la divisione di alcune cellule progenitrici di neuroni solo una delle due cellule figlie riceve la proteina numb (Figura 53.3) e queste cellule diventano neuroni. Qual è lo scopo della regolazione della proteina notch da parte della proteina numb? Nella regione

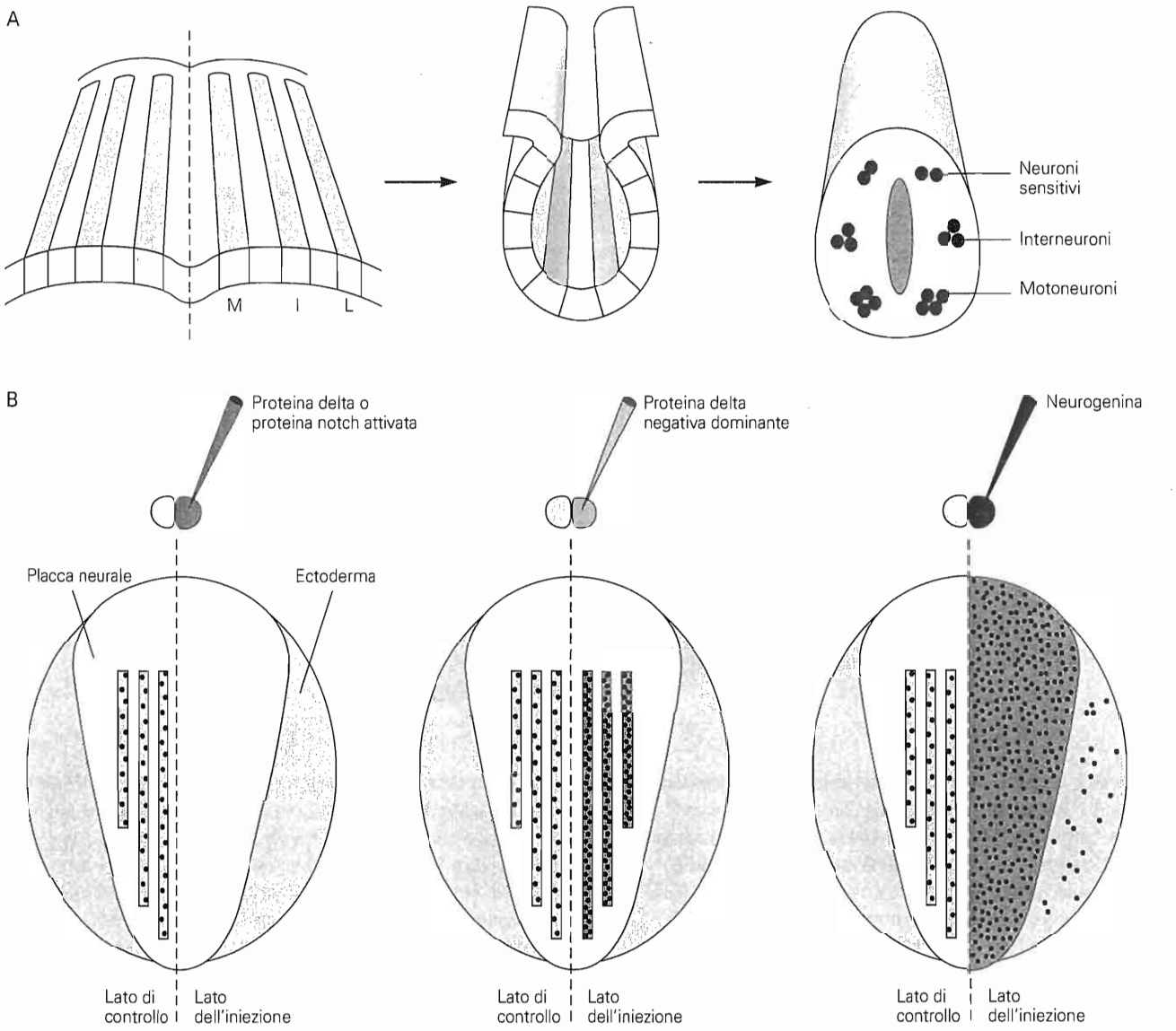


Figura 53.4 Il destino dei neuroni del sistema nervoso centrale dei vertebrati viene regolato da segnali notch. Neurogenesi primaria in *Xenopus* ed effetti della manipolazione del segnale notch sull'espressione di geni basici elica-giro-elica e sulla differenziazione neuronale.
A. Nella placca neurale si sviluppano tre strisce primarie parallele di cellule (L, laterale; I, intermedia; e M, mediale) che si differenziano in neuroni primari. Nel tubo neurale le cellule di queste tre strisce diventano rispettivamente neuroni sensitivi, interneuroni e motoneuroni.
B. L'attivazione del segnale notch, mediante iniezione di proteina delta o di una forma costitutivamente attiva di notch, inibisce la differenziazione neuronale a livello di queste tre strisce. L'inibizione del segnale notch, mediante l'iniezione di una forma negativa dominante di proteina delta, provoca un aumento del numero di neuroni generati in queste strisce. L'espressione di neurogenina (o di neuroD, che è un'altra proteina basica elica-giro-elica) induce un'ulteriore differenziazione neuronale. Questi altri neuroni si formano anche al di fuori delle tre strisce e nell'ectoderma non nervoso. (Modificata, da Chitnis e collaboratori, 1995 e Anderson e Jan, 1997.)

preneurale descritta in precedenza la scelta delle cellule che diventeranno neuroni può essere fatta in modo casuale, mediante un processo stocastico. Tuttavia, in altri casi un particolare prodotto della mitosi acquista regolarmente un destino particolare; per esempio, la cellula figlia disposta anteriormente potrebbe diventare un neurone mentre quella disposta posteriormente diventa una cellula gliale. In questi casi proteine come la numb potrebbero attivare la proteina notch in una delle due cellule figlie ed in questo modo potrebbero determinarne il destino. Perciò il programma di base della neurogenesi può sottostare a decisioni sulla linea cellulare che possono essere indeterminate o determinate, a seconda che l'esito della competizione notch-delta venga deciso in maniera stocastica o venga indirizzato da fattori regolatori come la proteina numb.

I meccanismi di base che controllano la neurogenesi nei vertebrati sono simili a quelli che operano in *Drosophila*. Le cellule nervose dei vertebrati esprimono sia proteine delta che proteine notch. Il ruolo di queste proteine nella determinazione del destino delle cellule nervose è stato studiato in modo più approfondito nella rana *Xenopus laevis*. Nelle prime fasi dello sviluppo del sistema nervoso di *Xenopus* i neuroni primari (quelli che si differenziano per primi) vengono generati all'interno di tre strisce longitudinali di cellule. Le cellule della striscia

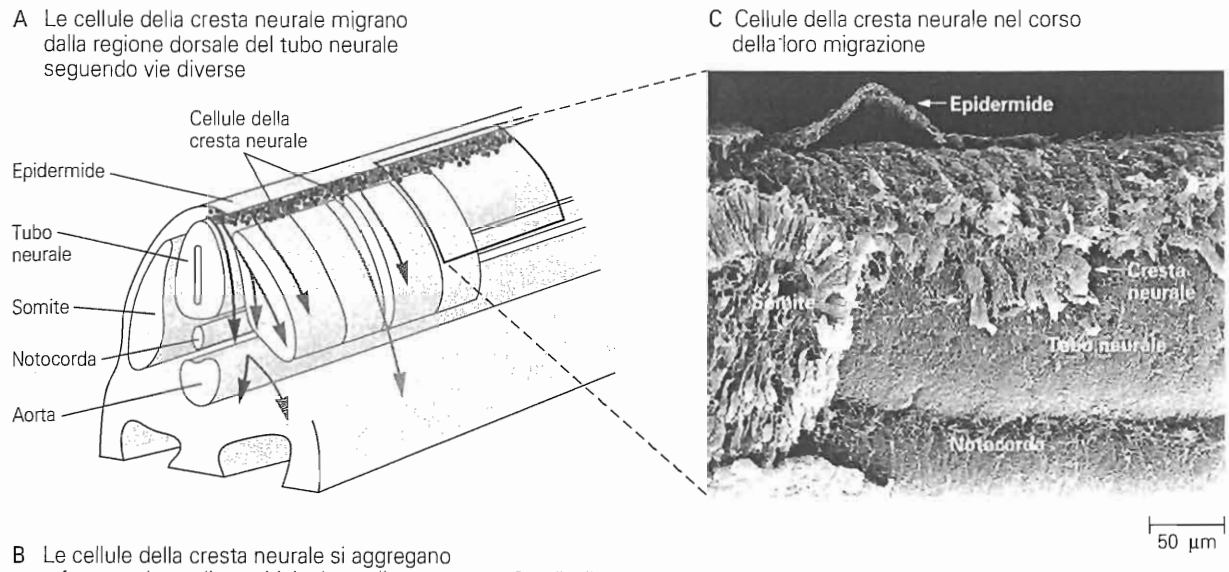


Figura 53.5 Principali vie di migrazione delle cellule della cresta neurale nell'embrione di Pollo. Nello schema è riprodotta una sezione trasversa passante per la parte intermedia del tronco.
A. Le cellule della cresta neurale che seguono una via migratoria superficiale, appena al di sotto dell'ectoderma, formano le cellule pigmentate della cute. Quelle che seguono una via intermedia, attraverso i somiti, formano i gangli sensitivi e quelle che seguono una via più mediale formano i gangli simpatici e le cellule della midollare del surrene.
B. Posizioni dei melanociti, dei gangli simpatici e sensitivi e del surrene alla fine della migrazione delle cellule della cresta neurale.
C. Microfotografia al microscopio a scansione nella quale sono visibili alcune cellule della cresta neurale in fase di migrazione dalla superficie dorsale del tubo neurale di un embrione di Pollo. (Per concessione di K. Tosney.)

mediale diventano motoneuroni, quelli della striscia intermedia diventano interneuroni e quelli della striscia laterale diventano neuroni sensitivi primari. Prima dell'inizio della differenziazione neuronale il gene *delta* viene espresso solo a livello di queste tre strisce, mentre il gene *notch* viene espresso sia nelle strisce che nelle regioni interposte fra le strisce (Figura 53.4).

Per analizzare il ruolo delle proteine delta e notch nella generazione dei neuroni si è proceduto ad indurre una iperespressione dei geni *delta* e *notch* in embrioni di *Xenopus*. L'espressione del gene *delta* o una versione attivata del gene *notch* inibiscono in misura marcata la generazione dei neuroni primari. Di converso, l'espressione di una forma troncata del gene *delta*, che si ritiene inibisca il segnale notch, genera ulteriori neuroni primari. Perciò, nei vertebrati, al pari di quanto accade nei moscerini, la neurogenesi viene regolata da interazioni notch-delta.

In tutti i casi in cui si verifica un'alterazione dell'espressione notch-delta i neuroni primari vengono generati solo all'interno delle tre strisce (v. Figura 53.4). Queste tre strisce possono perciò essere considerate equivalenti alle regioni preneurali dell'ectoderma di *Drosophila*. Perché nella placca neurale la neurogenesi avviene solo a livello di queste strisce? Le cellule della placca neurale contengono parecchie proteine basiche elica-giro-elica che sono strettamente correlate per la loro struttura alle proteine preneurali di *Drosophila* e promuovono la neurogenesi in modo simile. A titolo di esempio, esaminiamo il ruolo del gene *neurogenina*, che è un gene basico elica-giro-elica che nelle tre strisce preneurali viene espresso prima del gene *delta*. Se nella placca neurale di *Xenopus* il gene *neurogenina* viene iperespresso, si formano ulteriori neuroni. Inoltre, a differenza dei risultati che si ottengono con la semplice inibizione del segnale notch, i neuroni indotti dal gene *neurogenina* non si sviluppano solo a livello delle tre strisce della placca neurale (v. Figura 53.4). Perciò, l'interazione notch-delta controlla la neurogenesi solo nella regione che esprime geni basici elica-giro-elica. Ricerche sulle alterazioni della neurogenesi che si verificano in topi privi di geni basici elica-giro-elica hanno confermato che questi geni svolgono importanti ruoli nella promozione della differenziazione dei neuroni.

Il destino delle cellule neuronali e gliali è controllato da segnali locali

Nella maggior parte delle regioni del sistema nervoso le cellule precursori si sviluppano in cellule gliali e neuroni. Il numero delle cellule gliali è enormemente maggiore di quello dei neuroni. Come vengono generate le cellule gliali? Uno dei sistemi che, per le conoscenze che ne ab-

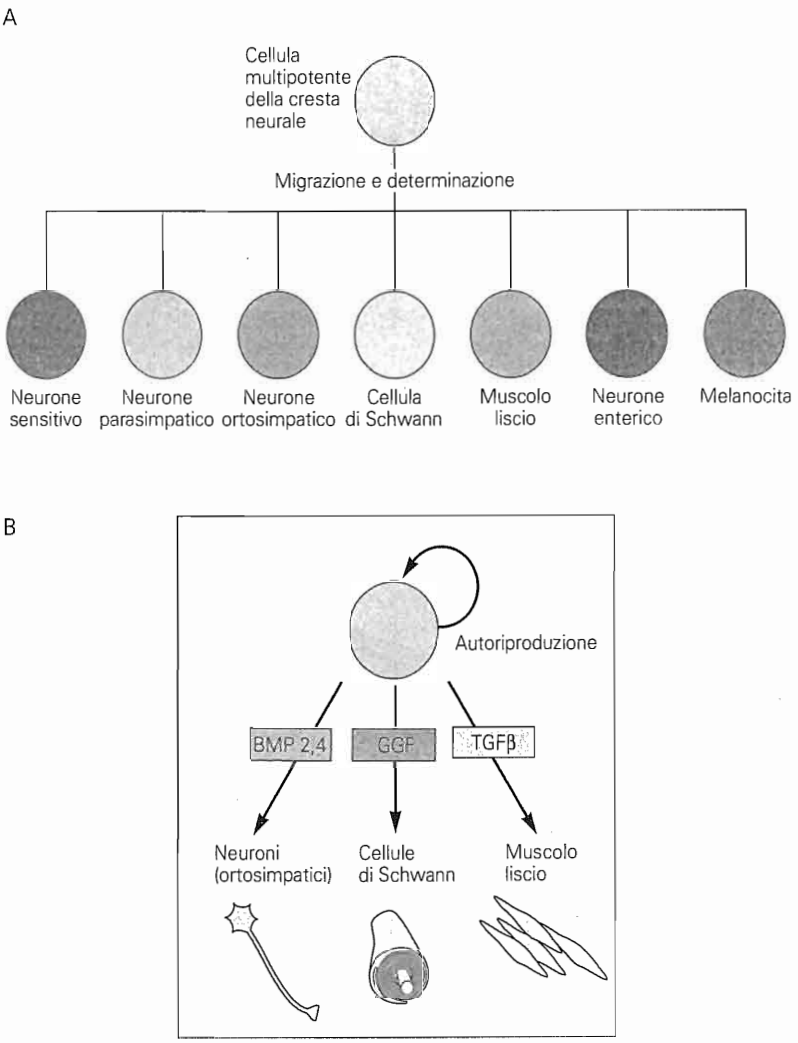


Figura 53.6 Tipi cellulari che si originano dalla cresta neurale.
A. Dalle cellule della cresta neurale si sviluppano diversi tipi di neuroni e di cellule gliali e altri tipi di cellule. (Modificata, da Anderson, 1989.)
B. Il destino di alcune cellule della cresta neurale viene controllato da particolari fattori di accrescimento. Le proteine morfogenetiche dell'osso 2 e 4 (BMP2, 4) promuovono la differenziazione dei neuroni simpatici, il GGF inibisce la neurogenesi e promuove la differenziazione di cellule di Schwann e il TGFβ promuove la differenziazione di cellule muscolari lisce. (Modificata, da Shah e collaboratori, 1996.)

biamo, si presta meglio allo studio dei processi che determinano il destino dei neuroni e delle cellule gliali è la *cresta neurale*, che è costituita da una popolazione di cellule dotate di proprietà migratorie che emergono dalla regione dorsale del tubo neurale e si disperdono rapidamente nei diversi tessuti, seguendo percorsi diversi (Figura 53.5). Grazie alla considerevole capacità migratoria delle cellule della cresta neurale e alla disponibilità di metodi di coltura di queste cellule che permettono di coltivare cellule dello stesso clone è stato possibile analizzare in maniera dettagliata il ruolo dei segnali presenti nell'ambiente in cui le cellule si trovano nel controllo del destino dei neuroni e delle cellule gliali.

Un primo progresso nell'analisi dei meccanismi di controllo della differenziazione delle cellule della cresta neurale è stato conseguito, alla fine degli anni intorno al 1960, da Le Douarin e collaboratori. Le Douarin si rese conto che le differenze nella condensazione della cromatina all'interno dei nuclei delle cellule di Pollo e di Quaglia potevano essere utilizzate come marcanti permanenti della linea cellulare per seguire il destino di cellule della cresta neurale di Quaglia trapiantate nel Pollo. Le Douarin osservò che cellule della cresta neurale provenienti dalla stessa posizione del tubo neurale davano origine a tipi cellulari diversi, compresi neuroni, cellule di Schwann e melanociti (Figura 53.6A). Inoltre, cellule della cresta neurale trapiantate a livelli rostrocaudali diversi del tubo neurale generavano spesso tipi cellulari caratteristici del livello in cui erano state trapiantate piuttosto che cellule caratteristiche del livello dal quale era stato ottenuto il trapianto. Queste osservazioni hanno portato ad ipotizzare che i diversi ambienti che le cellule della cresta neurale incontrano nel corso della loro migrazione nei tessuti periferici, e i segnali diversi prodotti in questi ambienti, abbiano un ruolo fondamentale nel controllo del destino di queste cellule.

La differenziazione delle cellule della cresta neurale in neuroni e cellule gliali è diretta da fattori secreti dalle cellule

Quali sono i fattori ambientali che controllano il destino delle cellule della cresta neurale? Questo problema è stato studiato in modo dettagliato per quanto concerne quel gruppo di cellule della cresta neurale che migrano in direzione ventrale e formano i gangli del sistema nervoso autonomo. Una classe di segnali che tendono a trasformare queste cellule in neuroni è costituita dalle *proteine morfogenetiche dell'osso* (BMP) che, in uno stadio prece-

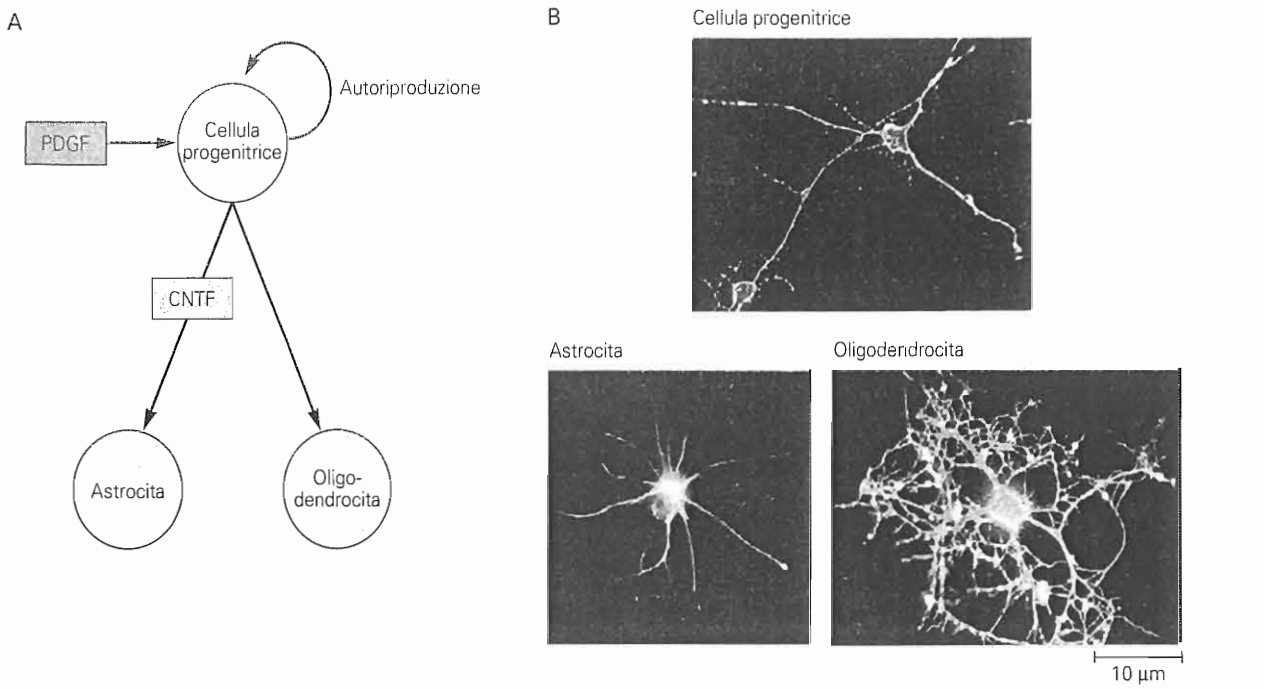


Figura 53.7 Nel nervo ottico del Ratto la diversificazione delle cellule gliali viene controllata da fattori di accrescimento.
A. Il PDGF secreto dagli astrociti assicura il mantenimento della capacità proliferativa delle cellule progenitrici degli oligodendrociti. Dopo la nascita, queste cellule progenitrici cominciano a perdere la loro sensibilità al PDGF, anche se questo fattore è ancora presente nell'ambiente locale e le cellule cominciano a differenziarsi in oligodendrociti. Successivamente gli astrociti cominciano a secernere il CNTF, che contribuisce a promuovere la differenziazione delle cellule progenitrici in astrociti. (Modificata, da Lillien e Raff, 1990.)
B. Microfotografie di cellule progenitrici in coltura, di astrociti marcati con anticorpi contro la proteina acida glio-fibrillare e di oligodendrociti marcati con anticorpi contro il galatto-cerebroside. (Da Raff e collaboratori, 1990.)

dente dello sviluppo, inducono la differenziazione delle cellule della cresta neurale in fase premigratoria in tubo neurale dorsale (v. Figura 53.6B). L'induzione dei neuroni del sistema nervoso autonomo ad opera di segnali BMP richiede anche l'espressione di una proteina basica elica-giro-elica detta mash-1. Perciò, sia per la generazione di neuroni del sistema nervoso periferico che di quella di neuroni del sistema nervoso centrale occorrono fattori di trascrizione di proteine basiche elica-giro-elica.

Per quali ragioni non tutte le cellule della cresta neurale diventano neuroni? Ciò dipende dal fatto che l'esecuzione del programma neurogenico descritto in precedenza può essere regolato da altri fattori locali presenti nell'ambiente in cui si sviluppano i neuroni. Per esempio, la formazione dei neuroni da cellule della cresta neurale viene regolata con un meccanismo di controllo negativo dal fattore di accrescimento gliale (*glial growth factor* o GGF), che è membro di una famiglia di proteine della superficie delle cellule nervose che viene codificato dal gene *neuroregulina*. Il GGF viene espresso sulla superficie dei neuroni del sistema nervoso autonomo quando si differenziano per la prima volta ed agisce sulle cellule vicine della cresta neurale impedendone la neurogenesi ed indirizzandole lungo una via di differenziazione in cellule gliali. Pertanto l'espressione del GGF da parte di neuroni appena differenziati costituisce un segnale a feedback che fa sì che vi sia, a livello di ogni ganglio, un equilibrio appropriato fra cellule di Schwann e neuroni.

Anche la differenziazione delle cellule gliali del sistema nervoso centrale è controllata da fattori diffusibili

Anche la generazione delle cellule gliali del sistema nervoso centrale viene controllata da fattori di origine cellulare. Nel sistema nervoso centrale vi sono due tipi principali di cellule gliali: gli astrociti e gli oligodendrociti. Il programma di differenziazione degli oligodendrociti è controllato dal fattore di accrescimento derivato dalle piastrine (*platelet-derived growth factor* o PDGF). Quando manca il PDGF, le cellule progenitrici degli oligodendrociti non si moltiplicano più e il loro differenziamento si arresta. In presenza di PDGF le cellule progenitrici degli oligodendrociti continuano a proliferare per un periodo prolungato e, di conseguenza, aumenta il numero degli oligodendrociti che si formano (Figura 53.7). Al contrario, la differenziazione delle cellule progenitrici in astrociti è promossa dal fattore neurotrofico ciliare (*ciliary neurotrophic factor* o CNTF). Perciò, anche nel sistema nervoso centrale la differenziazione delle cellule progenitrici in astrociti ed oligodendrociti viene controllata da fattori di accrescimento secreti dalle cellule. Il PDGF che controlla il destino degli oligodendrociti viene prodotto e secreto dagli astrociti. Queste interazioni fra i diversi sottotipi di cellule gliali dovrebbe far sì che venga generato un numero adeguato di cellule di ogni tipo.

Il destino dei neuroni della corteccia cerebrale dei mammiferi dipende dall'epoca in cui avviene la differenziazione cellulare

I principi basilari della differenziazione neuronale che sono stati definiti dalle ricerche sulle prime fasi della neurogenesi dei vertebrati sono validi anche per la differenziazione dei centri superiori del cervello dell'Uomo quale, per esempio, quelli della corteccia cerebrale? I neuroni della corteccia cerebrale vengono generati nella zona ventricolare, che è costituita da uno strato epiteliale di cellule progenitrici che rivestono i ventricoli laterali. Le cellule immature della zona ventricolare, una volta esaurito il loro ciclo di divisione cellulare, migrano al di fuori della loro sede di origine e formano la placca corticale, che alla fine diventerà la sostanza grigia della corteccia cerebrale. Per raggiungere la placca corticale i neuroni migrano lungo cellule gliali radiali, che sono un particolare gruppo di cellule gliali che conservano contatti sia con la superficie ventricolare che con quella piale (Figura 53.8).

All'interno della placca corticale i neuroni sono organizzati in strati ben definiti. La posizione finale di un neurone corticale, e perciò la sua posizione finale a livello di uno strato, è correlata con precisione con la sua data di nascita. (L'espressione *data di nascita* viene usata per indicare il momento in cui una cellula precursore esaurisce il proprio ciclo di divisione cellulare e dà origine ad un neurone postmitotico.) Le cellule che migrano dalla zona ventricolare ed escono dal ciclo di divisione cellulare nelle prime fasi dello sviluppo della corteccia diventano neuroni che vanno a posizionarsi negli strati corticali più profondi, mentre le cellule che lasciano la zona ventricolare e fuoriescono dal ciclo di divisione cellulare in fasi progressivamente più tardive migrano a distanze maggiori, superano i neuroni che si sono differenziati per primi e formano gli strati più superficiali della corteccia (Figura 53.8A). Perciò, l'organizzazione della corteccia in strati viene conseguita attraverso una sequenza di differenziazioni neuronali che procede dalle cellule situate più profondamente, che si differenziano per prime, a quelle disposte più superficialmente, che si differenziano via via più tardivamente.

Quando viene acquisita l'identità dei diversi sottotipi di neuroni corticali di nuova generazione? Questo problema è stato affrontato in esperimenti nei quali cellule progenitrici provenienti dalla zona ventricolare di animali giovani venivano trapiantate in animali ospiti più vecchi. In condizioni normali, queste cellule migrano negli strati profondi, ma negli ospiti più vecchi le cellule trapiantate si mescolano con le cellule che stanno migrando verso gli strati superficiali. Il destino delle cellule trapiantate finisce col dipendere, sorprendentemente, dalla fase del ciclo cellulare in cui si trovano quando avviene il trapianto (v. Figura 53.8B). Le cellule progenitrici in fase S al tempo del trapianto acquisiscono il destino dei neuroni generati negli stadi più tardivi della neurogenesi corticale, vale a dire danno origine a neuroni che vanno a posizionarsi negli strati superficiali della corteccia. Al contrario, le cellule che hanno superato la fase S prima del trapianto seguono il loro normale destino di neuroni generati nelle prime fasi della neurogenesi corticale, vale a dire migrano nel V e VI strato. Perciò, le cellule progenitrici giovani rimangono sensibili ai segnali ambientali tempo-dipendenti che dirigono il loro destino, ma una volta entrati in fase postmitotica rimangono vincolate ad un destino specifico.

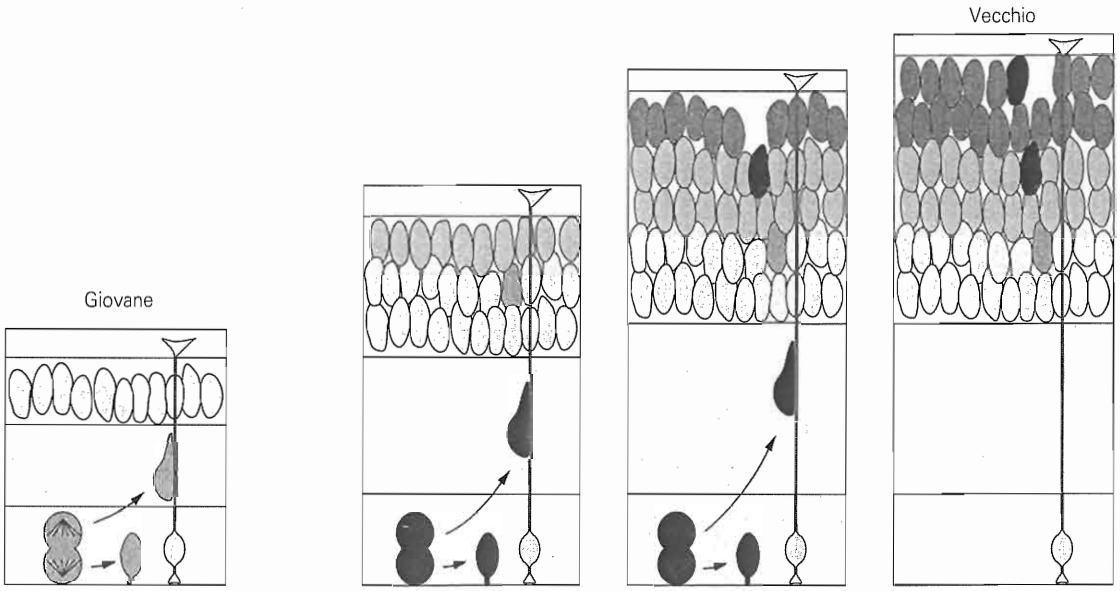
Al contrario, le cellule progenitrici presenti negli stadi più tardivi non sono in grado di acquisire il destino dei neuroni più giovani quando vengono trapiantate nella zona ventricolare di un ospite giovane. Di conseguenza, mano a mano che prosegue lo sviluppo, non solo cambiano i segnali che dirigono i neuroni verso particolari strati, ma cambia anche la capacità dei neuroni di rispondere a questi segnali.

In quale modo viene controllata la decisione di una cellula progenitrice di rimanere nel ciclo proliferativo o di differenziarsi in un neurone? Nelle prime fasi dello sviluppo le cellule progenitrici che danno origine ai neuroni della corteccia cerebrale dell'adulto proliferano rapidamente e danno origine ad altre cellule progenitrici ed in questo modo si verifica un'espansione della popolazione di cellule precursori di neuroni. Tuttavia, negli stadi successivi le cellule progenitrici modificano il loro programma di divisione cellulare e danno origine sia a neuroni che ad altre cellule progenitrici. In un stadio ulteriore dello sviluppo queste cellule generano solo neuroni.

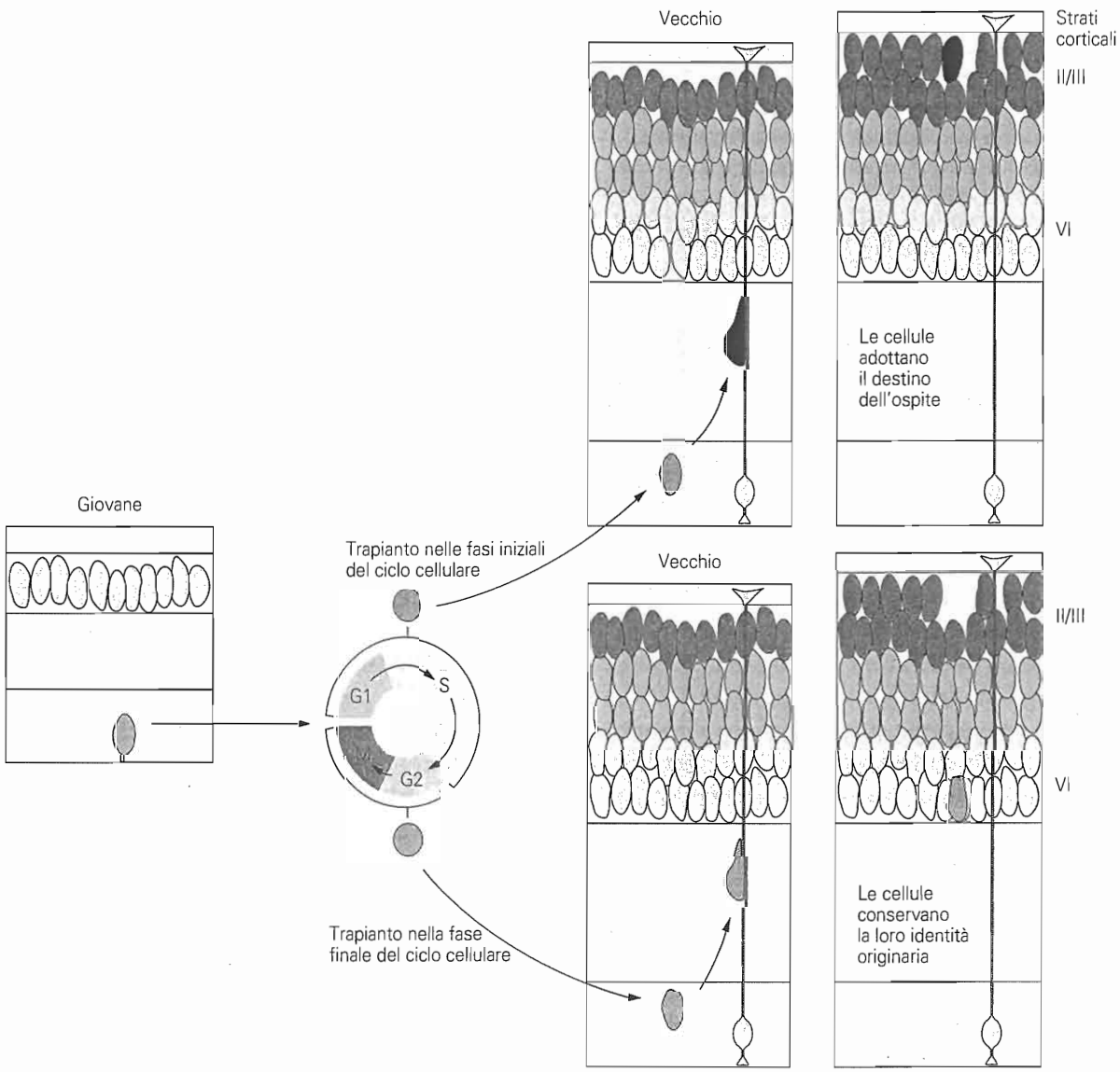
Monitorando in tempo reale e ad intervalli regolari la zona ventricolare, è stato osservato che le cellule progenitrici della corteccia cerebrale si dividono in maniera asimmetrica. L'orientamento del piano di scissione delle cellule progenitrici corticali, da cui dipende se la divisione delle cellule è simmetrica o asimmetrica, è correlato con il destino delle cellule. Le cellule che vanno incontro ad una sud-

Figura 53.8 (Pagina di fronte) Generazione e migrazione dei neuroni della corteccia cerebrale dei mammiferi. (Modificata, da Chen e collaboratori, 1997.)
A. I neuroni corticali vengono generati attraverso una sequenza di differenziazioni neuronali che procedono dalle cellule situate più profondamente a quelle disposte più superficialmente. I neuroni nati nella zona ventricolare nelle prime fasi dello sviluppo migrano negli strati più profondi della placca corticale. I neuroni generati negli stadi di sviluppo successivi migrano passando oltre i neuroni generati in precedenza e formano gli strati più superficiali della corteccia.
B. Nuova specificazione del destino laminare delle cellule progenitrici corticali. Il trapianto di cellule progenitrici da animali giovani ad ospiti vecchi modifica il destino dei neuroni corticali. Le cellule progenitrici della zona ventricolare destinate a diventare neuroni degli strati profondi possono andare incontro a destini diversi, quando vengono trapiantate nella zona ventricolare di cervelli ospiti più vecchi in una fase dello sviluppo in cui vengono generati i neuroni degli strati più superficiali. Le cellule progenitrici trapiantate nella fase iniziale S del loro ciclo cellulare danno origine a cellule figlie che migrano negli strati superficiali II e III, come i neuroni generati nell'ambiente dell'ospite. Al contrario, le cellule trapiantate alla fine della fase S o durante le fasi G2 o M del loro ciclo cellulare finale mantengono la loro identità laminare originaria e migrano negli strati più profondi (V e VI).

A Le cellule corticali ubbidiscono ad un programma di neurogenesi che si svolge attraverso una sequenza di differenziazioni neuronali che procedono dalle cellule situate più profondamente a quelle disposte più superficialmente



B Nuova specificazione del destino laminare delle cellule progenitrici corticali



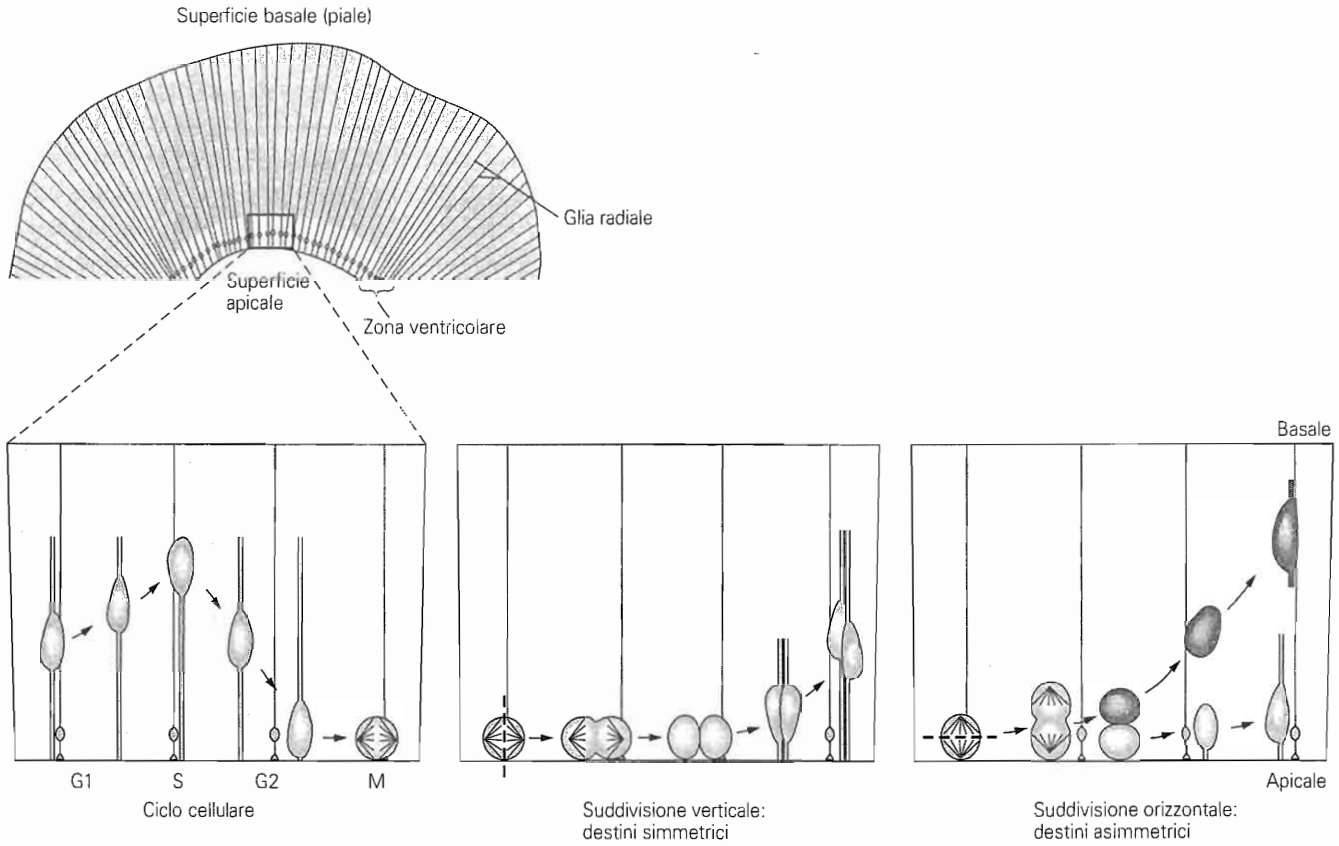


Figura 53.9 Il piano di divisione delle cellule progenitrici della zona ventricolare della corteccia cerebrale influenza il loro destino. I nuclei delle cellule progenitrici della zona ventricolare migrano durante il ciclo di divisione cellulare. Durante la fase G1 del ciclo cellulare, i nuclei si allontanano dalla superficie interna (apicale) della zona ventricolare. Durante la fase S i nuclei rimangono a livello del terzo esterno (basale) della zona ventricolare. Durante la fase G2 i nuclei migrano in direzione apicale e la mitosi avviene quando i nuclei raggiungono la superficie ventricolare.
La suddivisione verticale (perpendicolare alla superficie ventricolare) delle cellule progenitrici genera due cellule figlie simili che conservano le loro connessioni con la superficie apicale. Dopo la mitosi i nuclei di entrambe le cellule figlie rientrano nel ciclo riproduttivo.
La suddivisione orizzontale (parallela alla superficie ventricolare) produce una divisione asimmetrica a seguito della quale la cellula figlia che si trova in posizione apicale mantiene il contatto con la superficie apicale e la cellula figlia che si trova in posizione basale perde i contatti con questa zona. Quest'ultima cellula migra dalla zona ventricolare e diventa poi un neurone postmitotico. (Modificata, da Chen e McConnell, 1995.)

divisione verticale, cioè in un piano perpendicolare alla superficie ventricolare, si dividono in maniera simmetrica e generano due cellule figlie simili che rimangono nella zona ventricolare. Di conseguenza, queste cellule vanno incontro ad altri cicli proliferativi ed in questo modo contribuiscono ad espandere la popolazione di cellule progenitrici della zona ventricolare. Le cellule che vanno incontro ad una suddivisione orizzontale, cioè in un piano parallelo alla zona ventricolare, si dividono in maniera asimmetrica e generano due cellule figlie che hanno caratteristiche morfologiche e comportamenti migratori diversi. La cellula figlia basale perde la sua inserzione alla superficie ventricolare della corteccia e migra al di fuori della zona ventricolare e dà origine ad un giovane neurone. Invece, la cellula apicale rimane nella zona ventricolare e va incontro ad altri cicli di divisione cellulare (Figura 53.9). Pertanto la regolazione del piano di divisione delle cellule progenitrici può contribuire a determinare, a livello della corteccia cerebrale, l'epoca della neurogenesi.

Quali sostanze determinano i diversi destini delle cellule che vanno incontro a divisioni asimmetriche? Si ritiene che in *Drosophila* uno dei meccanismi che determina il destino delle cellule dopo una divisione asimmetrica sia costituito da una distribuzione diseguale della proteina numb alle cellule figlie durante la mitosi ed alla conseguente modulazione dell'attività notch. Perciò, appare affascinante l'osservazione che nella zona ventricolare del cervello anteriore dei vertebrati una proteina simile alla numb si distribuisce in modo asimmetrico quando le cellule progenitrici entrano in mitosi. Al contrario, l'espressione della proteina notch è più uniforme. Non è stato ancora chiarito il ruolo che le proteine numb e notch svolgono nelle cellule progenitrici corticali, ma queste osservazioni suggeriscono che i principi che stanno alla base della neurogenesi in *Drosophila* possono essere validi anche per la corteccia cerebrale.

Il fenotipo del neurotrasmettitore di ciascun neurone è controllato da segnali provenienti dalle cellule bersaglio

La differenziazione neuronale non si arresta quando la cellula abbandona il ciclo riproduttivo e migra verso la

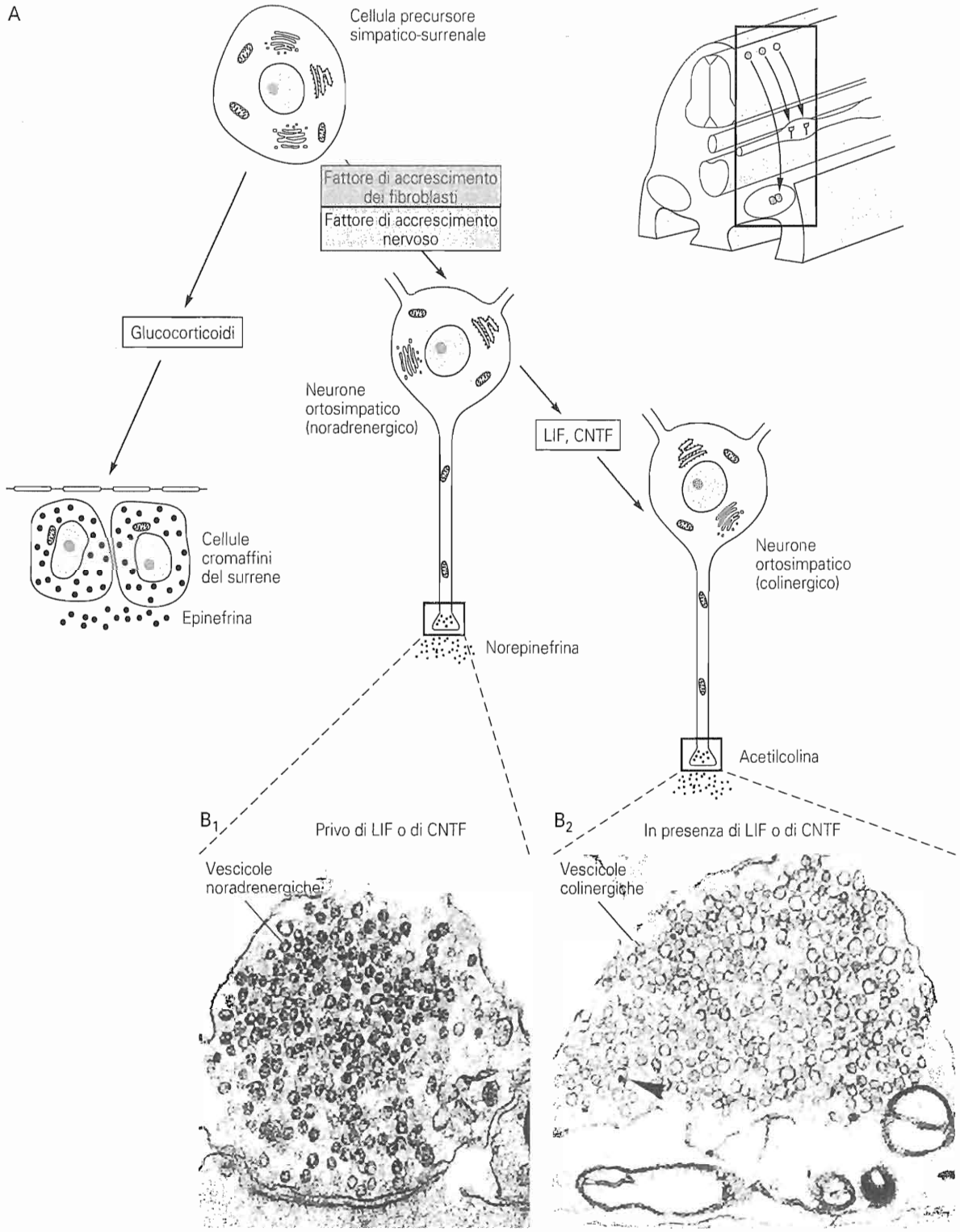


Figura 53.10 Differenziazione bersaglio-dipendente dei neuroni della linea cellulare simpatico-surrenale della cresta neurale.
A. Potenzialità di sviluppo di una cellula precursore indifferenziata della linea simpatico-surrenale. La differenziazione delle cellule cromaffini da cellule precursori della cresta neurale viene innescata dalla migrazione di queste cellule nella ghiandola surrenale, nella quale sono esposte ad elevati livelli di glucocorticoidi sintetizzati dalla corteccia surrenale. L'NGF induce le cellule precursori a differenziarsi in neuroni ortosimpatici, che possiedono vescicole sinaptiche elettron-dense del diametro di 50 nm e che sintetizzano come neurotrasmettitore noradrenalina. Se questi neuroni vengono mantenuti in coltura in un terreno contenente LIF o altre citochine correlate con questo fattore, essi si differenziano in neuroni colinergici, acquisendo la capacità di sintetizzare acetilcolina, e presentano vescicole chiare di piccole dimensioni (30-50 nm). (Modificata, da Doupe e collaboratori, 1985.)
B. Morfologia delle vescicole sinaptiche di neuroni ortosimpatici in coltura mantenuti in un terreno in cui sono assenti (1) o presenti (2) fattori quali il LIF o il CNTF che inducono una differenziazione dei neuroni in senso colinergico. Nei neuroni ortosimpatici tenuti in un terreno in cui mancano questi fattori viene mantenuta la differenziazione noradrenergica e le terminazioni nervose contengono vescicole sinaptiche con una parte centrale elettron-densa. I neuroni ortosimpatici tenuti in un terreno contenente citochine possiedono varicosità terminali che contengono quasi esclusivamente vescicole sinaptiche chiare. (Modificata, da Landis, 1980.)

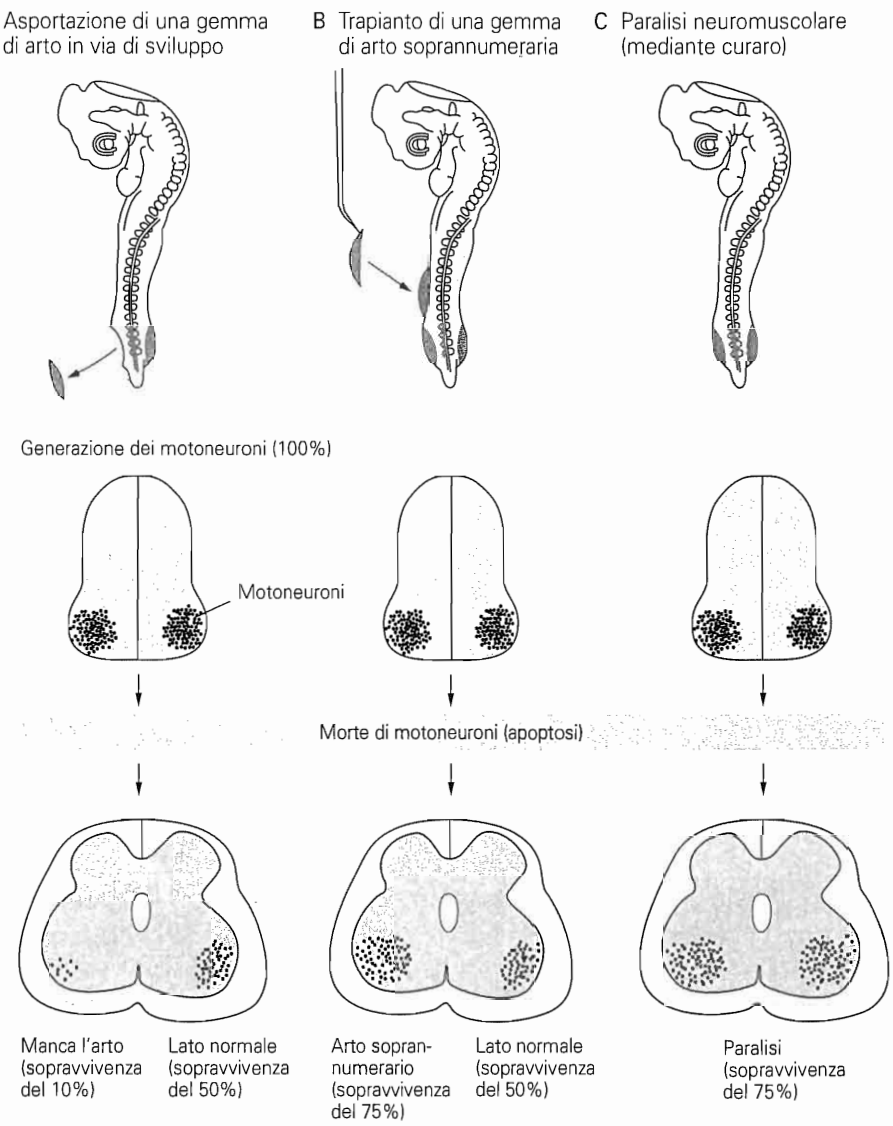


Figura 53.11 La sopravvivenza dei motoneuroni viene controllata dalle dimensioni e dall'attività dei muscoli bersaglio. (Modificata, da Purves, 1988.)
A. L'asportazione di un arto in via di sviluppo determina una cospicua diminuzione del numero dei motoneuroni. L'amputazione della gemma di un arto è stata eseguita in un embrione di Pollo di circa 2,5 giorni. Anche se il numero dei motoneuroni generati è normale, nelle fasi successive dello sviluppo dal lato del midollo spinale dell'arto mancante rimangono pochi motoneuroni, mentre il numero dei motoneuroni presenti nel lato contralaterale del midollo spinale è circa il 50% di quello originario.
B. L'aumento delle dimensioni dell'arto bersaglio provoca una riduzione del numero di neuroni che vanno naturalmente incontro a morte nel corso dello sviluppo. Il trapianto di una gemma di arto soprannumeraria in un embrione di Pollo prima del periodo in cui normalmente avviene la morte delle cellule provoca un aumento del numero di motoneuroni dal lato in cui è presente tessuto bersaglio aggiuntivo.
C. Il blocco dell'attività muscolare impedisce che abbia luogo la morte dei motoneuroni nel corso dello sviluppo. La trasmissione neuromuscolare veniva bloccata nelle prime fasi dello sviluppo mediante applicazione di curaro, che è un composto che blocca l'attivazione dei recettori per l'acetilcolina. Il blocco della trasmissione neuromuscolare con il curaro riduce il numero di motoneuroni del midollo spinale lombare che vanno incontro a morte.

sua posizione finale. Perché un neurone maturo possa entrare a far parte dei circuiti neuronali occorre che esso esprima molte altre proprietà specializzate, la più importante delle quali è un neurotrasmettitore chimico che gli permetta di trasmettere segnali ad altri neuroni.

I meccanismi che controllano il fenotipo del neurotrasmettitore sono stati studiati in maniera particolarmente dettagliata nei neuroni ortosimpatici. La maggior parte dei neuroni ortosimpatici utilizza come neurotrasmettitore primario la noradrenalina, solo alcuni neuroni, per esempio quelli che innervano le ghiandole sudoripare dei cuscinetti delle zampe, utilizzano invece acetilcolina. Questi neuroni, quando inizialmente innervano le ghiandole sudoripare della cute, esprimono noradrenalina, ma dopo che i loro assoni hanno stabilito contatti sinaptici con le ghiandole sudoripare cessano di sintetizzare noradrenalina e cominciano a sintetizzare acetilcolina.

Le cellule della ghiandola sudoripara bersaglio sono di fondamentale importanza per l'induzione delle proprietà colinergiche nei neuroni ortosimpatici. Quest'influenza è stata dimostrata trapiantando le ghiandole sudoripare da un cuscinetto della zampa di un ratto neonato in una sede cutanea che normalmente viene innervata da neuroni simpatici noradrenergici. I neuroni che vanno

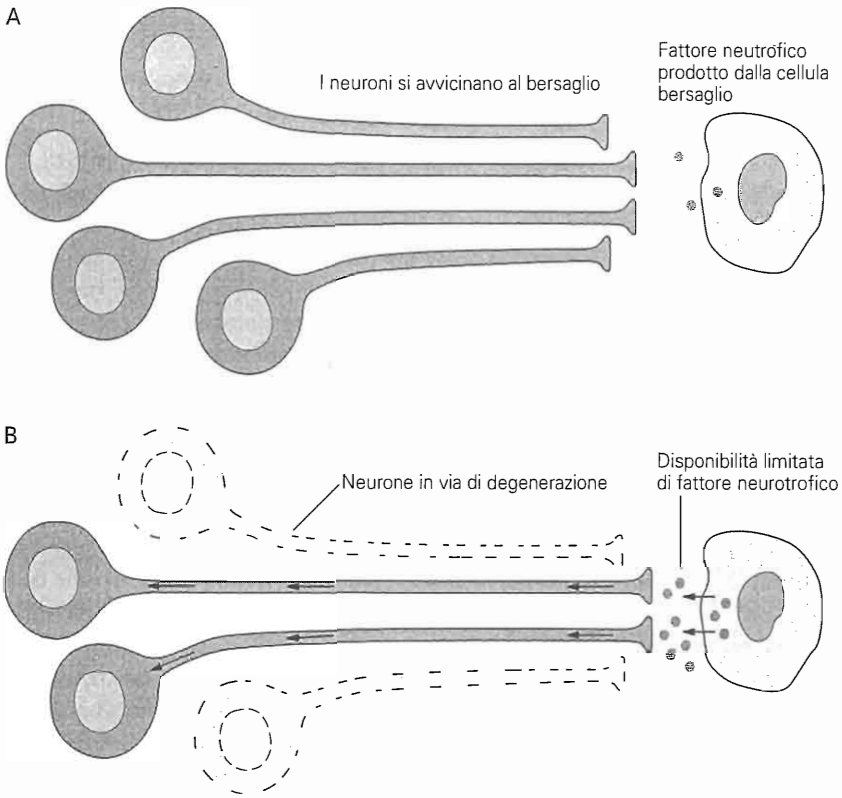


Figura 53.12 Ipotesi del fattore neurotrofico. (Modificata, da Reichardt e Fariñas, 1997.)
A. I neuroni emettono i loro assoni che si portano in vicinanza delle cellule bersaglio.
B. Le cellule bersaglio secernono quantità limitate di fattori neurotrofici. I fattori neurotrofici si legano a particolari recettori della superficie della membrana cellulare. I neuroni che non ricevono quantità adeguate di fattore neurotrofico vanno incontro a morte per un processo di apoptosi che provoca la frammentazione dei loro nuclei.

ad innervare queste ghiandole sudoripare ectopiche acquisiscono le proprietà di neuroni colinergici. Altre ricerche hanno dimostrato che i neuroni ortosimpatici modificano gradualmente le loro proprietà ed attraversano una fase durante la quale liberano sia noradrenalina che acetilcolina.

Il passaggio da un fenotipo noradrenergico ad un fenotipo colinergico può essere indotto in neuroni in coltura da parecchi fattori, e segnatamente da due componenti delle interleuchine di classe 6 delle citochine: il fattore inibente la leucemia (*leukemia inhibitory factor* o LIF) e il CNTF. I neuroni ortosimpatici esposti a questi due fattori vanno incontro ad una variazione coordinata delle loro proprietà cellulari. Per esempio, i fattori che promuovono la sintesi dell'acetilcolina provocano anche una variazione delle proprietà molecolari delle vescicole sinaptiche, che passano da una fase durante la quale sono di grandi dimensioni con una parte centrale elettron-densa, come si osserva tipicamente nei neuroni noradrenergici, ad un'altra fase durante la quale le vescicole sono chiare e di piccole dimensioni, tipiche cioè dei neuroni colinergci (Figura 53.10). *In vivo* le ghiandole sudoripare secernono un composto simile all'interleuchina 6 che induce la comparsa di proprietà colinergiche in neuroni che, in sua assenza, diventano o rimangono noradrenergici. Perciò molte, e forse tutte le proprietà dei neurotrasmettitori di questi neuroni sono probabilmente controllate da fattori provenienti dall'ambiente dei loro bersagli sinaptici. Tuttavia, è possibile che questo tipo di controllo non venga utilizzato ovunque, in quanto per molti neuroni cerebrali la scelta del neurotrasmettitore sembra far parte del loro programma neurogenico intrinseco.

Anche la sopravvivenza dei neuroni è regolata da segnali provenienti dalle cellule bersaglio

Abbiamo visto in precedenza che molte proprietà biochimiche di un neurone vengono imposte da segnali provenienti da cellule circostanti anche dopo che il neurone è uscito dal ciclo riproduttivo ed ha acquisito la capacità di sintetizzare il suo neurotrasmettitore caratteristico. Oltre alla identità, anche la sopravvivenza dei neuroni dipende da fattori liberati da cellule circostanti. Al pari di quanto avviene per il controllo del fenotipo del neurotrasmettitore, i fattori essenziali per la sopravvivenza dei neuroni sono forniti dai rispettivi bersagli.

La scoperta del ruolo fondamentale delle cellule bersaglio nella sopravvivenza dei neuroni prende origine dalle ricerche eseguite negli anni fra il 1920 e il 1930 da Samuel Detwiler e Viktor Hamburger; questi ricercatori dimostrarono che negli embrioni di anfibio il numero dei neuroni sensitivi dei gangli delle radici dorsali aumentava trapiantando la gemma di un altro arto nel territorio che funge da bersaglio fisiologico. Di converso, il numero dei neuroni si riduceva rimuovendo la struttura che funge da bersaglio fisiologico. A quel tempo si riteneva che le variazioni indotte dalla struttura bersaglio sul numero dei neuroni che si formano dipendesse da un'influenza esercitata da quest'ultima sui processi di proliferazione e di differenziazione dei neuroblasti sensitivi. Tuttavia, negli anni intorno al 1940 questa interpretazione venne messa in dubbio da Rita Levi-Montalcini sulla base della sua osservazione, del tutto inattesa, che la morte dei neuroni è un fenomeno che si verifica normalmente durante lo sviluppo embrionale. In esperi-

Scheda 53.1

La scoperta del fattore di accrescimento nervoso

Subito dopo la dimostrazione di Hamburger e Levi-Montalcini che i tessuti bersaglio hanno un ruolo fondamentale nella regolazione del numero dei neuroni che li innervano, un ex allievo di Hamburger, Elmer Bueker, intraprese una ricerca tesa a determinare se, nel Topo, tessuti tumorali trapiantati potessero fungere da bersagli periferici aggiuntivi in grado di assicurare la sopravvivenza dei neuroni sensitivi. Bueker osservò che il sarcoma murino determinava un intenso accrescimento di fibre sensitive all'interno della compagine tumorale e che i gangli delle radici dorsali posti in vicinanza del tessuto tumorale trapiantato erano significativamente più grandi dei gangli contralaterali corrispondenti.

Questa linea di ricerca fu ulteriormente sviluppata da Levi-Montalcini e Hamburger, che osservarono un considerevole aumento delle dimensioni dei gangli simpatici situati in prossimità del trapianto del sarcoma. Successive ricerche dimostrarono che gli effetti indotti dal sarcoma erano provocati da un fattore diffusibile. Levi-Montalcini eseguì una serie di ricerche *in vitro* di tipo quantitativo per misurare gli effetti del tessuto tumorale sulla sopravvivenza e sull'accrescimento degli assoni dei gangli sensitivi e simpatici e, insieme a Stanley Cohen, cominciò a purificare questo fattore diffusibile, al quale fu dato il nome di fattore di accrescimento nervoso (*nerve growth factor* o *NGF*).

Nel corso di queste ricerche Cohen e Levi-Montalcini fecero un esperimento biochimico che si rivelò di importanza cruciale. Cercando di escludere la possibilità che l'attività neurotrofica fosse dovuta al DNA o all'RNA, questi ricercatori, per degradare tutti gli acidi nucleici eventualmente presenti nei campioni parzialmente purificati del fattore di crescita, impiegarono casualmente un estratto grezzo di veleno di serpente come fonte di attività diesterasica. Essi osservarono invece che il veleno di serpente provocava di per sé un maggior grado di crescita degli assoni di quanto ne determinasse lo stesso NGF.

Successivamente, Cohen studiò la ghiandola sottomascellare del topo maschio che, nei mammiferi, è equivalente a quella che, nel serpente, secerne il veleno e dimostrò che essa era assai ricca di NGF. Questa feconda osservazione permise di avere a disposizione una fonte contenente grandi quantità di NGF utilizzabili per la sua purificazione e la determinazione della sua struttura. Ricerche successive hanno dimostrato che questa proteina è un complesso costituito da tre subunità ed ha un peso molecolare di 130.000. Il componente attivo è la subunità β, costituita da 118 aminoacidi, che in soluzione esiste sotto forma di omodimero.

menti di fondamentale importanza Rita Levi-Montalcini e Viktor Hamburger dimostrarono che l'asportazione di un arto da un embrione di Pollo produceva la morte del numero eccedente di neuroni che avrebbero dovuto innervare l'arto asportato.

Una morte di neuroni si verifica anche durante lo sviluppo del sistema nervoso centrale. Hamburger dimostrò che durante lo sviluppo embrionale circa la metà dei motoneuroni generati a livello della colonna motoria laterale sono destinati a morire. Inoltre, in esperimenti simili a quelli condotti sui gangli sensitivi, Hamburger dimostrò che il numero dei motoneuroni che andava incontro a morte aumentava quando veniva asportata la struttura bersaglio e si riduceva quando veniva trapiantato un altro arto (Figura 53.11). Pertanto la dimensione del muscolo bersaglio è di fondamentale importanza per la sopravvivenza dei motoneuroni spinali. Sappiamo ora che il processo di iperproduzione di neuroni seguito dalla morte di una parte dei neuroni prodotti avviene in quasi tutte le regioni del sistema nervoso centrale e periferico.

Le scoperte di Hamburger e Levi-Montalcini hanno condotto all'*ipotesi del fattore neurotrofico*, secondo la quale le cellule bersaglio dei neuroni in via di sviluppo producono una limitata quantità di un fattore essenziale nutritivo o trofico che viene assunto dalle terminazioni nervose (Figura 53.12). Basandosi sulla convinzione della correttezza di questa ipotesi, Levi-Montalcini e Stanley Cohen riuscirono ad isolare il fattore di accrescimento nervoso (*nerve growth factor* o NGF), che è stato il primo fattore neurotrofico ad essere identificato, eseguendo ricerche di tipo quantitativo su neuroni sensitivi in coltura (Scheda 53.1). L'identificazione dell'NGF ha fornito la prima conferma diretta dell'ipotesi neurotrofica.

Ricerche sullo sviluppo dei motoneuroni spinali hanno dimostrato che la sopravvivenza dei motoneuroni dipende dallo stato di attività del muscolo. Il blocco della trasmissione neuromuscolare mediante sostanze come il curaro produce un cospicuo aumento del numero di motoneuroni che sopravvivono (Figura 53.11). Al contrario, la stimolazione diretta del muscolo aumenta il numero di motoneuroni che vanno incontro a morte.

A sua volta, il livello di attività di una cellula bersaglio o del neurone potrebbe influenzare la sopravvivenza del neurone in parecchi modi. L'attività della cellula bersaglio potrebbe inibire la produzione del fattore neurotrofico. Poiché si ritiene che in condizioni normali la disponibilità del fattore neurotrofico sia limitata, una riduzione della sua disponibilità dovrebbe determinare la morte di un maggior numero di neuroni. Tuttavia, perché i neuroni rispondano in maniera appropriata ai fattori neurotrofici è necessaria anche la loro attività elettrica. Perciò, l'attività elettrica potrebbe regolare sia la produzione di fattori neurotrofici che la capacità di risposta a queste sostanze e determinare in tal modo il grado con cui l'entità di una popolazione di neuroni viene impiegata per controllare la sua consistenza numerica.

Tabella 53.1 Elenco incompleto di fattori neurotrofici

Classe delle neurotrofine
Fattore di accrescimento nervoso
Fattore neurotrofico di origine cerebrale
Neurotrofina 3
Neurotrofina 4/5
Classe dell'interleuchina 6
Fattore neurotrofico ciliare
Fattore inibente la leucemia
Cardiotrofina
Classe del fattore di accrescimento trasformante β
Fattore di accrescimento trasformante β 3
Proteine morfogenetiche dell'osso
Fattore neurotrofico di origine gliale
Neurturina
Persefina
Artemina
Classe del fattore di accrescimento dei fibroblasti
Fattore di accrescimento degli epatociti

Le cellule bersaglio secernono diversi fattori neurotrofici

La scoperta dell'NGF è stata una pietra miliare nello studio dei fattori di accrescimento e ha indirizzato la ricerca verso la scoperta di altri fattori neurotrofici. Sappiamo ora che l'NGF è solo un membro di un folto gruppo di fattori secreti dalle cellule che hanno la proprietà di promuovere la sopravvivenza dei neuroni (Tabella 53.1). La classe dei fattori trofici studiata in modo più approfondito è quella delle *neurotrofine*. Nei mammiferi sono state isolate quattro neurotrofine principali: l'NGF, il fattore neurotrofico di origine cerebrale (*brain-derived neurotrophic factor* o BDNF), la neurotrofina 3 (NT3) e la neurotrofina 4/5 (NT4,5) (Figura 53.13A). Le neurotrofine sono correlate, dal punto di vista strutturale, con l'NGF e tutti i membri di questa famiglia hanno una relazione remota con i membri della famiglia del fattore di accrescimento trasformante β (*transforming growth factor β* o TGFβ).

Le neurotrofine interagiscono con due classi principali di recettori. I principali recettori di trasduzione del segnale sono costituiti da una famiglia di tre tirosin-chinasi intrinseche alla membrana cellulare denominate trkA, trkB e trkC, ciascuna delle quali esiste sotto forma di dimero (v. Figura 53.13A). L'NGF interagisce selettivamente con il trkA, mentre il fattore neurotrofico di origine cerebrale e la neurotrofina 4/5 interagisco principalmente con il trkB. La neurotrofina 3 attiva il trkC e, in misura minore, il trkB. Al pari di quanto accade negli altri recettori del tipo della tirosin-chinasi, l'attivazione dei recettori trk dipende dalla loro dimerizzazione, che è un processo che inizia con il legame della neurotrofina. La fosforilazione del dominio citoplasmatico dei recettori trk recluta specifiche molecole che fungono da segnale all'interno del neurone (Figura 53.14), delle quali molte vengono usate da altri recettori del tipo della tirosin-chinasi.

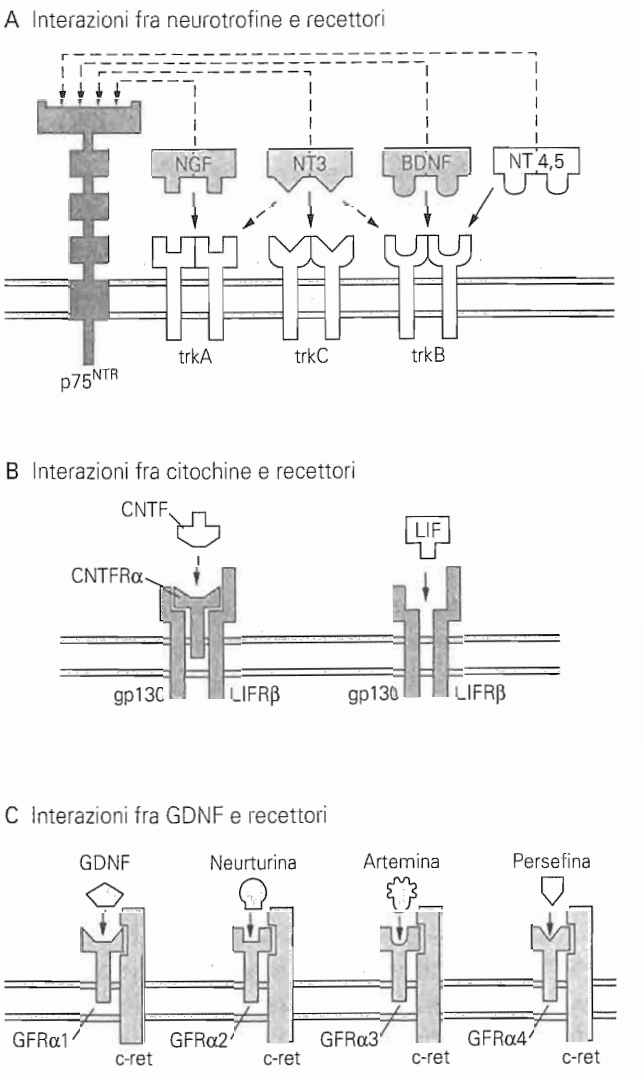


Figura 53.13 Fattori neurotrofici e loro recettori.
A. Le neurotrofine interagiscono con recettori formati da tirosin-chinasi della classe trk. La figura illustra le interazioni di ciascun membro della famiglia delle neurotrofine con le proteine trk. Le interazioni forti sono indicate con frecce continue e le interazioni più deboli con frecce tratteggiate. Inoltre, tutte le neurotrofine possono legarsi con il recettore a bassa affinità $p75^{NTR}$. Abbreviazioni: NGF = fattore di accrescimento nervoso; NT = neurotrofina; BDNF = fattore neurotrofico di origine cerebrale. (Modificata, da Reichardt e Fariñas, 1997.)
B. Due citochine fra di loro correlate, il CNTF e il LIF, trasducono i segnali attraverso due subunità recettoriali comuni, gp130 e recettore-β per il LIF. Inoltre, l'attività del CNTF dipende dal legame ad una subunità ancorata ai lipidi del recettore-α per il CNTF.
C. Le proteine TGFβ, e cioè il fattore neurotrofico di origine gliale (GDNF), la neurturina, la artemina e la persefina, trasducono i segnali attraverso una subunità recettoriale comune, la c-ret. Ciascun ligando sembra legarsi ad una differente subunità ancorata ai lipidi del recettore. (Modificata, da Rosenthal, 1999.)

Le neurotrofine si legano anche ad un recettore denominato $p75^{NTR}$ (v. Figura 53.13). A differenza di quanto avviene con i recettori trk, ogni neurotrofina si lega al recettore $p75^{NTR}$ con affinità simile. Si ritiene che il recettore $p75^{NTR}$ svolga parecchie funzioni. In primo luogo, por-

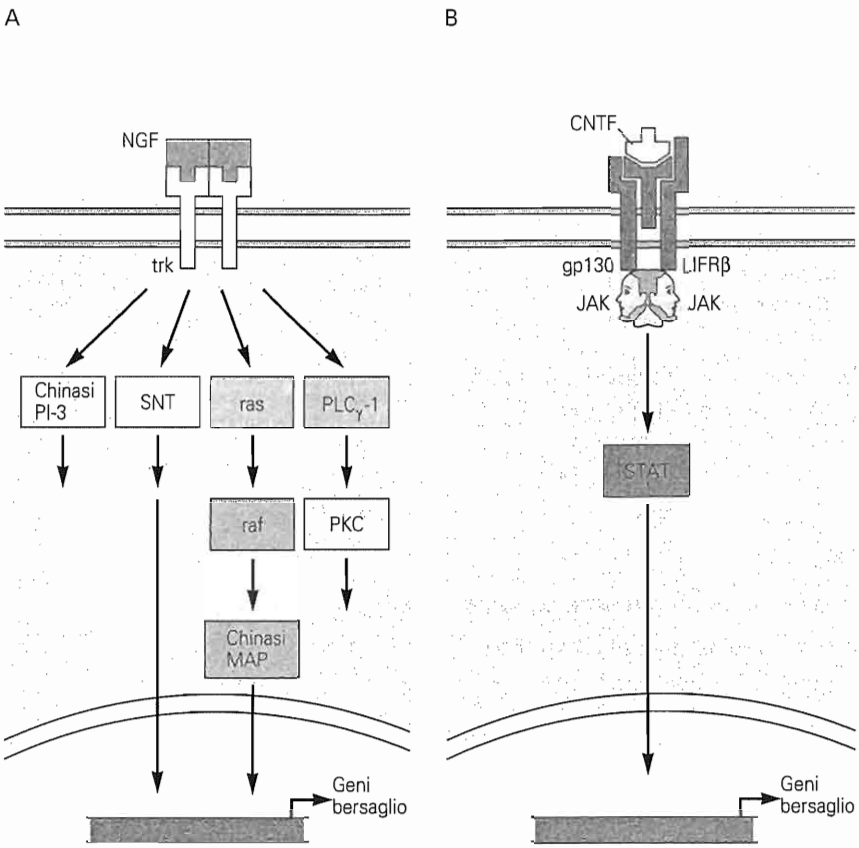


Figura 53.14 Le neurotrofine e le citochine esercitano la loro azione neurotrofica promuovendo la dimerizzazione dei recettori e l'attivazione di proteine ad attività tirosin-chinasica.
A. Dopo che si è stabilito il legame fra NGF e recettore, la dimerizzazione e la fosforilazione del recettore (trk) determina l'attivazione della tirosin-chinasi e l'associazione a proteine citoplasmatiche recettrici, quali la fostatidilinositolo-3 chinasi (chinasi PI-3) e la fosfolipasi Cγ (PLC$_\gamma$-1). Queste proteine attivano poi parecchie altre proteine, inclusa la ras. L'attivazione dei recettori trk induce anche la fosforilazione della SNT, che è una proteina la cui fosforilazione è associata con la differenziazione neuronale, e determina l'attivazione della via ras/raf/chinasi MAP.
B. Dopo la loro attivazione ad opera delle citochine, il complesso formato dal CNTF o dal recettore-β del LIF (LIFRβ) attiva le tirosin-chinasi proteiche JAK citoplasmatiche, che fosforilano molti substrati, inclusi i fattori di trascrizione STAT. (Modificata, da Reichardt e Fariñas, 1997.)

ge l'NGF al recettore trkA. In secondo luogo, trasmette i segnali intracellulari direttamente attraverso l'attivazione di vie di trasduzione che dipendono da segnali attivati da lipidi di membrana. Paradossalmente, l'attivazione del recettore p75^{NTR} in cellule prive di recettori trk promuove la morte dei neuroni, piuttosto che inibirla.

Oltre alle neurotrofine, altre classi di proteine che promuovono la sopravvivenza dei neuroni comprendono membri della famiglia del TGFβ, le citochine correlate con l'interleuchina 6, i fattori di accrescimento dei fibroblasti e la proteina sonic hedgehog. Perciò, le proteine secrete dalle cellule che sono implicate nell'organizzazione del sistema nervoso nelle prime fasi del suo sviluppo sono attive anche nelle fasi successive per il controllo della sopravvivenza dei neuroni.

L'eliminazione di fattori neurotrofici e dei loro recettori provoca la morte delle cellule

Quali sono le prove sperimentali che documentano che i fattori trofici svolgono funzioni essenziali per la sopravvivenza dei neuroni? Le ricerche pionieristiche condotte negli anni intorno al 1960 dalla Levi-Montalcini, utilizzando anticorpi per l'NGF, hanno dimostrato per la prima volta che i neuroni simpatici e sensitivi hanno bisogno per la loro sopravvivenza di fattori neurotrofici. Più recentemente, l'analisi di ceppi di topi portatori di mutazioni dei geni che codificano fattori neurotrofici ed i loro recettori ha fornito numerose prove genetiche che i neuroni sensitivi e simpatici hanno bisogno dell'apporto trofico di neurotrofine secrete dai loro bersagli.

Per esempio, i gangli simpatici sono praticamente assenti nei topi portatori di mutazioni dei geni *NGF* e *trkA* e ciò conferma i risultati delle precedenti ricerche della Levi-Montalcini. È interessante rilevare che una deplezione parziale di questi neuroni si verifica in topi che sono privi di una copia del gene *NGF* e ciò suffraga l'ipotesi che le neurotrofine sono di norma disponibili in quantità limitate. Inoltre, topi privi del gene *NT3* presentano una considerevole riduzione del numero di neuroni simpatici. Perciò, sia l'NGF che l'NT3 sono necessari per la sopravvivenza dei neuroni simpatici. Ricerche su base genetica hanno dimostrato che anche la sopravvivenza dei neuroni sensitivi dipende dalle neurotrofine.

Le neurotrofine svolgono un ruolo equivalente nella sopravvivenza dei neuroni del sistema nervoso centrale? In questo caso il quadro è più complesso. La sopravvivenza dei neuroni centrali sembra dipendere dalle azioni di parecchi fattori neurotrofici. La sopravvivenza *in vitro* dei motoneuroni può essere promossa dalle neurotrofine NT3 e BDNF. Nonostante ciò, il numero di motoneuroni presenti in topi mutanti privi di queste neurotrofine o dei loro recettori è normale e ciò suggerisce che altri fattori neurotrofici contribuiscono in condizioni normali alla sopravvivenza dei motoneuroni. Fra i candidati a svolgere questo ruolo bisogna includere alcune proteine TGFβ, quali il fattore neurotrofico di origine gliale, le proteine simili all'interleuchina 6, come la cardiotrofina-1, ed i fattori di accrescimento degli epatociti, che vengono tutti

I diversi sottotipi neuronali dipendono da fattori neurotrofici differenti

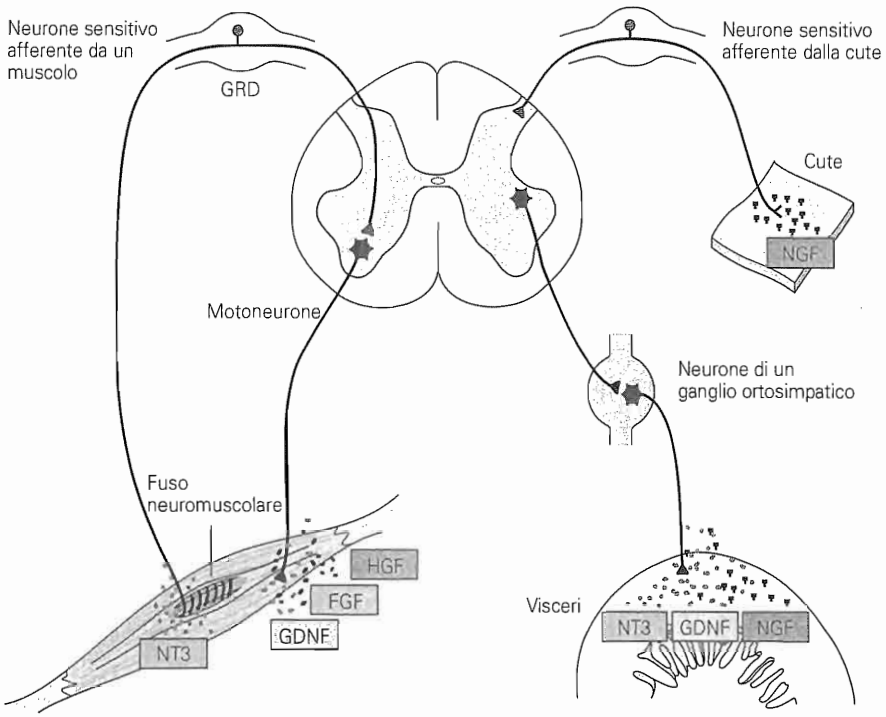


Figura 53.15 Differenze nella dipendenza di popolazioni di neuroni del sistema nervoso periferico e del sistema motorio da fattori neurotrofici. Lo schema è basato sui fenotipi di mutazioni di Topo nei quali fattori neurotrofici o i loro recettori sono stati inattivati mediante modificazioni genetiche mirate. Abbreviazione: GRD = ganglio di una radice dorsale. (Modificata, da Reichardt e Fariñas, 1997.)

espressi dai muscoli e dalle cellule gliali periferiche. In effetti, nei topi privi del fattore neurotrofico di origine gliale viene perso il 20-30% dei motoneuroni. Nella Figura 53.15 sono stati riportati alcuni dei numerosi fattori neurotrofici dei quali è nota la capacità di promuovere la sopravvivenza dei motoneuroni e dei neuroni periferici.

Anche se la disponibilità di fattori neurotrofici da parte delle cellule bersaglio è il meccanismo principale che assicura la sopravvivenza dei neuroni, è probabile che in alcuni casi il fenomeno della morte neuronale obbedisca a regole diverse. Perciò alcune proteine implicate nella morte dei neuroni, quali la p75 e la Fas, potrebbero essere attivate da segnali indipendenti dalle cellule bersaglio.

Nei neuroni la privazione di fattori neurotrofici attiva un programma di morte cellulare

Si pensava inizialmente che i fattori neurotrofici promuovessero la sopravvivenza delle cellule nervose stimolando positivamente il loro metabolismo, da cui il nome con cui sono stati indicati. Invece, è noto ora che questi fattori agiscono prevalentemente sopprimendo una via biochimica latente presente in tutte le cellule dell'organismo. Questa via biochimica è in effetti un programma di suicidio. Questo programma, una volta attivato, finisce con il portare a morte le cellule mediante *apoptosi*, che è un processo che presenta quattro caratteristiche particolari: riduzione delle dimensioni della cellula, condensazione della cromatina, frammentazione della cellula e fagocitosi dei residui cellulari. Le morti cellulari per apoptosi sono diverse da quelle per *necrosi*, che spesso sono prodotte da lesioni traumatiche acute e comportano in modo caratteristico la lisi rapida delle membrane cellulari senza l'attivazione del programma endogeno di morte cellulare.

Le prime prove sperimentali che la mancanza di fattori neurotrofici porta a morte i neuroni liberando un programma biochimico attivo sono state ottenute da ricerche che analizzavano gli effetti dell'inibizione della sintesi proteica o di RNA sulla sopravvivenza di neuroni simpatici *in vitro*. Questi neuroni sopravvivono se viene loro assicurata una presenza continua di NGF, ma muoiono se l'NGF viene escluso dal terreno di coltura. Inaspettatamente, la morte dei neuroni non ha luogo se, quando l'NGF viene omesso dal terreno di coltura, viene anche inibita la sintesi proteica e di RNA. Il blocco della sintesi proteica accentua anche la sopravvivenza dei neuroni *in vivo*. Questi risultati suggeriscono che le neurofisine sopprimano un programma endogeno di morte cellulare.

Molti aspetti di fondamentale importanza delle componenti biochimiche del programma endogeno di morte cellulare sono emersi da studi genetici condotti nel nematode *Caenorhabditis elegans*. Nel corso del normale sviluppo di *C. elegans* viene generato un numero prestabilito e fisso di cellule. Circa il 15% di queste cellule, la maggior parte dei quali sono neuroni, va incontro a morte programmata. Questa osservazione ha permesso di mettere a punto degli esperimenti per poter identificare i geni che bloccano la morte delle cellule o aumentano il numero delle cellule che vanno a morte. Finora sono stati scoperti circa una dozzina di geni della morte cellulare (*cell death genes o ced*) che controllano l'apoptosi in *C. elegans* (Figura 53.16). Due di questi geni, *ced3* e *ced4*, sono essenziali per la morte cellulare; quando manca uno di

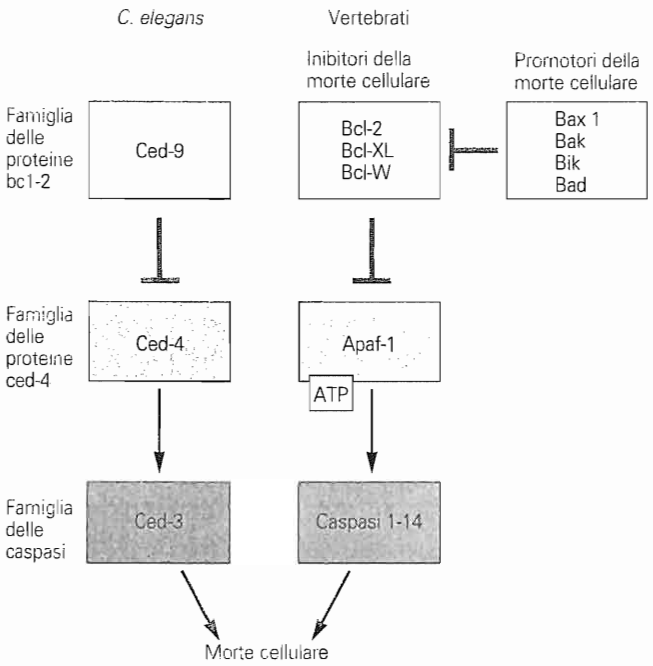


Figura 53.16 Via genetica per la morte cellulare nei nematodi e nei vertebrati. Nel nematode *C. elegans* la proteina ced-9 agisce a monte della proteina ced-4, che è responsabile dell'attivazione della proteina ced-3, e ne inibisce l'attività. L'attivazione della proteina ced-3 induce la scissione di substrati proteici e provoca la morte delle cellule. Nei vertebrati sono stati identificati numerosi omologhi della proteina ced-9 che sono membri della famiglia delle proteine Bcl-2. Alcune di queste proteine, come la stessa Bcl-2, inibiscono la morte delle cellule, mentre altre la promuovono, antagonizzando l'azione della sottoclasse Bcl-2 delle proteine che prevengono la morte cellulare. Le proteine Bcl-2 agiscono a monte della proteina Apaf-1 (che è una proteina dei vertebrati omologa della proteina ced-4) e delle caspasi (che sono proteine dei vertebrati omologhe della proteina ced-3).

essi tutte le cellule destinate ad andare incontro a morte sopravvivono. Il terzo gene, *ced9*, è attivo nelle cellule che, in condizioni normali, sopravvivono; esso antagonizza l'attività dei geni *ced3* e *ced4* e protegge le cellule dall'apoptosi (v. Figura 53.16). Perciò, quando manca l'attività del gene *ced9*, il numero delle cellule che vanno incontro a morte è molto maggiore, anche se la loro morte dipende sempre dall'attività dei geni *ced3* e *ced4*.

L'esistenza di una via di morte cellulare in un nematode ha qualche connessione con la morte cellulare che si verifica nel corso dello sviluppo del sistema nervoso dei vertebrati? Sappiamo ora che la via di morte cellulare dei nematodi si è conservata in maniera quasi completa nei vertebrati e sta alla base della morte per apoptosi dei neuroni, se non addirittura di tutte le cellule, che sono programmate a morire nel corso dello sviluppo. La scoperta di questa sorprendente conservazione è stata fatta inizialmente clonando il gene *ced9*. Questo gene codifica una proteina che è correlata sia strutturalmente che funzionalmente con membri della famiglia Bcl-2 di proteine dei vertebrati (v. Figura 53.16), delle quali era già noto il ruolo di protezione dei linfociti e di altre cellule dalla morte per apoptosi. Le proteine simili alla Bc1-2 funzionano come dimeri. Altri membri di questa famiglia si legano alla Bcl-2 e ne inibiscono la funzione e quindi promuovono la morte delle cellule. Subito dopo questa scoperta è avvenuta l'identificazione a livello molecolare di altri geni della morte cellulare. Il gene *ced3* di *C. elegans* codifica una proteina strettamente correlata con un membro della famiglia delle cistein-proteasi dei vertebrati, dette caspasi, che sono state implicate nella morte delle cellule per apoptosi (Figura 53.16). Infine, il gene *ced4* di *C. elegans* codifica una proteina che è correlata dal punto di vista strutturale con un'altra proteina dei vertebrati, il fattore-1 attivante l'apoptosi (*apoptosis activating factor*-1 o Apaf-1).

Le caspasi sono enzimi che staccano residui di aspartato a livello del carbossi-terminale delle proteine substrato. La famiglia delle caspasi dei vertebrati è costituita da più di una dozzina di membri, che possono essere suddivisi in tre sottogruppi in base ai risultati dell'analisi delle loro sequenze. I singoli sottotipi di neuroni esprimono membri diversi della famiglia delle caspasi. Nonostante ciò, vi sono osservazioni sperimentali che documentano che l'attività delle caspasi ha un ruolo fondamentale nel programma di morte cellulare di tutti i neuroni. Per esempio, proteine virali che agiscono da inibitori delle caspasi, e segnatamente le proteine CrmA e p35, sono in grado di opporsi al programma di morte dei neuroni sensitivi e simpatici innescato dalla degenerazione di fattori trofici.

Come interagiscono queste proteine nella regolazione della morte cellulare? Le caspasi (la proteina ced-3 in *C. elegans*) svolgono la funzione di "esecutori" della morte cellulare. Le proteine Apaf-1 e ced-4 possiedono un'attività idrolitica ATP-dipendente che si ritiene promuova la scissione dei precursori inattivi e l'attivazione delle proteine caspasi/ced-3 (Figura 53.17). Perciò, se le proteine Apaf-1 e ced-4 sono assenti, la scissione delle caspasi e di ced-3 non avviene e la cellula sopravvive. Le proteine simili alla Bcl-2 (ced-9 in *C. elegans*) impediscono l'attività delle caspasi e della proteina ced-3 interagendo direttamente con le proteine Apaf-1 e ced-4 per inibire la scissione dei loro precursori (Figura 53.17). Quest'attività che promuove la sopravvivenza è mediata in parte dall'inibizione dell'attività ATPasica delle proteine Apaf-1 e ced-4. Le caspasi scindono numerosi substrati proteici, dei quali molti sono essenziali per la vitalità delle cellule.

Quale legame biochimico vi è fra il segnale dei fattori neurotrofici e l'attivazione delle caspasi? Si ritiene che il legame dei fattori neurotrofici ai recettori tirosin-chinasici induca la fosforilazione di substrati proteici che promuovono le attività delle proteine simili alla Bcl-2 o inibiscono l'attività delle caspasi (Figura 53.18). La via delle caspasi, e quindi anche il programma di morte cellulare, viene attivata da molti altre alterazioni cellulari, quali una lesione del DNA e l'anossia. Inoltre, alcuni casi di morte per apoptosi possono avvenire senza il coinvolgimento delle proteine correlate con Bcl-2 e Apaf-1, ma anche in questi casi le caspasi possono esse-

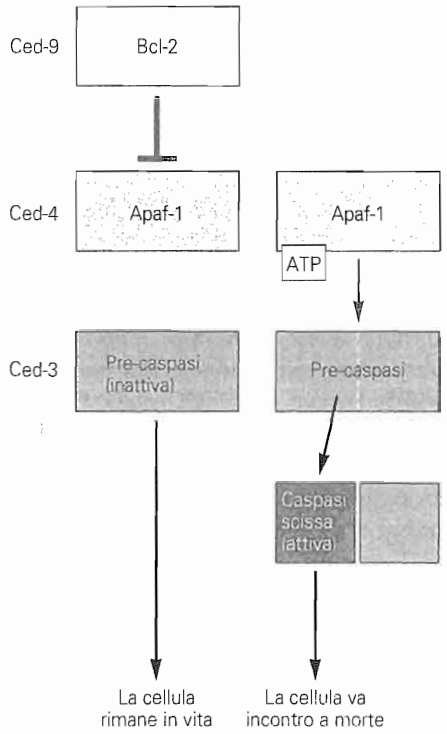


Figura 53.17 Le caspasi vengono prodotte come precursori inattivi. La scissione dei precursori delle caspasi provoca il distacco di un pre-dominio e la successiva formazione di una proteina ad attività proteolitica. Si ritiene che la proteina Apaf-1 interagisca con i precursori delle caspasi attraverso un dominio di reclutamento delle caspasi o dominio effettore della morte cellulare. Le proteine correlate con la Bcl-2 inibiscono l'attivazione delle caspasi legandosi direttamente alla proteina Apaf-1 e in questo modo impediscono a questa proteina di innescare la scissione delle pre-caspasi.

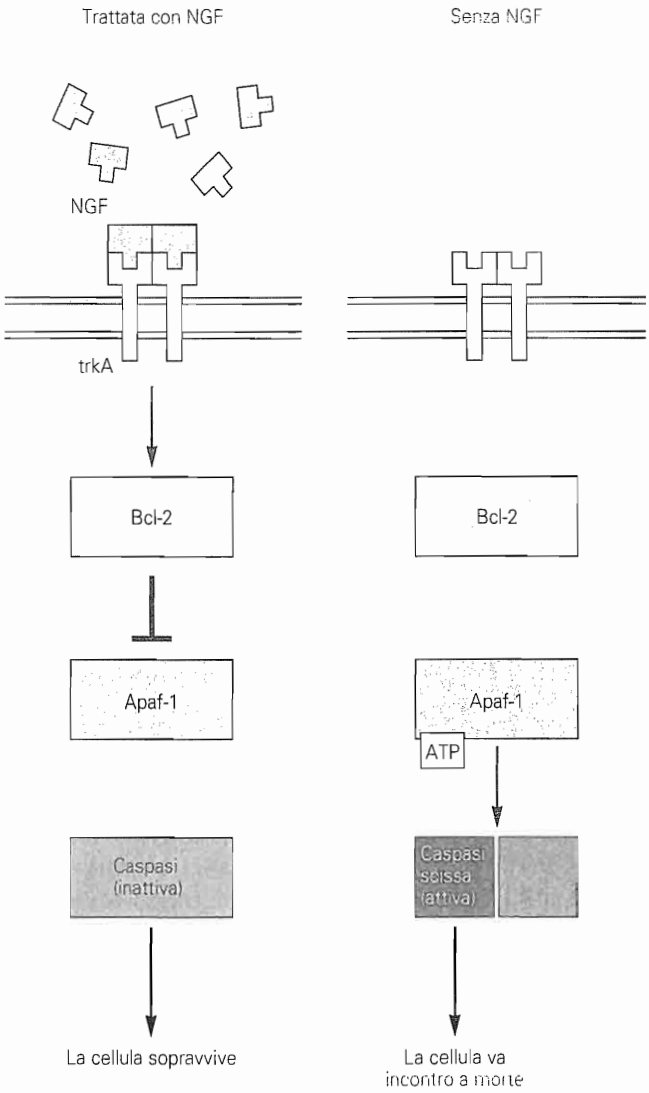


Figura 53.18 La privazione di fattori neurotrofici innesca l'attivazione delle caspasi e la morte delle cellule per apoptosi. In presenza di NGF, segnali mediati dai recettori trk attiverebbero la proteina Bcl-2, che inibisce l'attività della proteina Apaf-1 e quindi blocca la scissione dei precursori delle caspasi. L'assenza di NGF consente la scissione delle pre-caspasi e causa la morte cellulare. Molti altri stimoli possono innescare l'apoptosi attivando le caspasi. Fra questi stimoli vi sono segnali mediati da recettori della classe $p75^{NTR}$/fattore di necrosi dei tumori e le lesioni del DNA. Si ritiene che ogni stimolo attivi una via biochimica diversa che agisce su un membro di una grande famiglia di caspasi. In molti casi l'attivazione di una particolare caspasi determina la scissione proteolitica di altre caspasi bersaglio e in questo modo viene avviata una cascata di attivazione di caspasi che alla fine determina anche la proteolisi di proteine diverse dalle caspasi che sono essenziali per la vitalità delle cellule.

re ancora utilizzate come esecutori della morte cellulare per apoptosi. Poiché molti processi patologici neurodegenerativi provocano la morte delle cellule per apoptosi, sono oggi in corso molte ricerche farmacologiche tese a trovare una strada in grado di inibire l'attività delle caspasi.

Una visione d'insieme

Il piano di sviluppo embrionale del sistema nervoso comporta una iperproduzione di neuroni e di cellule gliali e la morte programmata delle cellule superflue. Dall'inizio alla fine di questo processo di sviluppo la direzione fondamentale verso la quale deve andare il sistema nervoso viene fornita da segnali intercellulari. Dopo molti anni in cui si è utilizzato un approccio descrittivo, nell'ultimo decennio sono stati ottenute le prime risposte a livello molecolare a due fondamentali interrogativi concernenti la neurogenesi: (1) quali sono i meccanismi attraverso i quali le cellule acquisiscono l'identità di neuroni e di cellule gliali e (2) in che modo alcuni neuroni ed alcune cellule gliali giovani sopravvivono a spese di altre cellule.

Ulteriori contributi alla conoscenza di questi meccanismi che operano nel corso della neurogenesi sono stati ottenuti da ricerche di natura genetica condotte su due specie di invertebrati: il moscerino della frutta *Drosophila* ed il nematode *C. elegans*. Queste ricerche hanno dimostrato, ancora una volta, la inaspettata conservazione, nel corso della filogenesi, dei dispositivi molecolari responsabili dello sviluppo animale. Per di più, sono state acquisite le prime conoscenze sui fattori trofici che promuovono lo sviluppo e la sopravvivenza delle cellule nervose dei vertebrati. Inoltre, si è cominciato a applicare i metodi per lo studio dei meccanismi di segnalazione dei fattori neurotrofici e della biochimica dei meccanismi

di morte cellulare alle ricerche sul trattamento di malattie neurodegenerative quali il morbo di Alzheimer e la sclerosi laterale amiotrofica (malattia di Lou Gehrig).

Thomas M. Jessell
Joshua R. Sanes

LETTURE SCELTE

Anderson DJ. 1997. Cellular and molecular biology of neural crest cell lineage determination. Trends Genet 13:276–280.

Doe CQ. 1996. Asymmetric cell division and neurogenesis. Curr Opin Genet Dev 6:562–566.

Francis NJ, Landis SC. 1999. Cellular and molecular determinants of sympathetic neuron development. Ann Rev Neurosci 22:541–566.

Guo M, Jan LY, Jan YN. 1996. Control of daughter cell fates during asymmetric division: interaction of numb and notch. Neuron 17:27–41.

Hatten ME. 1999. Central nervous system neuronal migration. Ann Rev Neurosci 22:261–294.

Henderson CE. 1996. Programmed cell death in the developing nervous system. Neuron 17:579–585.

Le Douarin NM. 1998. Cell line segregation during peripheral nervous system ontogeny. Science 231:1515–1522.

Oppenheim RW. 1981. Neuronal cell death and some related regressive phenomena during neurogenesis: a selective historical review and progress report. In: WM Cowan (ed). *Studies in Developmental Neurobiology: Essays in Honor of Viktor Hamburger*, pp. 74–133. New York: Oxford Univ. Press.

Raff M. 1998. Cell suicide for beginners. Nature 396:119–122.

Simpson P. 1997. Notch signalling in development on equivalence groups and asymmetric developmental potential. Curr Opin Genet Dev 7:537–542.

BIBLIOGRAFIA

Agapite J, Steller H. 1997. Neuronal cell death. In WM Cowan, TM Jessell, SL Zipursky (eds). *Molecular and Cellular Approaches to Neuronal Development*, pp. 264–289. New York: Oxford Univ. Press.

Anderson DJ. 1989. The neural crest cell lineage problem: neuropoiesis? Neuron 3:1–12.

Anderson DJ, Jan YN. 1997. The determination of the neuronal phenotype. In: WM Cowan, TM Jessell, SL Zipursky. *Molecular and Cellular Approaches to Neural Development*, pp. 26–63. New York: Oxford Univ. Press.

Chenn A, Braisted JE, McConnell SK, O'Leary DDM. 1997. Development of the cerebral cortex: Mechanisms controlling cell fate, laminar and areal patterning, and axonal connectivity. In: WM Cowan, TM Jessell, SL Zipursky. *Molecular and Cellular Approaches to Neural Development*, pp. 440–473. New York: Oxford Univ. Press.

Chenn A, McConnell SK. 1995. Cleavage orientation and the asymmetric inheritance of notch1 immunoreactivity in mammalian neurogenesis. Cell 82:631–641.

Chitnis A, Henrique D, Lewis J, Ish-Horowicz D, Kintner C. 1995. Primary neurogenesis in *Xenopus* embryos regulated by a homologue of the *Drosophila* neurogenic gene delta. Nature 375:761–766.

Detwiler SR. 1936. *Neuroembryology: An Experimental Study*. New York: Macmillan.

Doupe AJ, Landis SC, Patterson PH. 1985. Environmental influences in the development of neural crest derivatives: glucocorticoids, growth factors, and chromaffin cell plasticity. J Neurosci 5:2119–2142.

Fariñas I, Jones KR, Backus C, Wang XY, Reichardt LF. 1994. Severe sensory and sympathetic deficits in mice lacking neurotrophin-3. Nature 369:658–661.

Fariñas I, Yoshida CK, Backus C, Reichardt LF. 1996. Lack of neurotrophin-3 results in death of spinal sensory neurons and premature differentiation of their precursors. Neuron 17:1065–1078

Frise E, Knoblich JA, Younger-Shepherd S, Jan LY, Jan YN. 1996. The *Drosophila* numb protein inhibits signaling of the notch receptor during cell-cell interaction in sensory organ lineage. Proc Natl Acad Sci U S A 93:1925–1932.

Furshpan EJ, Potter DD, Landis SC. 1982. On the transmitter repertoire of sympathetic neurons in culture. Harvey Lect 76:149–191.

Hamburger V. 1975. Cell death in the development of the lateral motor column of the chick embryo. J Comp Neurol 160:535–546.

Hamburger V, Levi-Montalcini R. 1949. Proliferation differentiation and degeneration in the spinal ganglia of the chick embryo under normal and experimental conditions. J Exp Zool 111:457–501.

Hengartner MO, Horvitz HR. 1994. *C. elegans* cell survival gene *ced-9* encodes a functional homolog of the mammalian proto-oncogene *bcl-2*. Cell 76:665–676.

Hengartner MO, Horvitz HR. 1994. Programmed cell death in *Caenorhabditis elegans*. Curr Opin Genet Dev 4:581–586.

Jones KR, Fariñas I, Backus C, Reichardt LF. 1994. Targeted disruption of the BDNF gene perturbs brain and sensory neuron development but not motor neuron development. Cell 76:989–999.

Knoblich JA. 1997. Mechanisms of asymmetric cell division during animal development. Curr Opin Cell Biol 9:833–841.

Kraut R, Chia W, Jan LY, Jan Y, Knoblich JA. 1996. Role of inscuteable in orienting asymmetric cell divisions in *Drosophila*. Nature 383:50–55.

Landis SC. 1980. Developmental changes in the neurotransmitter properties of dissociated sympathetic neurons: a cytochemical study of the effects of medium. Dev Biol 77:349–361.

Lillien LE, Raff MC. 1990. Differentiation signals in the CNS: Type-2 astrocyte development in vitro as a model system. Neuron 5:111–119.

Lu B, Jan LY, Jan YN. 1998. Asymmetric cell division: lessons from flies and worms. Curr Opin Genet Dev 8:392–399.

Ma Q, Kintner C, Anderson DJ. 1996. Identification of neurogenin, a vertebrate neuronal determination gene. Cell 87:43–52.

Patterson PH, Chun LLY. 1974. The influence of non-neuronal cells on catecholamine and acetylcholine synthesis and accumulation in cultures of dissociated sympathetic neurons. Proc Natl Acad Sci U S A 71:3607–3610.

Purves D. 1988. *Body and Brain: A Trophic Theory of Neural Connections*. Cambridge: Harvard Univ. Press.

Raff MD, Hart IK, Richardson WD, Lillien LE. 1990. An analysis of the cell-cell interactions that control the prolif-

eration and differentiation of a bipotential glial progenitor cell in culture. Cold Spring Hrb Symp Quant Biol 55:235–238.

Reichardt LF, Fariñas I. 1997. Neurotrophic factors and their receptors: roles in neuronal development and function. In WM Cowan, TM Jessell, SL Zipursky (eds). *Molecular and Cellular Approaches to Neuronal Development*, pp. 220–263. New York: Oxford Univ. Press.

Rhyu MS, Jan LY, Jan YN. 1994. Asymmetric distribution of numb protein during division of the sensory organ precursor cell confers distinct fates to daughter cells. Cell 76:477–491.

Rosenthal A. 1999. The GDNF protein family: Gene ablation studies reveal what they really do and how. Neuron 22:201–207.

Schotzinger RJ, Landis SC. 1988. Cholinergic phenotype developed by noradrenergic sympathetic neurons after innervation of a novel cholinergic target in vivo. Nature 335:637–639.

Shah NM, Groves AK, Anderson DJ. 1996. Alternative neural crest cell fates are instructively promoted by TGF beta superfamily members. Cell 85:331–343.

Shah NM, Marchionni MA, Isaacs I, Stroobant P, Anderson DJ. 1994. Glial growth factor restricts mammalian neural crest stem cells to a glial fate. Cell 77:349–360.

Spana EP, Doe CQ. 1996. Numb antagonizes notch signaling to specify sibling neuron cell fates. Neuron 17:21–26.

Vaux DL. 1997. Ced-4, the third horseman of apoptosis. Cell 90:389–390.

Zhong W, Jiang MM, Weinmaster G, Jan LY, Jan YN. 1997. Differential expression of mammalian numb, numb-like and notch1 suggests distinct roles during mouse cortical neurogenesis. Development 124:1887–1897.

Zou H, Henzel WJ, Lui X, Lutschg A, Wang X. 1997. Apaf-1, a human protein homologous to *C. elegans* ced-4 participates in cytochrome c-dependent activation of caspase-3. Cell 90:405–413.

54

La guida degli assoni ai loro bersagli

- **Gli assoni vengono guidati ai loro bersagli da specifici segnali molecolari**
- **Gli assoni raggiungono le loro destinazioni attraverso una serie di fasi distinte**
  - Gli assoni retinici reagiscono a segnali presenti nell'ambiente che attraversano per raggiungere i loro bersagli
  - Per raggiungere i muscoli gli assoni dei motoneuroni crescono decorrendo nei nervi periferici
  - L'ambiente circostante fornisce una complessa serie di comandi all'assone in via di accrescimento
- **Il cono di accrescimento è una formazione sensori-motoria che riconosce e risponde a segnali di guida**
- **I segnali che indicano la via da seguire agiscono in modi diversi**
  - Le integrine dei coni di accrescimento interagiscono con le laminine della matrice extracellulare
  - Anche le molecole che mediano l'adesione fra le cellule promuovono l'accrescimento dei neuriti
  - Le netrine sono fattori che esercitano un'attrazione di natura chimica
  - Le efrine e le semaforine guidano i coni di accrescimento fornendo loro segnali inibitori
  - Alcuni coni in via di accrescimento vengono attratti da fattori solubili mentre altri ne vengono respinti
- **Molecole di famiglie diverse interagiscono fra di loro nella guida degli assoni verso le loro destinazioni**
- **Una visione d'insieme**

Nei due capitoli precedenti abbiamo preso in esame i meccanismi molecolari che assicurano l'appropriata differenziazione del numero e dei tipi di cellule nervose del sistema nervoso in via di sviluppo nelle sedi e nei tempi più idonei. Tuttavia, questi meccanismi non sono in grado di fornire una spiegazione della specificità delle proprietà funzionali delle connessioni sinaptiche caratteristiche del sistema nervoso dell'adulto. Molti neuroni emettono assoni che si portano a grandi distanze, nella Giraffa fino ad alcuni metri, superando miliardi di bersagli sinaptici potenziali inadatti, prima di terminare nei loro giusti indirizzi e dopo aver riconosciuto i bersagli funzionali appropriati. Le relazioni topografiche dei neuroni di un circuito nervoso funzionante sono così complesse da richiedere un gruppo particolare di meccanismi in grado di farle sviluppare in modo efficiente.

Essenzialmente, questi meccanismi si basano sul riconoscimento di segnali presenti nell'ambiente da parte degli assoni in via di accrescimento. Le vie lungo le quali gli assoni si accrescono forniscono un gran numero di segnali molecolari diversi che guidano gli assoni ai loro bersagli e gli assoni possiedono recettori estremamente specifici in grado di riconoscere ed interpretare questi segnali. Per illustrare questo processo, dapprima prenderemo in esame i segnali molecolari presenti lungo una via ben nota, quella che mette in connessione la retina con il sistema nervoso centrale. Successivamente esamineremo in che modo gli assoni di questa via rispondono ai segnali di guida. Prenderemo in esame poi alcune delle classi principali di molecole che si ritiene medino le interazioni fra l'assone in via di accrescimento e l'ambiente che lo circonda. Infine, esamineremo in che modo famiglie di molecole che fungono da guida per gli assoni operino insieme per dirigere ogni assone verso il suo bersaglio.

Gli assoni vengono guidati ai loro bersagli da specifici segnali molecolari

Per buona parte del ventesimo secolo si è svolto un lungo dibattito fra i sostenitori di due ipotesi del tutto diverse sui meccanismi attraverso i quali gli assoni raggiungono i loro bersagli. L'ipotesi molecolare sui meccanismi con cui gli assoni vanno alla ricerca delle proprie vie di accrescimento venne formulata per la prima volta da J.N. Langley (che fu anche il primo studioso ad analizzare l'organizzazione topografica del sistema nervoso autono-

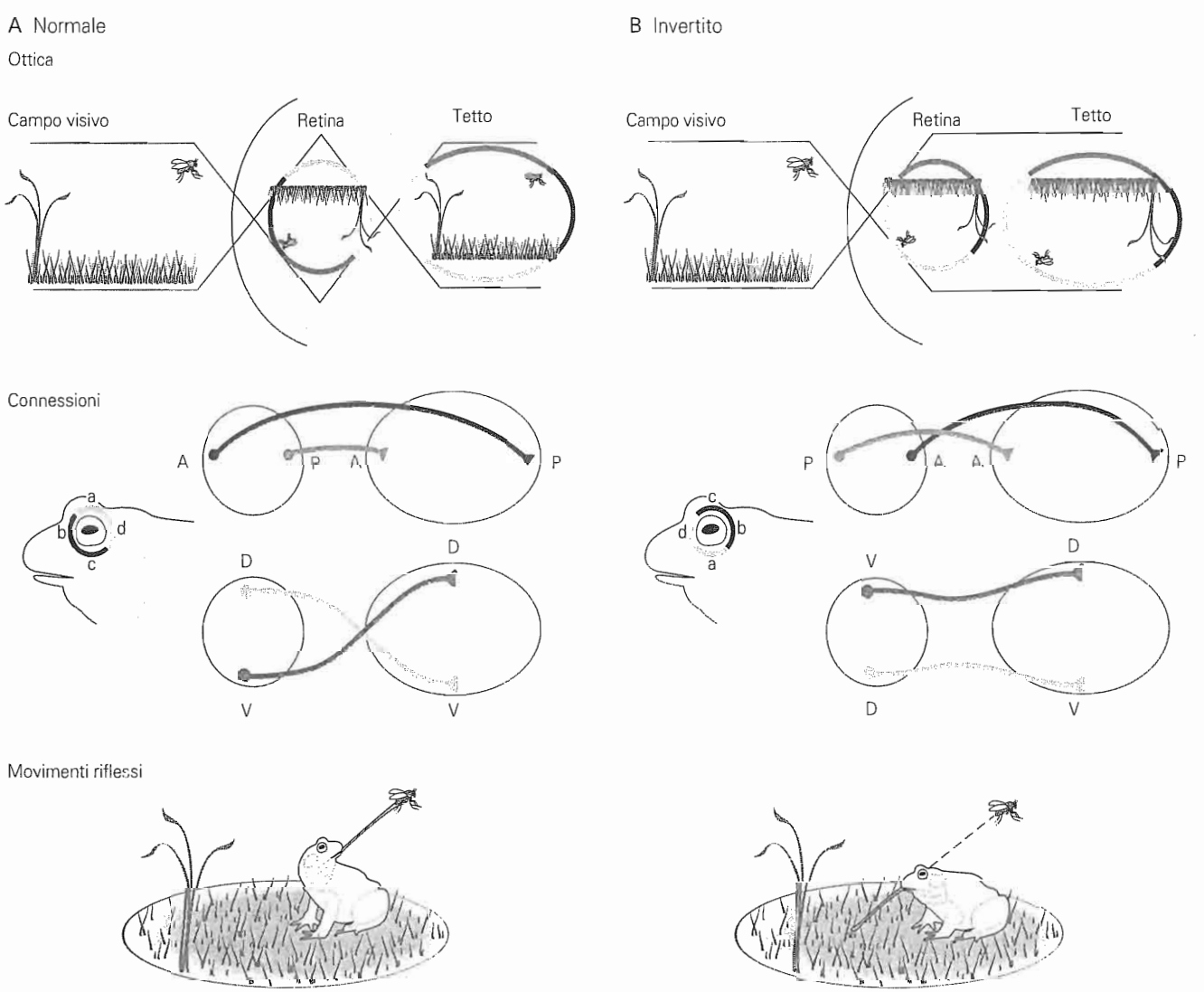


Figura 54.1 Gli assoni provenienti dalla retina formano una rappresentazione della retina stessa a livello della loro terminazione nel tetto ottico.
A. Il cristallino proietta un'immagine invertita sulla retina ed il nervo ottico trasferisce poi quest'immagine, con un'altra inversione, al tetto ottico. Una disposizione ordinata degli assoni è responsabile del trasferimento dell'immagine dalla retina al tetto ottico. I neuroni della retina anteriore emettono i loro assoni che terminano nella parte posteriore del tetto, i neuroni della retina posteriore proiettano alla parte anteriore del tetto, i neuroni della retina dorsale proiettano alla parte ventrale del tetto e i neuroni della retina ventrale proiettano alla parte dorsale del tetto. Di conseguenza, l'animale (in questo caso una rana) è in grado di guidare in modo accurato con la vista il suo comportamento (in questo caso acchiappare una mosca per la cena).
B. Quando, dopo aver fatto ruotare l'occhio all'interno dell'orbita con un intervento chirurgico, si lascia rigenerare il nervo ottico, il comportamento dell'animale guidato dalla vista diviene inefficiente. Quando vede una mosca sopra il capo, l'animale si comporta come se essa fosse in basso e viceversa. L'inversione dei riflessi indica che gli assoni retinici avevano ristabilito le loro connessioni con i bersagli originari, anche se queste connessioni trasferivano ora al tetto una mappa invertita del mondo esterno. P, posteriore; A, anteriore; D, dorsale; V, ventrale.

mo). Al contrario, alcuni eminenti biologi dello sviluppo, e segnatamente Paul Weiss, pensavano che gli assoni ricevessero solo istruzioni generali su dove crescere e che l'accrescimento degli assoni fosse in larga misura casuale. Weiss ipotizzò che le connessioni appropriate sopravvivono perché sono le uniche in cui le caratteristiche dell'attività elettrica dell'assone e del bersaglio si accoppiano in maniera adeguata fra di loro.

Nella nostra epoca di grandi studi di natura molecolare le idee di Weiss possono sembrare piuttosto artificiose. Di fatto, a quel tempo non erano assurde. Era stato dimostrato che in colture di tessuti gli assoni si accrescono in modo preferenziale lungo discontinuità meccaniche (per es., lungo graffi del vetrino coprioggetto) e che negli embrioni i tronchi nervosi si formano spesso lungo supporti solidi (per es., lungo i vasi sanguigni o le cartilagini). Sembrava logico perciò che l'ipotesi di una guida meccanica, detta *stereotropismo*, potesse fornire una spiegazione adeguata della formazione delle vie seguite dagli assoni. Inoltre, oggi abbiamo molta familiarità con l'idea che in un computer possano essere usati segnali elettrici per modificare la via seguita dai flussi di corrente senza dover saldare di nuovo le connessioni. Analogamente, è noto che l'esperienza può rafforzare o indebolire le connessioni nervose senza che si verifichi la formazione di nuove vie assonali, come avviene nell'apprendimento. Per quale motivo, allora, non immaginare che un'attività congruente, denominata *risonanza* da Weiss,

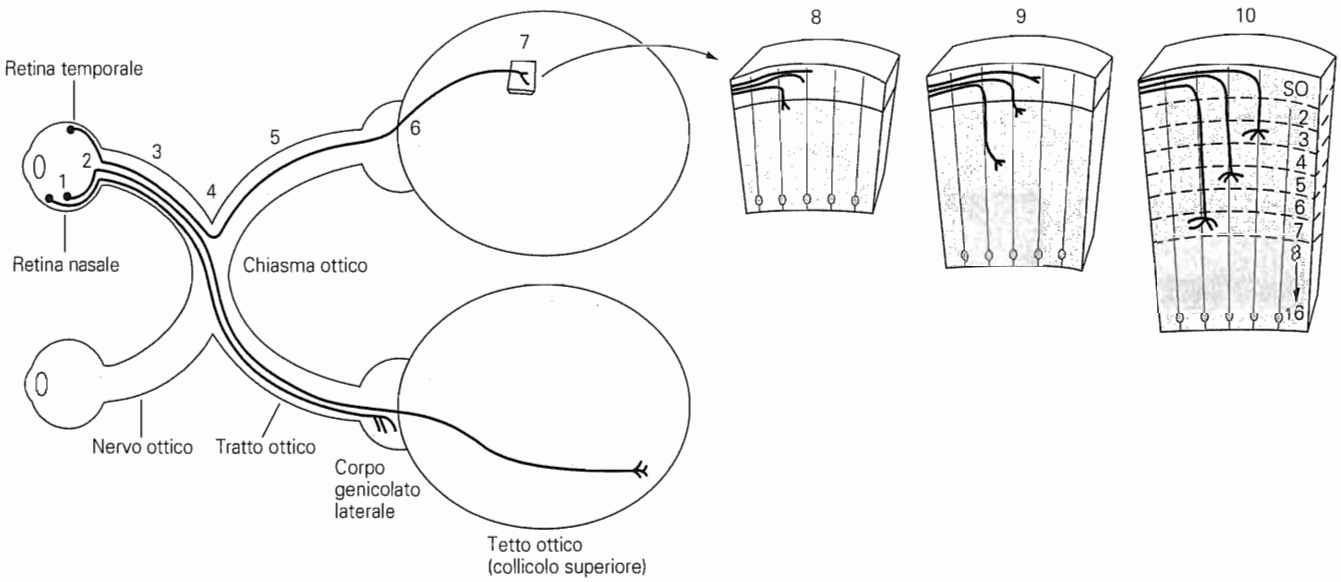


Figura 54.2 Per raggiungere il tetto ottico gli assoni delle cellule gangliari della retina seguono un percorso complesso.
Nella figura sono stati riportati tre assoni. Uno di questi appartiene ad un neurone che trasmette informazioni dalla metà nasale della retina; questo assone attraversa il chiasma ottico e raggiunge il tetto ottico contralaterale. Anche il secondo assone proviene dall'emiretina nasale ed attraversa il chiasma, ma termina nel corpo genicolato laterale. Il terzo assone appartiene ad un neurone che trasporta informazioni dall'emiretina temporale; esso rimane ipsilaterale a livello del chiasma e termina nel tetto ipsilaterale. I numeri indicano alcune importanti fasi del percorso che seguono gli assoni: (1) accrescimento diretto verso il punto in cui il nervo ottico fuoriesce dalla retina; (2) ingresso nel nervo ottico; (3) progressione nel nervo ottico; (4) deviazione per rimanere dal lato ipsilaterale o per incrociarsi portandosi dal lato contralaterale del chiasma ottico; (5) progressione nel tratto ottico; (6) ingresso nel tetto ottico o nel corpo genicolato laterale; (7) progressione verso una posizione rostrocaudale e dorsoventrale appropriata del tetto; (8) discesa dalla superficie del tetto; (9) arresto a livello di uno strato particolare e formazione di un'arborizzazione terminale rudimentale; e (10) affinamento dell'arborizzazione.

permetta di stabilire le giuste connessioni? Tuttavia, oggi solo pochi scienziati ritengono che la stereotassi o la risonanza siano forze importanti per lo sviluppo embrionale. La chiave che ha aperto la porta al trionfo dell'ipotesi molecolare è stato un esperimento condotto all'inizio degli anni intorno al 1940 da Roger Sperry, che, manco a dirlo, era un allievo di Weiss.

Le informazioni visive vengono trasmesse dall'occhio al cervello dagli assoni delle cellule gangliari della retina (Capitolo 26). Questi assoni formano una mappa ordinata del mondo esterno a livello delle loro aree bersaglio, il corpo genicolato laterale del talamo ed il collicolo superiore (o tetto ottico) del mesencefalo (Figura 54.1A). Nei vertebrati inferiori, sui quali Sperry lavorava, il tetto è il centro visivo principale del cervello. Gli assoni retinici provenienti dalla metà nasale (anteriore) della retina proiettano alla parte temporale (posteriore) del tetto, gli assoni del margine temporale (posteriore) della retina proiettano al margine rostrale (anteriore) del tetto e gli assoni che provengono dalle singole posizioni nasotemporali comprese fra questi estremi proiettano a punti corrispondenti localizzati lungo l'asse rostrocaudale del tetto. Analogamente, l'asse dorsoventrale della retina è rappresentato lungo l'asse mediolaterale del tetto (Figura 54.1B). Se un nervo ottico di un animale viene sezionato, l'animale diventa cieco da un occhio. Nei vertebrati inferiori gli assoni retinici sezionati possono rigenerare e raggiungere il tetto, ripristinando la visione. Ciò non avviene nei mammiferi (v. Capitolo 55).

Sperry eseguì un esperimento, allo stesso tempo semplice e sbalorditivo, che permise di capire il meccanismo attraverso il quale si formano le connessioni retinotettali. Sperry sezionò il nervo ottico di una rana ma ruotò di 180° il globo oculare all'interno dell'orbita prima dell'inizio della rigenerazione. Inaspettatamente Sperry osservò che le rane così operate presentavano un comportamento regolare ma del tutto inefficiente: quando veniva loro offerta una mosca sul terreno saltavano verso l'alto e quando la mosca veniva presentata sopra il capo si tuffavano verso il basso (Figura 54.1B). Inoltre, questi animali non erano in grado di imparare a correggere questi errori. Sperry ipotizzò, e in seguito dimostrò mediante metodi anatomici e fisiologici, che gli assoni retinici erano ritornati ai loro bersagli tettali originari, anche se queste connessioni fornivano al cervello informazioni spaziali errate e perciò inducevano un comportamento inefficiente. La conclusione inevitabile di questi esperimenti era che il riconoscimento assone-bersaglio fosse basato su una congruità di natura chimica piuttosto che sulla validazione funzionale di connessioni formatesi in modo casuale. L'ipotesi di Sperry, denominata spesso *ipotesi della chemiospecificità*, spinse la generazione successiva di neurobiologi dello sviluppo ad iniziare una intensa attività di ricerca di queste "molecole di riconoscimento". Come vedremo in seguito in questo stesso capitolo, questa ricerca ha cominciato ora ad avere successo.

Prima di continuare, tuttavia, è importante notare che le idee di Weiss non sono affatto obsolete. In effetti, sap-

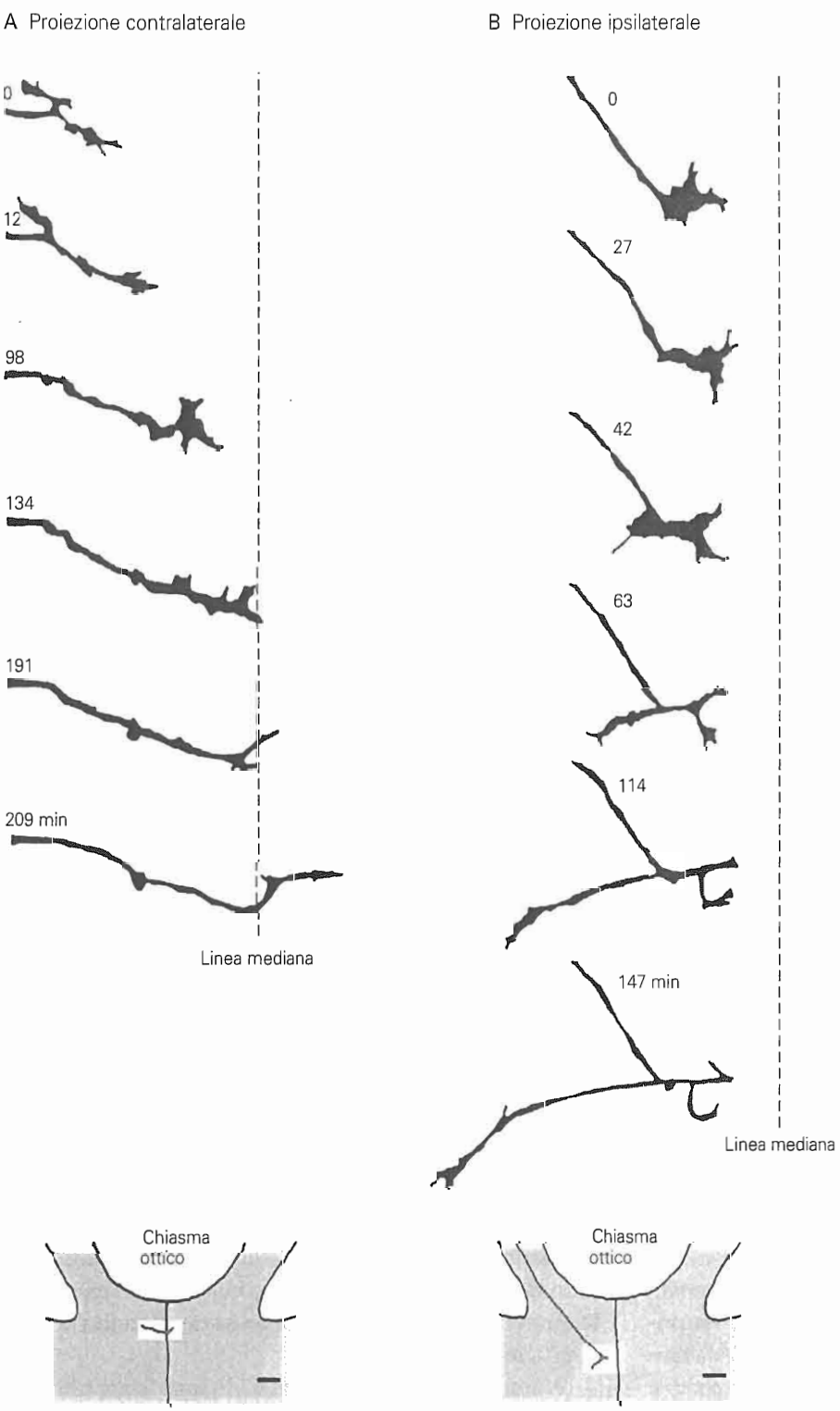


Figura 54.3 Le cellule gangliari delle emiretine nasale e temporale a livello del chiasma ottico compiono scelte divergenti. Gli assoni sono stati marcati mediante l'applicazione di un colorante sulla retina e poi sono stati visualizzati mediante una tecnica microscopica di acquisizione delle immagini ad intervalli di tempo regolari. I numeri indicano il tempo in minuti e le linee punteggiate indicano la posizione del chiasma ottico. L'assone in A proviene dall'emiretina nasale e attraversa il chiasma ottico. L'assone in B proviene dall'emiretina temporale, raggiunge il chiasma, ma poi inverte la sua direzione e rimane dal lato ipsilaterale. (Da Godemont e collaboratori, 1994.)

piamo ora che l'attività elettrica dei circuiti nervosi svolge un ruolo cruciale nel modellamento delle connessioni neuronali. La concezione attuale è che la congruità molecolare domini durante lo sviluppo embrionale e che l'attività (l'esperienza) modifichi i circuiti dopo che si sono formati. In questo capitolo concentreremo la nostra attenzione sui segnali molecolari che guidano le prime fasi della formazione delle connessioni neuronali. Nel Capitolo 56 prenderemo in esame il ruolo dell'attività neurone-bersaglio nella regolazione fine delle connessioni sinaptiche.

Gli assoni raggiungono le loro destinazioni attraverso una serie di fasi distinte

Gli assoni retinici reagiscono a segnali presenti nell'ambiente che attraversano per raggiungere i loro bersagli

L'esperimento di Sperry ha dimostrato che esistono segnali che guidano gli assoni, ma non ha indicato dove e come questi segnali operino. Per un certo tempo l'idea predominante è stata che il riconoscimento avvenisse in

larga misura a livello del bersaglio e che forze meccaniche semplici o fattori chemiotattici che agiscono a grandi distanze fossero sufficienti per portare gli assoni ad una distanza sufficientemente piccola dai bersagli. Tuttavia, sappiamo ora che gli assoni raggiungono bersagli lontani attraverso una serie di fasi distinte, prendendo decisioni lungo il loro percorso ad intervalli relativamente frequenti. Per illustrare questo aspetto di importanza cruciale, analizziamo in maniera più dettagliata la via che un assone retinico segue per raggiungere il tetto ottico. È forse con sorpresa che vedremo che in questo percorso si possono distinguere almeno 10 fasi e almeno altrettanti punti in cui debbono essere prese decisioni (Figura 54.2).

Il primo obiettivo dell'assone di una cellula gangliare della retina è quello di lasciare la retina. Per questa ragione penetra nello strato delle fibre del nervo ottico e si accresce lungo la lamina basale retinica e le estremità pedicellari delle cellule gliali. L'accrescimento è ben orientato sin dall'inizio e ciò indica che gli assoni sono in grado di leggere segnali direzionali presenti nell'ambiente. Una volta raggiunta la parte centrale della retina, gli assoni cadono sotto l'influenza di sostanze liberate dal nervo ottico che esercitano un'azione di attrazione, facendoli entrare nel contesto del nervo. Dopo aver lasciato la retina, gli assoni seguono il nervo ottico in direzione del cervello. I primi assoni che seguono questo percorso seguono le cellule che formano l'impalcatura del nervo ottico, che è il residuo del tubo neurale che connette la retina con il diencefalo dalla quale essa ha preso origine. Questi assoni "pionieri" servono poi da guida per gli assoni che arrivano dopo, che possono trovare la strada semplicemente seguendo i loro predecessori.

Anche se gli assoni retinici seguono lo stesso percorso durante le prime tre fasi della loro progressione, compiono scelte divergenti nelle fasi successive. La divergenza degli assoni si osserva per la prima volta nel chiasma ottico. Gli assoni che provengono dai neuroni della metà nasale di ciascuna retina attraversano il chiasma e si dirigono al lato opposto (contralaterale) del cervello. Al contrario, una considerevole frazione degli assoni provenienti dalla metà temporale di ciascuna retina devia prima di raggiungere il chiasma e rimane dal lato ipsilaterale (v. Figura 54.2). Questa differenza di comportamento è dovuta a differenze nelle risposte degli assoni provenienti dalle emiretine nasale e temporale a particolari popolazioni di cellule che si trovano in corrispondenza della linea mediana del chiasma. Gli assoni dell'emiretina nasale prendono contatto con queste cellule e passano oltre, mentre gli assoni dell'emiretina temporale destinati a rimanere dal lato ipsilaterale vengono inibiti da queste cellule e perciò compiono una deviazione del loro percorso.

Dopo aver superato il chiasma ottico, gli assoni retinici si ricongiungono e formano il tratto ottico, che decorre lungo la superficie ventrale del diencefalo. Tuttavia, gruppi distinti di assoni abbandonano il tratto ottico in punti diversi. Nella maggior parte dei vertebrati il tetto del mesencefalo, denominato *collicolo superiore* nei mammiferi, è il bersaglio principale, mentre un piccolo numero di assoni proietta al corpo genicolato laterale del talamo. Al contrario, nell'Uomo la maggior parte degli assoni proietta al corpo genicolato laterale, anche se un consistente numero di assoni raggiunge il collicolo superiore e un numero di assoni ancora più piccolo proietta al pulvinar e ai nuclei pretettali. In ogni caso gli assoni retinici debbono lasciare il tratto ottico in punti particolari per poter entrare nella loro struttura bersaglio. Successivamente, all'interno della struttura bersaglio stessa i diversi assoni retinici proiettano a subregioni diverse. Come ha dimostrato Sperry, gli assoni retinici formano una mappa topografica assai precisa della retina, e quindi del mondo visivo, sulla superficie del tetto.

Dopo aver raggiunto il sito del tetto appropriato dal punto di vista topografico, gli assoni retinici si trovano in uno strato costituito da assoni e prolungamenti di cellule gliali, ma non sono ancora in diretta apposizione ai neuroni con cui stabiliranno i loro contatti sinaptici. Perciò, sono necessarie ulteriori fasi di guida. Nell'ultima parte del loro percorso gli assoni deviano e si immergono nel neuropilo tettale (v. Figura 54.2). Essi discendono lungo la superficie di cellule gliali radiali, che, come indica il loro nome, forniscono un'impalcatura per il loro accrescimento in senso radiale. Anche se le cellule gliali radiali attraversano tutto il neuroepitelio, dalla sua superficie piale a quella ventricolare, ogni assone retinico stabilisce contatti sinaptici solo a livello di uno strato. Inoltre, anche se i dendriti di molte cellule postsinaptiche si estendono per più strati e ricevono sinapsi per tutta la loro estensione, le sinapsi degli assoni retinici sono circoscritte ad una piccola parte dell'arborizzazione dendritica. Questi comportamenti implicano l'esistenza di segnali strato-specifici che arrestano l'allungamento degli assoni e promuovono la formazione dell'arborizzazione terminale.

L'accrescimento degli assoni retinici non termina con la formazione di un'arborizzazione terminale. Le dimensioni e la forma dell'arborizzazione, e perciò il numero e la distribuzione delle sinapsi che vengono a formarsi, sono regolate da interazioni con i bersagli sinaptici e dalle caratteristiche dell'attività nervosa dei circuiti che vengono a formarsi.

Numerosi approcci sperimentali sono stati utilizzati con successo per localizzare e caratterizzare le strutture che forniscono segnali posizionali agli assoni in via di accrescimento. Di questi approcci, forse il più significativo è l'osservazione diretta dello sviluppo nel corso della sua progressione. Per esempio, studiando il decorso degli assoni in condizioni vitali, è stato osservato che i coni di accrescimento degli assoni retinici provenienti dalle emiretine nasale e temporale rispondono in modo diverso quando si avvicinano al chiasma ottico (Figura 54.3). L'analisi accurata di questi comportamenti suggerisce che le cellule del chiasma agiscano da bersagli intermedi, producendo e liberando segnali che spingono gli assoni retinici a continuare a progredire verso il chiasma (e quindi ad accrescersi in direzione contralaterale) o a de-

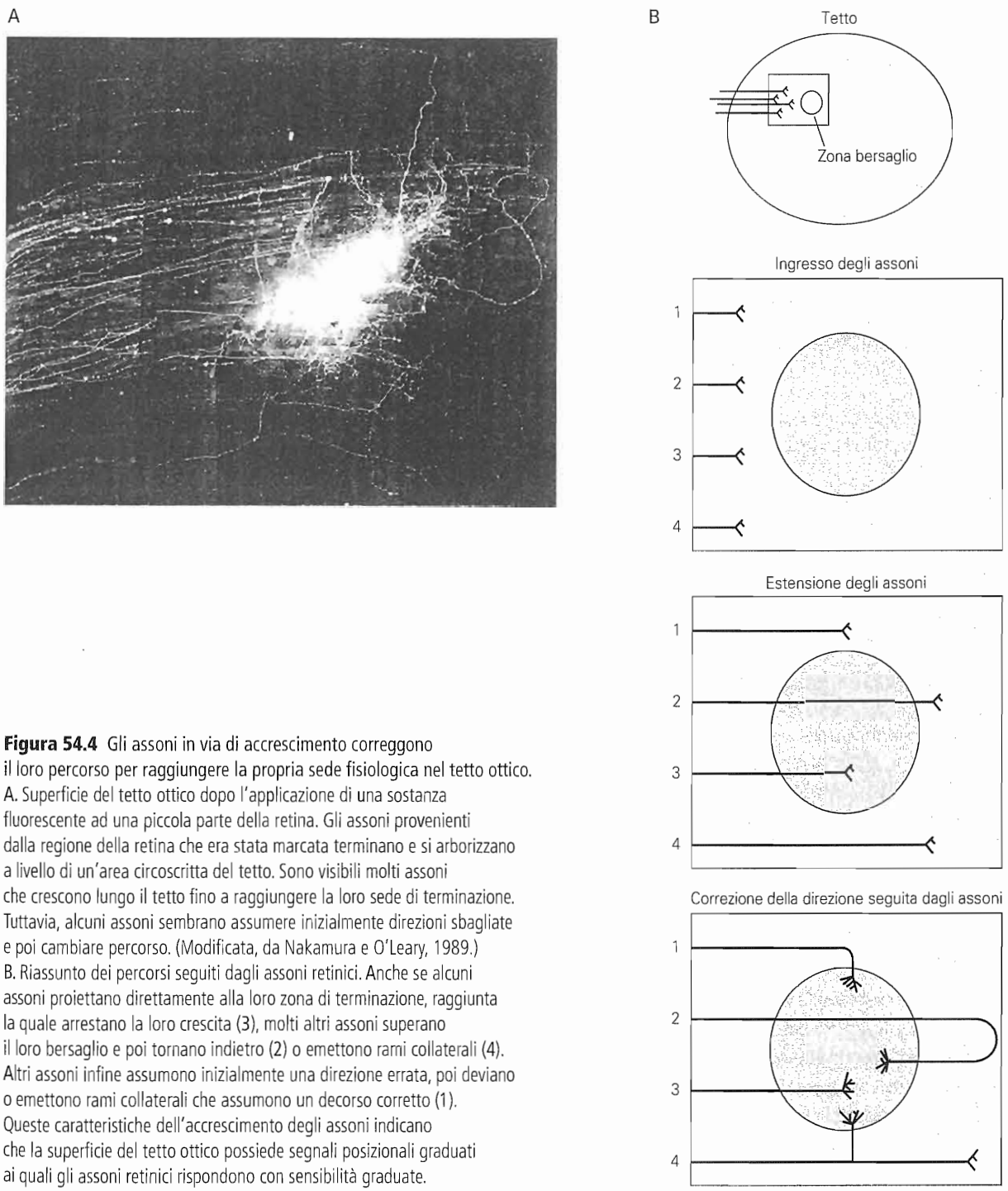


Figura 54.4 Gli assoni in via di accrescimento correggono il loro percorso per raggiungere la propria sede fisiologica nel tetto ottico. A. Superficie del tetto ottico dopo l'applicazione di una sostanza fluorescente ad una piccola parte della retina. Gli assoni provenienti dalla regione della retina che era stata marcata terminano e si arborizzano a livello di un'area circoscritta del tetto. Sono visibili molti assoni che crescono lungo il tetto fino a raggiungere la loro sede di terminazione. Tuttavia, alcuni assoni sembrano assumere inizialmente direzioni sbagliate e poi cambiare percorso. (Modificata, da Nakamura e O'Leary, 1989.) B. Riassunto dei percorsi seguiti dagli assoni retinici. Anche se alcuni assoni proiettano direttamente alla loro zona di terminazione, raggiunta la quale arrestano la loro crescita (3), molti altri assoni superano il loro bersaglio e poi tornano indietro (2) o emettono rami collaterali (4). Altri assoni infine assumono inizialmente una direzione errata, poi deviano o emettono rami collaterali che assumono un decorso corretto (1). Queste caratteristiche dell'accrescimento degli assoni indicano che la superficie del tetto ottico possiede segnali posizionali graduati ai quali gli assoni retinici rispondono con sensibilità graduate.

viare (e quindi a rimanere dal lato ipsilaterale). Infatti, sono state identificate nel chiasma ottico popolazioni specializzate di neuroni e cellule gliali e si stanno studiando le loro interazioni con gli assoni retinici.

L'analisi delle traiettorie degli assoni retinici fornisce indicazioni anche sui segnali presenti nel tetto. Come era logico attendersi sulla base delle ricerche di Sperry, quasi tutti gli assoni che provengono da una particolare regione della retina formano arborizzazioni terminali in un'unica regione del tetto (Figura 54.4A). Tuttavia, per raggiungere le loro destinazioni gli assoni seguono vie diverse. Alcuni si portano direttamente al loro sito di terminazione, mentre altri compiono una serie di apparenti "errori" e poi cambiano direzione o emettono nuovi rami (Figura 54.4B). Perciò quasi tutti gli assoni penetrano nel tetto in punti appropriati, mentre quelli che non lo fanno hanno ancora la possibilità di cambiare il loro percorso e di raggiungere i propri bersagli. Queste correzioni implicano che nel tetto esistano segnali posizionali. Come vedremo successivamente in questo capitolo, sono state scoperte delle molecole, le efrine, che possiedono queste proprietà.

Gli esperimenti di microchirurgia condotti su embrioni sono stati utili anche perché hanno permesso di identificare segnali posizionali per gli assoni in via di accrescimento. Per esempio, quando il tratto di tubo neurale compreso fra il chiasma ed il tetto viene ruotato di 90°

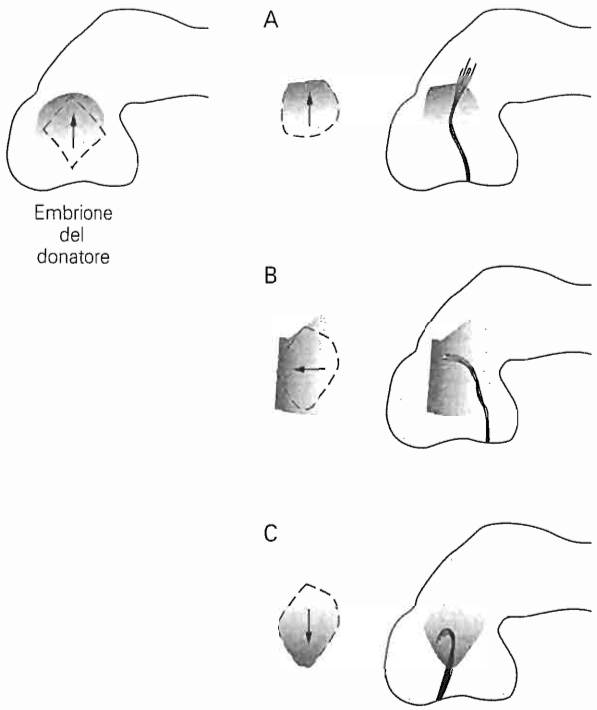


Figura 54.5 La formazione del tratto ottico è guidata da segnali locali del neuroepitelio. Lembi di neuroepitelio venivano escissi dal tratto ottico dell'embrione di un girino (a sinistra) e trapiantati nella posizione corrispondente di un girino ospite della stessa età (a destra). I lembi trapiantati venivano posti nell'embrione ospite con un orientamento diverso. Gli assoni retinici venivano marcati prima che raggiungessero il chiasma ottico e successivamente venivano esaminati dopo che avevano attraversato il chiasma e dato origine ai tratti ottici. I lembi trapiantati venivano collocati nell'embrione ospite nell'orientamento originario (A), ruotati di 90° in senso antiorario (B) e ruotati di 180° (C). I tutti i casi gli assoni crescevano verso la parte del lembo trapiantato che originariamente occupava una posizione caudale (indicata dall'area tratteggiata). (Da Harris, 1989.)

prima che gli assoni lo raggiungano, gli assoni si accrescono stabilendo relazioni appropriate con le cellule epiteliali nonostante quest'inversione, anche se per fare ciò debbono aggirare il tetto (Figura 54.5). Questi risultati suggeriscono che il neuroepitelio del diencefalo in via di sviluppo produca marcatori di posizione o di polarità che guidano gli assoni in via di sviluppo.

Per raggiungere i muscoli gli assoni dei motoneuroni crescono decorrendo nei nervi periferici

Abbiamo visto che gli assoni retinici raggiungono bersagli lontani attraverso una serie di fasi distinte. Altri assoni utilizzano strategie simili, ma i segnali che essi seguono, quali fasci di assoni, epiteli, bersagli intermedi e così via, sono disposti in modi diversi. Per illustrare questo aspetto dello sviluppo prenderemo brevemente in esame il percorso che seguono gli assoni dei motoneuroni per raggiungere i muscoli scheletrici.

I motoneuroni che innervano un muscolo formano nel midollo spinale un aggregato o *pool motorio*. I pool motori sono disposti in colonne rostrocaudali diverse a seconda del tipo di muscolo che innervano (per es., estensore, flessore, assiale). I percorsi fra i motoneuroni ed i muscoli sono molto precisi sin dall'inizio. Poiché la distanza fra il midollo spinale ed i muscoli è grande anche negli embrioni, tale precisione sin dalle prime fasi dell'accrescimento degli assoni non può derivare da meccanismi per prova ed errore. Al contrario, gli assoni motori, al pari degli assoni retinici, vengono guidati lungo la via che li porta a raggiungere i loro bersagli.

Alcune delle fasi attraverso le quali devono passare gli assoni motori per raggiungere i muscoli degli arti sono riassunte nella Figura 54.6. Innanzitutto, gli assoni motori lasciano il midollo spinale lungo tutta la sua estensione ma sono costretti ad aggregarsi e a formare radici ventrali segmentali da barriere presenti all'interno dei somiti. In secondo luogo, gli assoni si riorganizzano una seconda volta a livello di un plesso; questo fenomeno è grossolanamente simile all'interscambio che si verifica nei punti di convergenza delle autostrade. Perciò gli assoni destinati ai muscoli dorsali o ventrali si sono già aggregati, formando i nervi, quando passano attraverso la radice dell'arto. In terzo luogo, gli assoni decorrono all'interno dell'arto in nervi di grandi dimensioni che evitano le cartilagini e la cute. In quarto luogo, gli assoni destinati ad un muscolo si raggruppano fra di loro e lasciano i nervi di grandi dimensioni in punti particolari per entrare all'interno del muscolo bersaglio. Infine, gli assoni lasciano il nervo intramuscolare e contraggono sinapsi con singole fibre muscolari. Perciò, gli assoni motori, al pari degli assoni retinici, vengono guidati ai loro bersagli attraverso una serie di fasi.

L'ambiente circostante fornisce una complessa serie di comandi all'assone in via di accrescimento

Per un assone in via di sviluppo le opzioni disponibili sono in numero limitato: esso può continuare a crescere nella stessa direzione, può deviare o può arrestare la propria crescita. Nonostante ciò, l'ambiente cellulare che circonda l'assone in via di accrescimento è in grado di generare questi comportamenti con grande finezza. Nella Figura 54.7 sono illustrate alcune strategie di guida degli assoni che si sono affermate nel corso dell'evoluzione.

Il problema principale da risolvere è quello della distanza. In alcuni casi i primi assoni raggiungono i loro bersagli quando l'embrione è molto piccolo e la distanza da coprire è modesta. Questi assoni, detti a volte "pionieri", rispondono a segnali molecolari presenti nelle cellule o nella matrice cellulare dell'ambiente che attraversano. In questa classe possono essere fatti rientrare i primi assoni che fuoriescono dalla retina. Gli assoni che emergono successivamente, quando le distanze sono più grandi e gli ostacoli più numerosi, possono raggiungere i loro bersagli seguendo gli assoni pionieri.

Gli assoni possono anche suddividere i processi di crescita necessari per coprire grandi distanze in brevi

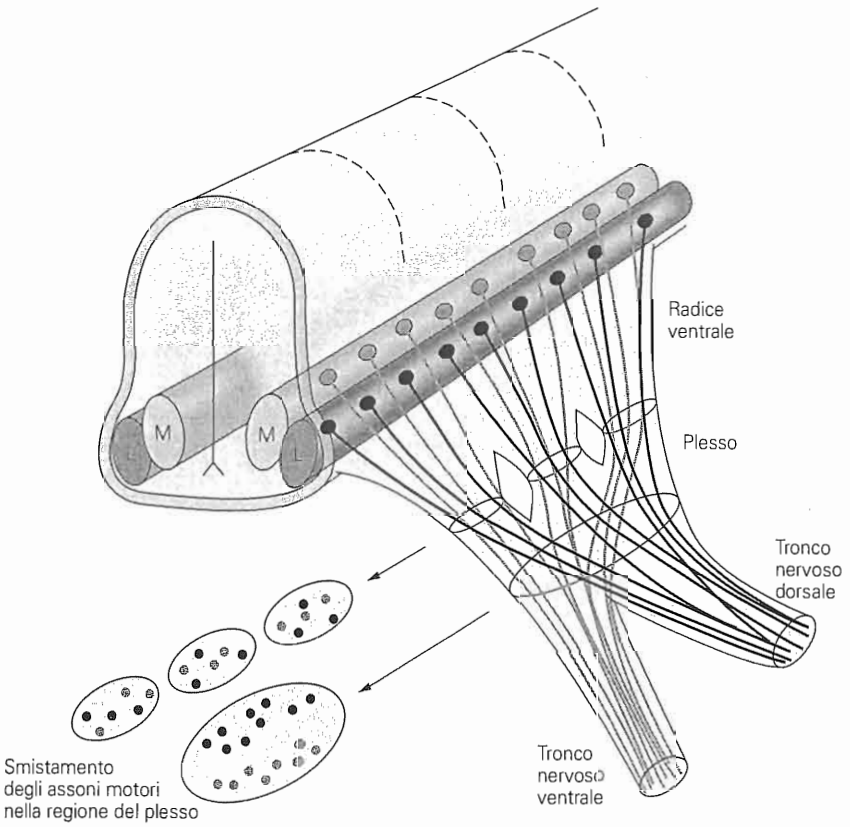


Figura 54.6 Lungo il percorso che li porta ai muscoli gli assoni motori prendono parecchie decisioni. Le aree evidenziate con due tonalità di grigio indicano i motoneuroni di due pool motori diversi, uno disposto nella porzione mediale della colonna motoria laterale e l'altro nella porzione laterale. Gli assoni provenienti da entrambi i pool motori si mescolano fra di loro quando si aggregano per formare le radici ventrali e poi raggiungono il plesso. Successivamente, gli assoni abbandonano il plesso: a livello della radice dell'arto quelli provenienti dal pool mediale penetrano nel tronco nervoso ventrale mentre quelli provenienti dal pool laterale penetrano nel tronco nervoso dorsale. In una fase successiva, gli assoni di ogni pool motorio destinati ad un muscolo fuoriescono dal tronco nervoso e formano il nervo che va ad innervare quel muscolo.

segmenti, riconoscendo e rispondendo a bersagli intermedi presenti lungo il percorso che li porterà ai loro bersagli finali. Alcuni bersagli intermedi sono particolarmente utili come punti di "decisione", a livello dei quali gli assoni assumono percorsi divergenti, come avviene nel chiasma ottico o nei plessi destinati agli arti.

Un'altra soluzione al problema delle grandi distanze è quella di far sì che l'assone si muova lungo gradienti. Lungo alcune vie questi gradienti sono costituiti da molecole di superficie, come nel tetto ottico; in altre vie vengono prodotti da molecole solubili liberate da fonti circoscritte che inducono risposte simili alla chemiotassi.

Anche se i primi segnali di guida che debbono essere riconosciuti dagli assoni sono segnali positivi che promuovono l'accrescimento, è ora chiaro che esistono anche numerosi segnali negativi (inibitori). I segnali negativi possono respingere gli assoni che stanno progredendo, facendoli deviare, o possono impedire loro di entrare nel territorio errato. Nel loro complesso, combinazioni di segnali positivi e negativi esercitano un controllo più fine sulla direzione che gli assoni debbono seguire di quanto possa fare da sola ciascuna delle due categorie di segnali.

Un altro modo di esercitare un controllo direzionale fine consiste nella combinazione di segnali che agiscono a piccole e a grandi distanze. I segnali che agiscono a piccole distanze sono costituiti da molecole presenti sulle membrane cellulari o sulla matrice extracellulare; queste molecole forniscono una guida per contatto che presenta un grado di precisione inferiore al micron. I segnali che agiscono a grandi distanze sono costituiti da molecole solubili che diffondono dalle cellule che le producono e che possono attrarre o respingere gli assoni da distanze relativamente grandi, anche se con minor precisione. Nel loro complesso, i segnali che agiscono a piccole e a grandi distanze permettono agli assoni di aggirare gli ostacoli e di raggiungere i loro bersagli (Figura 54.7).

Il cono di accrescimento è una formazione sensori-motoria che riconosce e risponde a segnali di guida

Gli assoni in via di accrescimento terminano con una protuberanza denominata da Cajal *cono di accrescimento*. Negli anni intorno al 1890 Santiago Ramon y Cajal, il più grande di tutti i neurobiologi dello sviluppo, avanzò l'ipotesi che i coni di accrescimento fossero responsabili della ricerca delle vie di estensione degli assoni. Pur dovendosi basare solo su immagini statiche, Cajal intravide che il cono di accrescimento era "... dotato di elevata sensibilità chimica, di rapidi movimenti ameboidi e di una certa forza di progressione, grazie alla quale è in grado di estendersi in avanti e di superare gli ostacoli che incontra lungo il percorso ... finché non raggiunge la sua destinazione." Numerose ricerche condotte successivamente hanno dimostrato che l'ipotesi di Ramon y Cajal era corretta. Il cono di accrescimento è sia una struttura sensitiva, che riceve segnali direzionali dall'ambiente, che una struttura motoria, la cui attività provoca l'allungamento dell'assone.

Cajal prese in esame anche "le misteriose forze che precedono la comparsa di questi processi ... promuovono

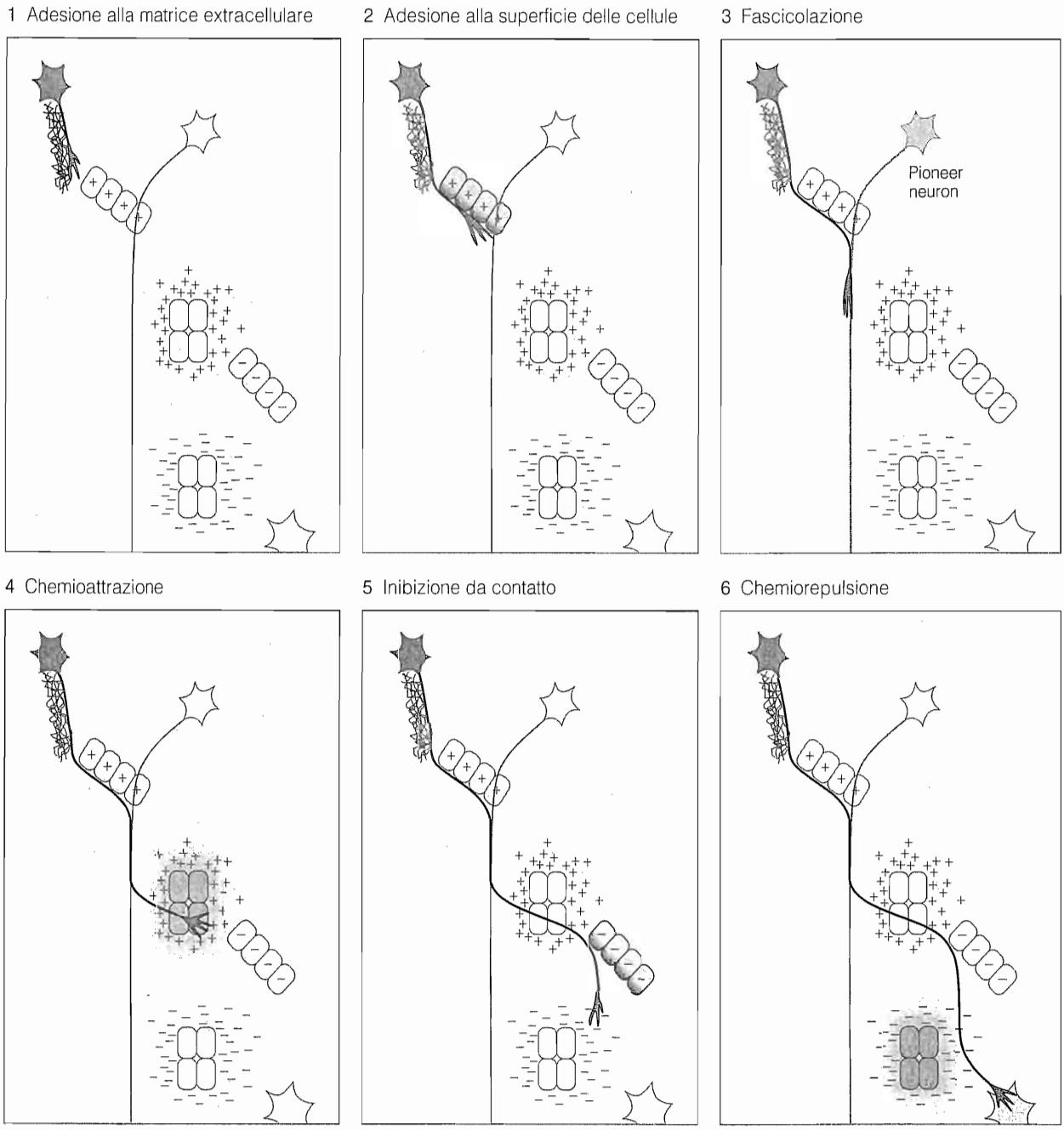


Figura 54.7 I coni di accrescimento che si estendono verso i loro bersagli sinaptici incontrano diversi segnali di guida. Gli schemi ne illustrano alcuni come se fossero disposti lungo un unico percorso ipotetico. (1) L'assone interagisce con molecole che ne promuovono l'accrescimento, disposte nella matrice extracellulare che l'assone incontra lungo il percorso che lo condurrà al suo bersaglio sinaptico. (2) Molecole di adesione della superficie cellulare presenti nelle cellule neuroepitelali promuovono l'accrescimento dell'assone. (3) L'assone incontra un altro assone e si affianca ad esso (fascicolazione). (4) Una molecola solubile esercita un'attrazione chimica che guida l'assone. (5) Un bersaglio intermedio contiene in superficie un segnale repellente che fa deviare l'assone. (6) Una molecola inibitoria solubile fa deviare la traiettoria dell'assone verso destra. Infine, dopo che è venuto in contatto con il bersaglio sinaptico il cono di accrescimento arresta il suo allungamento e comincia a formare un'arborizzazione terminale.

il loro accrescimento e la loro ramificazione ... e provocano infine quei baci protoplasmatici ... che sembrano formare l'estasi finale di un'epica storia d'amore." In termini più moderni e prosaici, oggi noi affermiamo che il cono di accrescimento guida l'assone trasducendo segnali positivi e negativi in segnali che regolano il citoscheletro e in questo modo determinano il percorso da seguire e la velocità di estensione degli assoni in via di accrescimento.

Nei coni di accrescimento si distinguono tre regioni principali. La regione centrale contiene numerosi microtubuli e mitocondri e diversi altri organuli. Dal corpo del cono di accrescimento emergono lunghi e sottili processi detti *filopodi*. Fra i filopodi vi sono i *lamellipodi*, che sono anch'essi mobili e conferiscono alla superficie del cono di accrescimento un aspetto pieghettato (Figura 54.8A).

Le proprietà sensitive del cono di accrescimento dipendono in larga misura dai filopodi. Queste formazioni a forma di bastoncello, ricche di actina e delimitate da membrana sono estremamente mobili. La loro membrana contiene recettori per le molecole che fungono da segnali

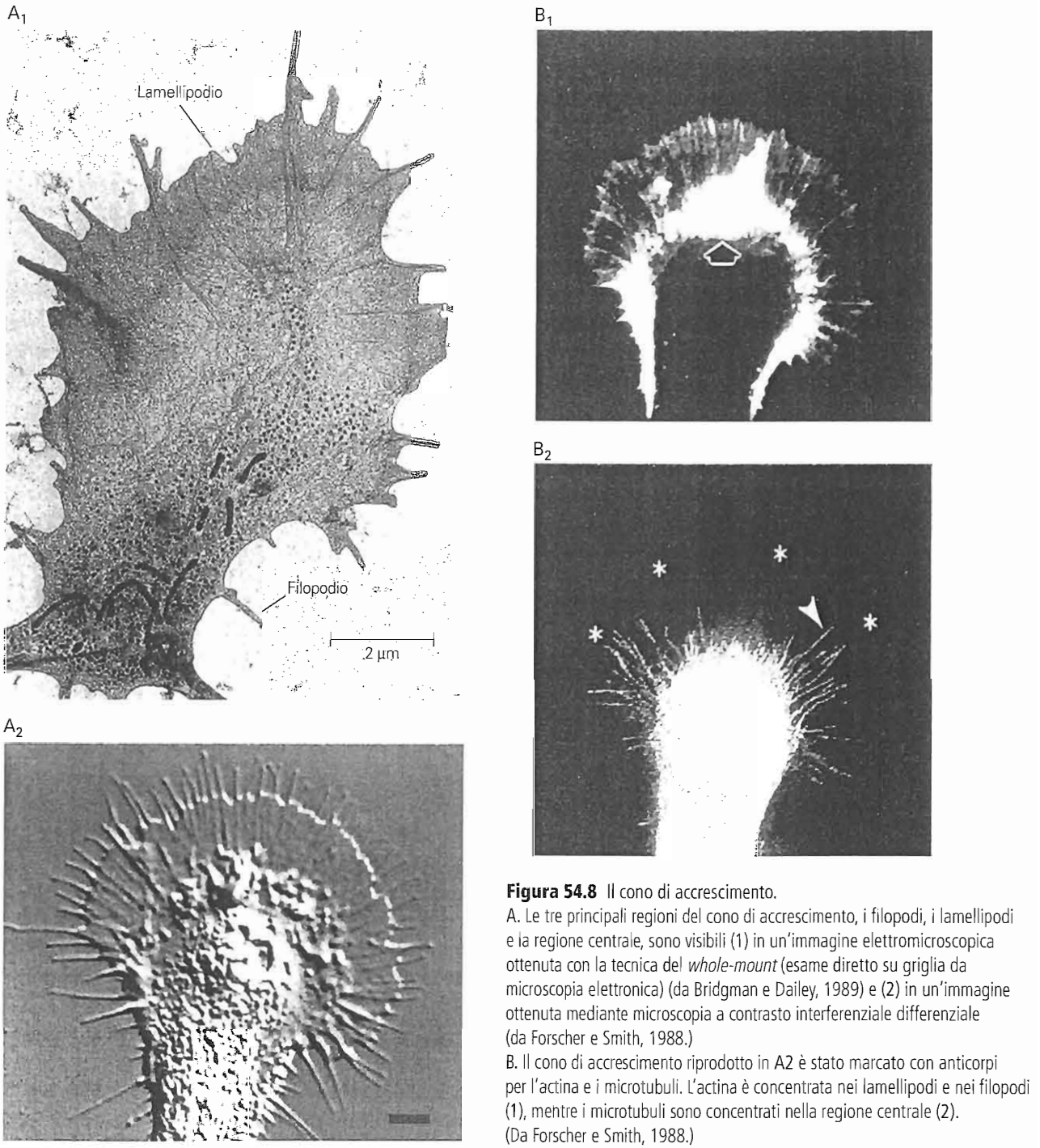


Figura 54.8 Il cono di accrescimento.
A. Le tre principali regioni del cono di accrescimento, i filopodi, i lamellipodi e la regione centrale, sono visibili (1) in un'immagine elettromicroscopica ottenuta con la tecnica del *whole-mount* (esame diretto su griglia da microscopia elettronica) (da Bridgman e Dailey, 1989) e (2) in un'immagine ottenuta mediante microscopia a contrasto interferenziale differenziale (da Forscher e Smith, 1988.)
B. Il cono di accrescimento riprodotto in A2 è stato marcato con anticorpi per l'actina e i microtubuli. L'actina è concentrata nei lamellipodi e nei filopodi (1), mentre i microtubuli sono concentrati nella regione centrale (2). (Da Forscher e Smith, 1988.)

direzionali per l'assone. La lunghezza dei filopodi (che in alcuni casi può raggiungere una diecina di micron) permette loro di saggiare per una certa distanza l'ambiente circostante la regione centrale, i movimenti rapidi di cui sono dotati permettono loro di fare un esame accurato delle sostanze presenti nell'ambiente circostante e la loro flessibilità permette la progressione del cono fra le cellule ed altri ostacoli presenti nell'ambiente.

Quando i recettori presenti sui filopodi incontrano segnali presenti nell'ambiente, il cono di accrescimento viene stimolato ad avanzare, a retrarsi o a deviare. Queste reazioni sono promosse da dispositivi motori costituiti da actina, miosina e componenti della membrana (Figura 54.9A) e il contributo di ogni dispositivo motore molecolare alla progressione del cono di accrescimento varia probabilmente da una situazione all'altra. Tuttavia, in tutti i casi la fase finale comporta un flusso di microtubuli dalla regione centrale alla protrusione di nuova formazione e ciò fa progredire in avanti il cono di accrescimento che si lascia dietro un nuovo tratto di assone. In questo "nuovo" cono di accrescimento si formano altri lamellipodi e filopodi ed il processo ricomincia di nuovo (Figura 54.9B).

L'accoppiamento fra le proprietà sensitive e quelle motorie del cono di accrescimento è particolarmente importante per la guida dell'assone. Un'accurata ricerca delle vie di accrescimento può avvenire solo se l'azione motoria è coordinata con quella dell'apparato sensitivo. In questo contesto è di fondamentale importanza che i

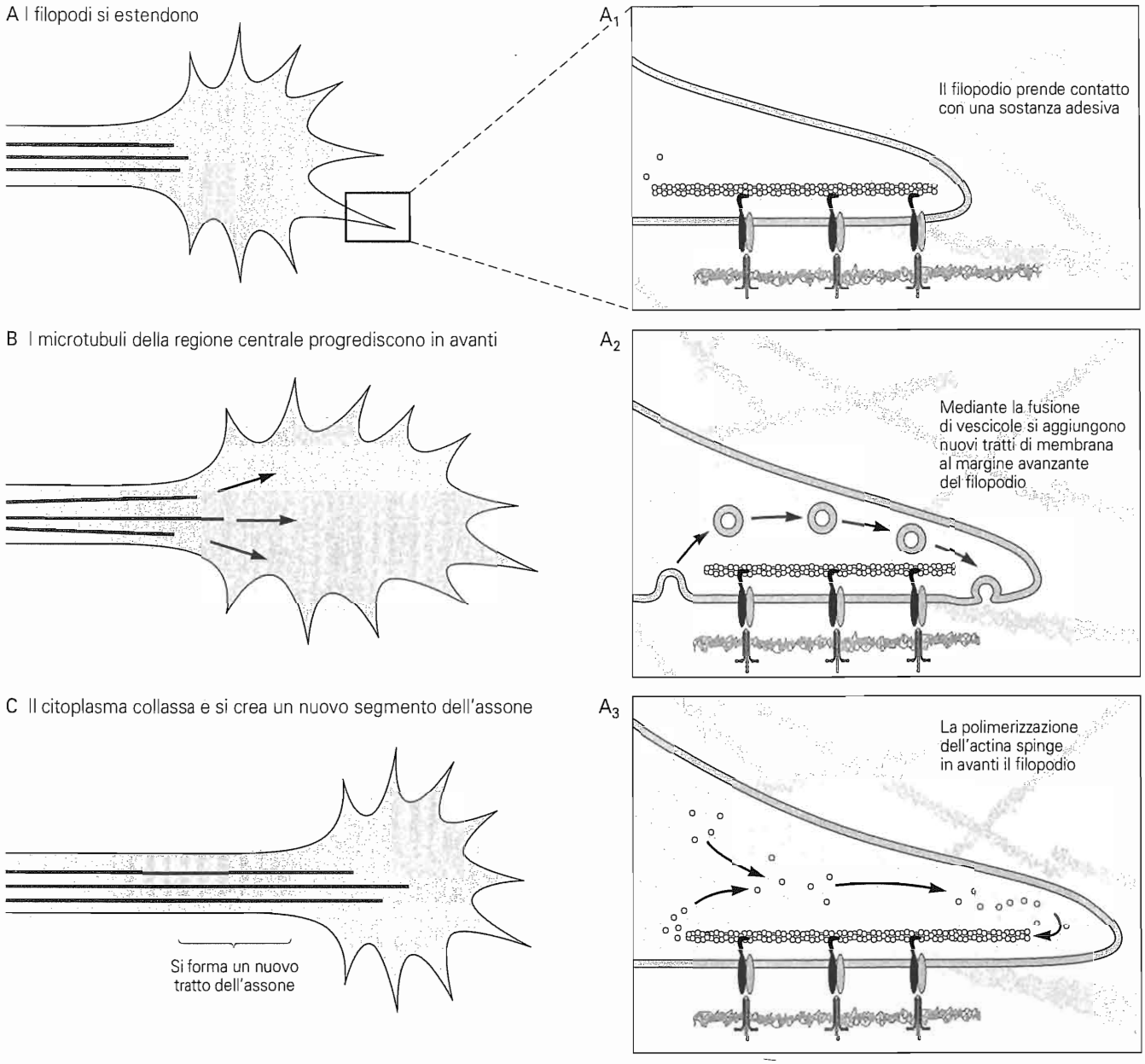


Figura 54.9 Il cono di accrescimento viene messo in movimento da numerosi dispositivi motori.
A. Un filopodio prende contatto con un segnale di adesione, si contrae e perciò tira in avanti il cono di accrescimento. I filamenti di actina si aggregano a livello del margine avanzante del filopodio, si disaggregano a livello del margine di coda ed interagiscono con la miosina per tutta la loro lunghezza. Il filopodio viene spinto in avanti dalla forza generata dal flusso retrogrado di actina. Un processo di esocitosi aggiunge nuovi tratti di membrana al margine avanzante del filopodio e fornisce nuovi recettori per le molecole di adesione mantenendo in tal modo la trazione. La membrana viene recuperata a livello della parte prossimale del filopodio. La polimerizzazione dell'actina spinge in avanti il filopodio. Il polimero di actina si lega alle molecole di adesione presenti sulla membrana plasmatica.
B. L'azione combinata di tutti i dispositivi motori crea uno spazio povero di actina all'interno del quale avanzano i microtubuli provenienti dalla regione centrale.
C. Si forma un fascio di microtubuli e si verifica una riduzione del citoplasma circostante, per cui si crea un nuovo tratto di assone. (Modificata, da Heidmann, 1996.)

recettori presenti sui filopodi non fungano semplicemente da dispositivi attraverso i quali si stabilisce un legame con le molecole di adesione, ma agiscano anche da trasduttori dei segnali accoppiati a numerose vie di secondo messaggero. A loro volta, i secondi messaggeri modificano l'organizzazione del citoscheletro ed in questo modo regolano la direzione e la velocità con cui il cono di accrescimento si muove.

Un secondo messaggero importante è rappresentato dal calcio. La motilità del cono di accrescimento è ottimale ad una concentrazione particolare del calcio detta *valore di riferimento*. L'attivazione dei recettori dei filopodi può provocare variazioni della concentrazione del calcio in entrambe le direzioni ed in questo modo può venir modificata l'organizzazione del citoscheletro e modulata la motilità dei filopodi stessi. Inoltre, l'attivazione locale dei filopodi ad un'estremità del cono di accrescimento può determinare la comparsa di un gradiente di concentrazione del calcio lungo il cono di accrescimento e ciò costituisce un meccanismo attraverso il quale la direzione dell'accresci-

mento può venir modificata. Indubbiamente il calcio non è l'unico fattore di collegamento fra recettore e molecole implicate nel movimento; altri fattori sono costituiti dai nucleotidi ciclici. Tutti questi messaggeri modulano perciò l'attività di un gran numero di protein-chinasi, di fosfatasi proteiche e di GTP-asi della famiglia rho. Infine, questi segnali molecolari vengono integrati a livello del cono di accrescimento in modo tale da guidare l'assone in particolari direzioni.

I segnali che indicano la via da seguire agiscono in modi diversi

Non può destare alcuna sorpresa apprendere che nell'embrione i numerosi effetti dell'ambiente sul cono di accrescimento sono mediati da centinaia di specie molecolari. Anche se queste molecole hanno strutture diverse e ciascuna di esse produce numerosi effetti, è utile classificarle in base alla loro azione primaria e alla loro sede a livello subcellulare. Innanzitutto, in termini più generali i segnali di guida agiscono o promuovendo o inibendo l'accrescimento del neurite. In secondo luogo, i coni di accrescimento incontrano una serie di molecole alcune delle quali localizzate sulla superficie delle cellule, altre nella matrice extracellulare ed altre ancora presenti in forma solubile. In pratica, tuttavia, le molecole appartenenti a queste diverse categorie non sono nettamente separate fra di loro. Per esempio, alcune molecole promuovono l'accrescimento di certi assoni ma ne inibiscono quello di altri. Analogamente, alcune molecole esistono sia come isoforme legate alle membrane che come isoforme solubili. Nonostante ciò, faremo uso di questa semplice classificazione per elencare alcuni dei più importanti segnali presenti nell'ambiente e i recettori dei coni di accrescimento che interagiscono con questi segnali per guidare gli assoni verso i loro bersagli.

Le integrine dei coni di accrescimento interagiscono con le laminine della matrice extracellulare

Nei vertebrati e negli invertebrati molti assoni del sistema nervoso periferico si sviluppano attraverso il tessuto connettivo o lungo le lamine basali. Inizialmente si pensava che questo avvenisse per effetto di una estensione preferenziale attraverso canali o lungo superficie rigide. Semplici ricerche sull'accrescimento degli assoni *in vitro* hanno indotto a rivedere questa concezione. Quando i neuroni venivano fatti crescere su substrati opportunamente modellati (per esempio, strisce di una sostanza alternate a lembi di un'altra), gli assoni si estendevano preferenzialmente lungo le vie costituite dalla sostanza che aveva una maggior capacità di adesione, anche quando la sostanza dotata di una capacità di adesione minore era di per sé in grado di consentire un accrescimento adeguato del neurite (Figura 54.10A). Sappiamo ora che il grado di preferenza dell'assone è correlato solo in maniera imperfetta con la capacità di generare forze di adesione, ma il punto fondamentale è il seguente: gli assoni in via di accrescimento sono in grado di riconoscere differenze di natura molecolare fra i substrati lungo i quali si sviluppano e queste differenze possono regolare la direzione e la velocità del loro accrescimento.

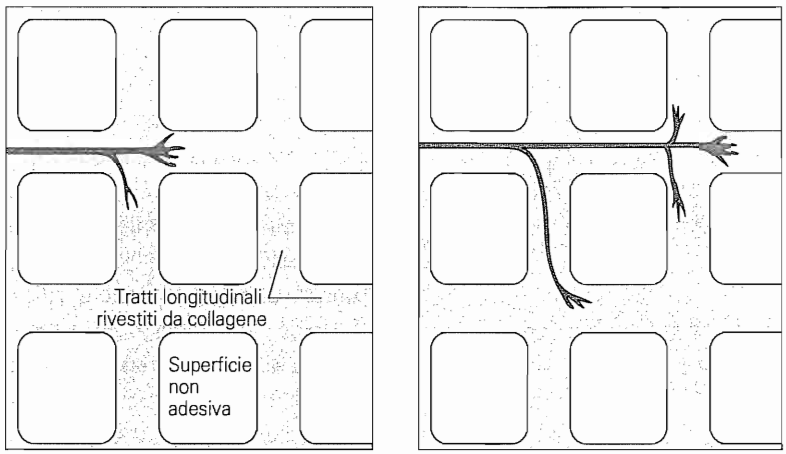
Questi studi, nei quali venivano usati substrati ricoperti di molecole derivate dalla matrice extracellulare, portarono alla conclusione che *in vivo* l'accrescimento degli assoni è promosso da queste molecole. Sono state identificate numerose sostanze che sono in grado di promuovere *in vitro* l'accrescimento, quali i collageni, la fibronectina ed alcuni proteoglicani. Tuttavia, di particolare importanza sono gli eterotrimeri laminine, che sono i componenti principali di tutte le lamine basali dei vertebrati e degli invertebrati. Finora sono stati isolati 14 trimeri, ciascuno dei quali ha una distribuzione particolare. Grazie a queste differenze di distribuzione tutte le lamine basali hanno una struttura in comune, ma forniscono segnali di posizione e di fase diversi agli assoni che si estendono o alle altre cellule con le quali interagiscono.

In che modo gli assoni riconoscono le molecole della matrice extracellulare che promuovono il loro accrescimento? Dalle cellule nervose sono state isolate numerose proteine che si legano alla matrice extracellulare, anche se i recettori principali implicati nella trasmissione dei segnali sono costituiti dalle integrine. Si tratta di eterodimeri alla cui composizione può contribuire un gruppo di almeno 16 catene α e 8 catene β. Praticamente tutte le cellule dell'organismo contengono almeno un'integrina ed alcune cellule ne esprimono parecchie. Ciascun dimero riconosce un particolare gruppo di ligandi: per esempio, la $\alpha1\beta1$ si lega ai collageni e alle laminine, la $\alpha4\beta1$ si lega alla fibronectina e così via. Alle laminine si legano almeno 7 diversi eterodimeri di integrina, che differiscono fra di loro per le isoforme di laminina che preferiscono e per i domini delle laminine che riconoscono (v. figura 54.10B). Nel loro complesso, la molteplicità delle integrine e delle componenti della matrice extracellulare fa sì che le interazioni fra i coni di accrescimento e la matrice extracellulare possano avere un elevato grado di finezza e specificità.

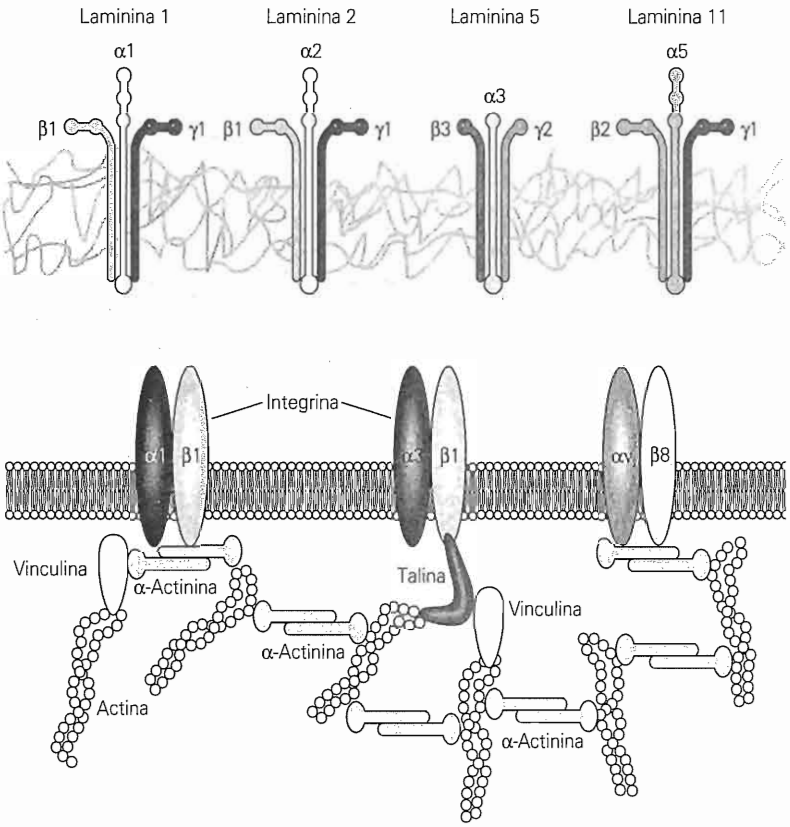
Anche le molecole che mediano l'adesione fra le cellule promuovono l'accrescimento dei neuriti

I primi studi condotti su cellule dissociate avevano dimostrato che le cellule si aggregano fra di loro in maniera selettiva e perciò hanno suggerito l'ipotesi che *in vivo* l'aggregazione delle cellule dipenda da interazioni selettive che conducono all'adesione fra membrane contigue (Figura 54.11A). Le ricerche condotte successivamente hanno dimostrato che le interazioni che conducono all'adesione delle cellule sono mediate da due gruppi di componenti, uno dei quali richiede la presenza di calcio men-

A Estensione del cono di accrescimento su una componente della matrice extracellulare



B Le laminine delle lamine basali interagiscono con le integrine dei coni di accrescimento



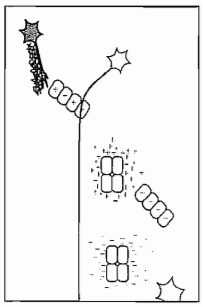
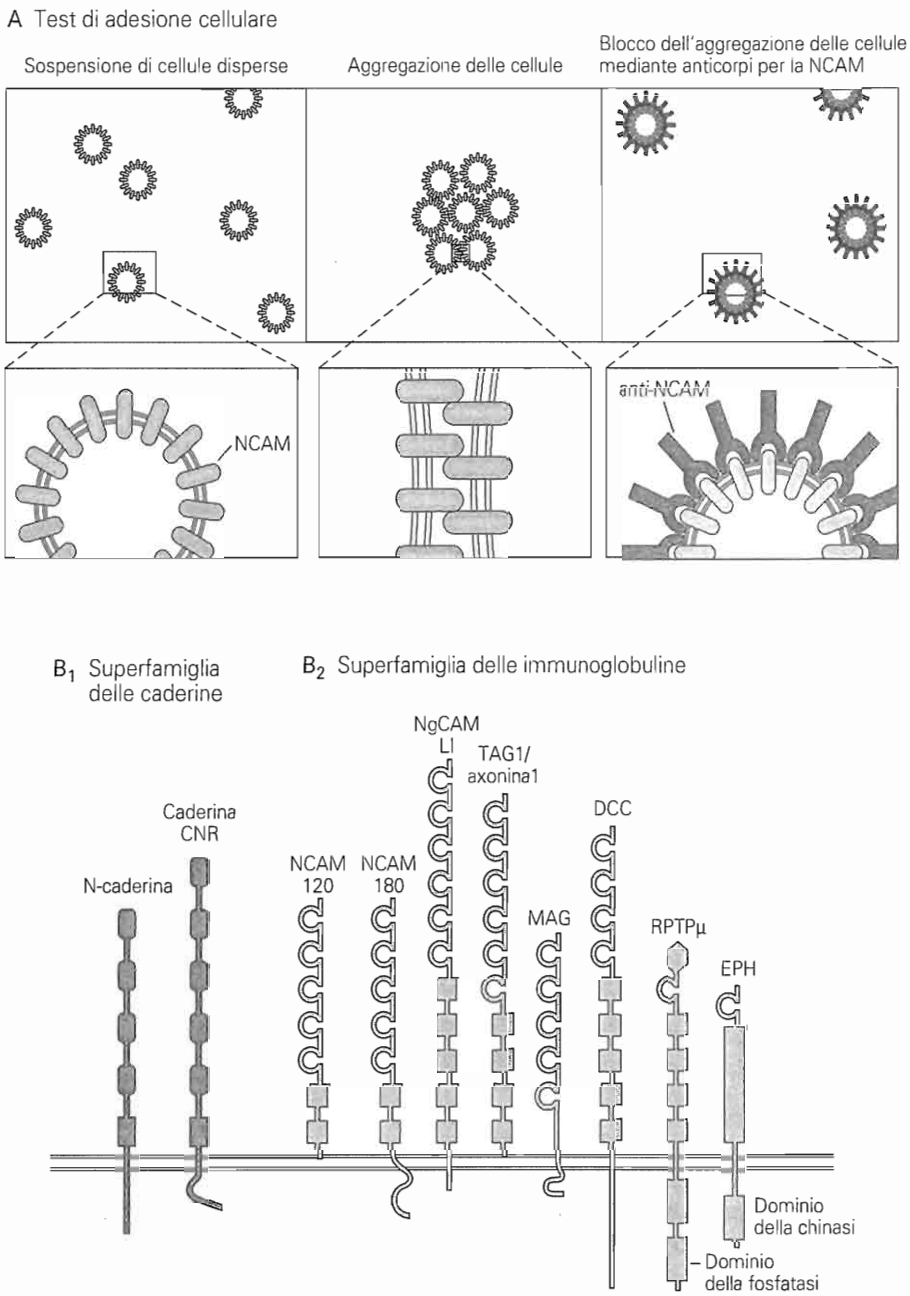


Figura 54.10 L'accrescimento del neurite viene promosso da molecole della matrice extracellulare.
A. Ricostruzione schematica di due immagini di neuroni tenuti in coltura in un substrato opportunamente modellato nel quale tratti longitudinali rivestiti da collagene sono separati da lembi rivestiti con metallo inerte. Le immagini sono state tratte da un filmato ottenuto acquisendo immagini ad intervalli regolari di tempo. I coni di accrescimento si estendono solo sulla superficie ricoperta da collagene. (Da Letourneau, 1975.)
B. Le laminine sono le componenti principali delle lamine basali e sono i composti più importanti che mediano la proprietà della matrice extracellulare di promuovere l'accrescimento degli assoni. Si tratta di eterotrimeri a forma di croce composti da subunità α, β e γ, prodotte da una famiglia di almeno 5 geni α, 4 geni β e 3 geni γ. Nello schema sono stati riportati solo 4 degli 11 trimeri che sono stati finora isolati: la laminina 1 è una componente della matrice di molti tumori, la laminina 2 è presente sulle cellule di Schwann e sulle fibre muscolari, la laminina 5 si trova in grandi quantità nella membrana basale della cute e la laminina 11 a livello della giunzione neuromuscolare. Le integrine sono proteine delle cellule nervose che si legano alla matrice extracellulare. Sono eterodimeri di subunità α e β. Nello schema sono stati riportati solo tre degli almeno 7 dimeri che sono in grado di riconoscere le laminine. Le integrine differiscono fra di loro per le laminine (ed altre molecole della matrice) con le quali interagiscono. Il dominio intracellulare delle integrine si lega a componenti del citoscheletro quali la α-actinina e la talina. Queste interazioni accoppiano il complesso membrana-molecola di adesione della matrice alle formazioni del citoscheletro necessarie per l'avanzamento del cono di accrescimento.



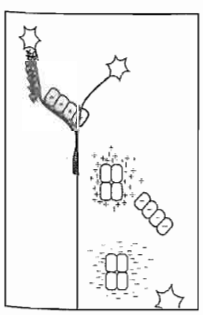


Figura 54.11 Le molecole di adesione delle cellule appartenenti alle superfamiglie delle caderine e delle immunoglobuline promuovono l'accrescimento del neurite. **A.** Test di adesione cellulare utilizzato per identificare la NCAM. I neuroni (o altre cellule) si aggregano quando vengono agitati con delicatezza. Gli anticorpi specifici per la superficie cellulare bloccano l'aggregazione se sono diretti contro le molecole di adesione responsabili dell'aggregazione stessa. Gli anticorpi dotati di questa proprietà possono perciò essere usati per isolare le molecole di adesione. **B.** Struttura di alcune molecole di adesione cellulare. Le classiche caderine (in figura è riportata la N-caderina) possiedono segmenti extracellulari che legano il calcio ed un dominio intracellulare che si lega alle catenine e per loro tramite si attacca al citoscheletro. Altre molecole correlate con le caderine (protocaderine e recettori neuronali correlati con le caderine *[cadherin-related neuronal receptors* o CNR]) differiscono dalle caderine per il numero di segmenti extracellulari e per la struttura dei domini citoplasmatici. I membri della superfamiglia delle immunoglobuline presentano nel dominio extracellulare segmenti legati da ponti disolfuro simili a quelli delle immunoglobuline, ma il numero e la disposizione di questi segmenti varia da un membro all'altro. Per esempio, alcune molecole della superfamiglia delle immunoglobuline, come le caderine, si legano al citoscheletro, mentre altre possiedono attività catalitiche fosfatasiche o chinasiche. Alcuni geni, come quello per la NCAM, codificano anche proteine diverse con siti di attacco diversi per le membrane, che si generano in seguito a processi di rimaneggiamento (*splicing*) alternativo. Infine, anche gli effetti sui neuroni esercitati dalle diverse molecole della superfamiglia delle immunoglobuline sono differenti. Per esempio, la NCAM e la L1 promuovono l'accrescimento dei neuriti, la MAG a volte lo inibisce e la DCC e la EPH fungono da recettori per le netrine e le efrine. Nel sistema nervoso sono state identificate finora circa 100 molecole appartenenti alla superfamiglia delle immunoglobuline; in questo schema ne è stato riportato un piccolo campione.

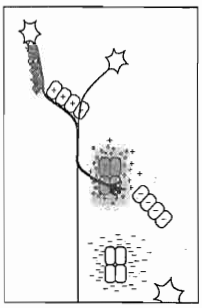
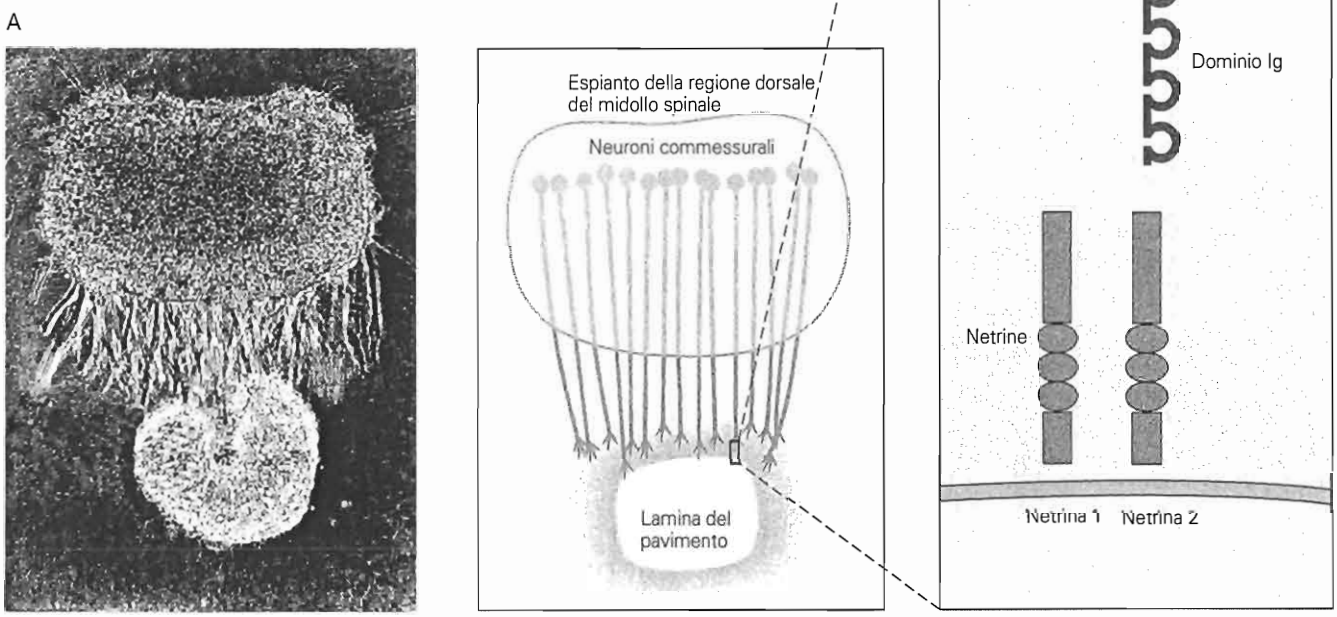


Figura 54.12 Le netrine ed i loro recettori mediano le risposte chemiotropiche dei neuroni verso bersagli intermedi.
A. La lamina del pavimento, che è un bersaglio intermedio degli assoni spinali commessurali, esercita un effetto tropico sugli assoni commessurali di un espianto di midollo spinale. (Da Tessier-Lavigne e collaboratori, 1988.)
B. Le netrine sono responsabili dell'attività tropica della lamina del pavimento. Nei vertebrati sono stati identificati due geni delle netrine, *netrina 1* e *netrina 2*. Il loro N-terminale somiglia all'N-terminale delle subunità γ delle laminine, ma i C-terminali sono diversi. Le netrine agiscono su due gruppi di recettori della membrana del cono di accrescimento, la famiglia della DCC/neogenina e la famiglia di unc-5H, che sono entrambi membri della superfamiglia delle immunoglobuline (v. Figura 54.11) e interagiscono attraverso i loro domini citoplasmatici.



tre l'altro non la richiede. Questa distinzione non viene più considerata di fondamentale importanza e si ritiene ora che i due tipi di adesione siano mediati prevalentemente da due famiglie di proteine integrali di membrana, le caderine e le molecole di adesione simili alle immunoglobuline, che sono rispettivamente responsabili dell'adesione calcio-dipendente e calcio-indipendente. I membri di entrambe le famiglie non solo contribuiscono a legare insieme le cellule, ma agiscono anche da promotori dell'accrescimento del neurite per piccole distanze.

Le caderine sono un gruppo composto da almeno 100 glicoproteine integrali di membrana. I domini extracellulari delle caderine tipiche sono costituiti da cinque segmenti correlati fra di loro che legano il calcio, ciascuno dei quali è composto da circa 100 aminoacidi (v. Figura 54.11B). In tutto il corpo sono presenti cellule che esprimono caderine. Uno dei primi membri di questa famiglia ad essere stato isolato, la N-caderina, si trova in grandi quantità nel sistema nervoso, anche se i neuroni esprimono molte altre caderine. Le caderine delle membrane cellulari contigue interagiscono fra di loro e formano legami di adesione. Ogni caderina preferisce legarsi a molecole di caderina del suo stesso tipo, formando così interazioni omofiliche. A causa di questa loro preferenza, che è piuttosto forte anche se non assoluta, le caderine sono in grado di promuovere in maniera selettiva l'adesione di sottogruppi di cellule embrionali. Vi sono anche gruppi di proteine meno strettamente correlate, dette proto-caderine, e diverse decine di recettori neuronali correlati con le caderine. Queste proteine espandono la gamma delle possibili interazioni specifiche mediate da molecole caderino-simili.

La superfamiglia delle immunoglobuline è probabilmente anche più numerosa e differenziata di quella delle caderine. Il loro dominio extracellulare è costituito da uno o più segmenti caratteristici, ciascuno dei quali è composto da circa 100 aminoacidi. La struttura di questi segmenti è dominata da ponti disolfuro a disposizione regolare. Questa caratteristica strutturale è stata identificata per la prima volta nelle immunoglobuline prodotte dai linfociti ed ha contribuito a dare il nome a questa famiglia di proteine. I diversi membri di questa famiglia di proteine differiscono per il numero dei caratteristici segmenti di immunoglobulina che essi presentano e per il numero ed il tipo di altri domini con cui i segmenti di immunoglobulina sono frammisti (v. Figura 54.11B). Come le caderine, molti membri della superfamiglia delle immunoglobuline si legano a molecole dello stesso

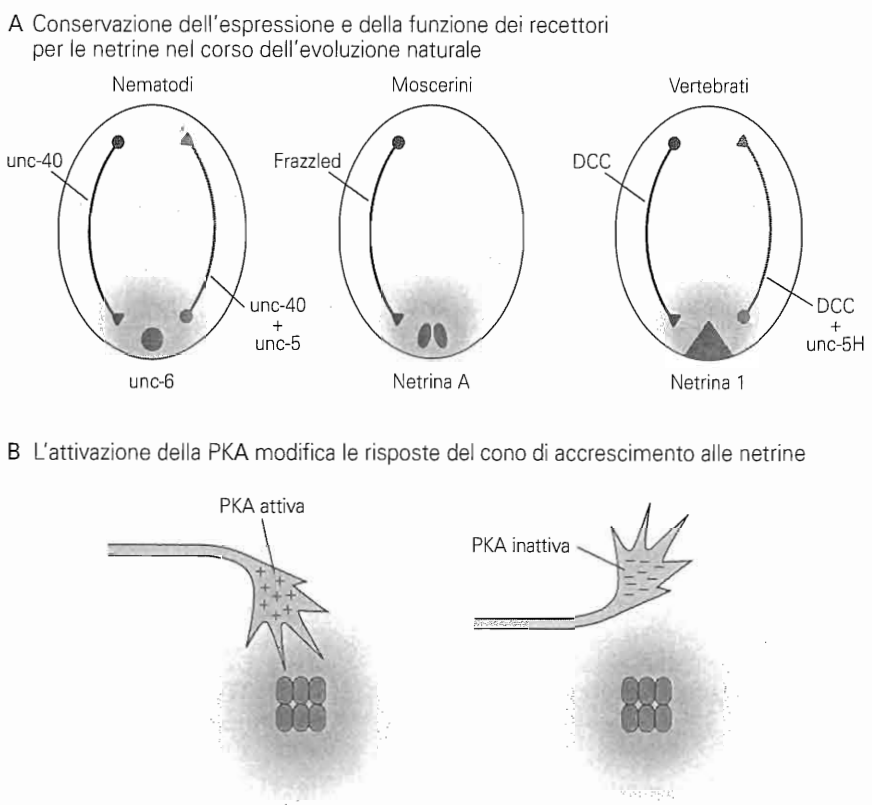


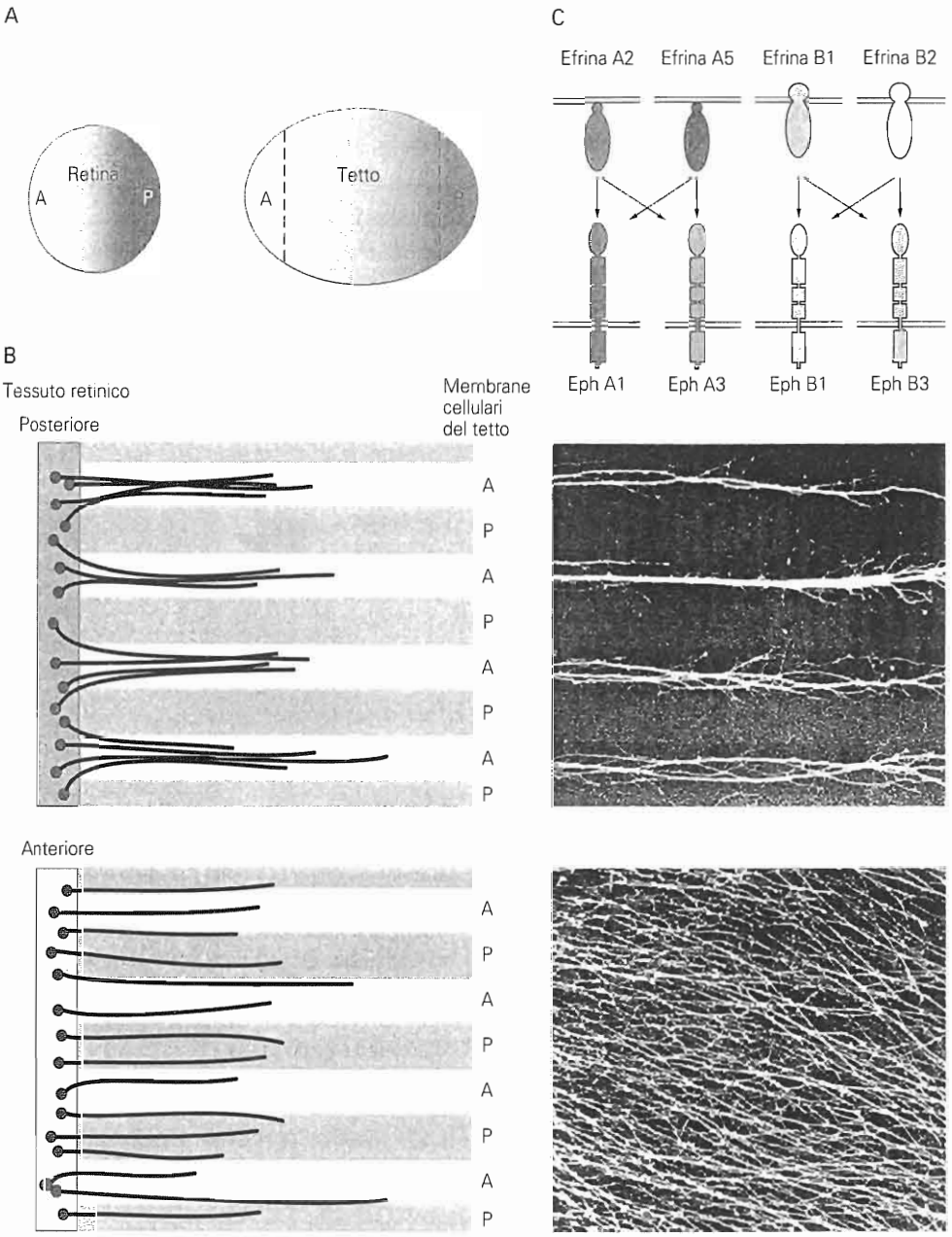
Figura 54.13 Le molecole che dirigono il passaggio degli assoni di neuroni centrali attraverso la linea mediana si sono conservate nei nematodi, nei moscerini e nei vertebrati.
A. In tutti gli animali appartenenti a ciascun *philum* un fattore specifico secreto da cellule disposte in corrispondenza della linea mediana interagisce con recettori degli assoni in via di accrescimento sia a livello dorsale che a livello ventrale. Questo fattore (unc-6) ed i suoi recettori (unc-5 e unc-40) sono stati messi in evidenza nei nematodi. Il recettore unc-5 svolge un ruolo predominante negli assoni che nel corso del loro accrescimento si allontanano dalla linea mediana, mentre il recettore unc-40 è responsabile dell'accrescimento verso la linea mediana. Nei moscerini e nei vertebrati sono stati trovati fattori (netrine) e recettori omologhi (frazzled o DCC negli assoni dorsali, unc-5H negli assoni ventrali) che agiscono a livello della linea mediana. Perciò i componenti fondamentali dei meccanismi responsabili della guida circumferenziale degli assoni si sono conservati nel corso della filogenesi, anche se l'architettura del sistema nervoso varia considerevolmente da un *philum* all'altro.
B. Lo stato di attivazione della protein-chinasi A (PKA) a livello dei coni di accrescimento può alterare la loro risposta ad un gradiente di netrine. Quando la PKA è attiva, come avviene in presenza di un'elevata concentrazione di AMPc, i coni di accrescimento vengono attratti; quando la PKA è inattiva, si verifica una repulsione dei coni di accrescimento. (Modificata, da Ming e collaboratori, 1997.)

tipo; tuttavia, molti altri membri interagiscono anche con membri diversi della famiglia o perfino con ligandi con essa non correlati. Il membro di questa famiglia identificato per primo e meglio caratterizzato è la molecola di adesione delle cellule nervose (*neural cell adhesion molecule* o NCAM).

Le caderine e le molecole della superfamiglia delle immunoglobuline non mediano l'adesione semplicemente "incollando" fra di loro le cellule. L'adesione è debole se vengono rimosse le porzioni intracellulari delle proteine e ciò indica che l'adesione che avviene all'inizio innesca una reazione citoplasmatica che rinforza l'adesione. Il dominio intracellulare è simile in tutte le caderine e sembra che si leghi ad un gruppo di proteine dette catenine, che interagiscono con elementi del citoscheletro modificandone l'organizzazione. Nella superfamiglia delle immunoglobuline il dominio intracellulare è più diversificato. Alcune molecole possiedono domini intracellulari dotati di attività catalitica, soprattutto di tipo tirosin-fosfatasico e tirosin-chinasico. In ogni caso, la capacità di qualsiasi molecola di entrambe le famiglie di promuovere l'accrescimento dei neuriti dipende fondamentalmente dalla cosiddetta segnalazione esterno-interno, attraverso la quale il legame con molecole di adesione o la loro aggregazione provoca diversi effetti all'interno della cellula. Anche se molte di queste molecole sono state scoperte utilizzando tecniche di analisi di adesione cellulare, e per tale ragione vengono denominate molecole di adesione, è più corretto considerarle come molecole che fungono da segnale e che vengono attivate da recettori di membrana.

Le netrine sono fattori che esercitano un'attrazione di natura chimica

I fattori di accrescimento solubili utilizzano almeno due meccanismi diversi per promuovere l'accrescimento degli assoni. Uno di questi meccanismi promuove la sopravvivenza del neurone e provoca l'aumento della sua capacità di estendere gli assoni verso direzioni determi-



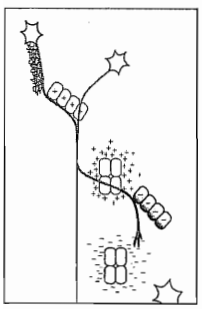
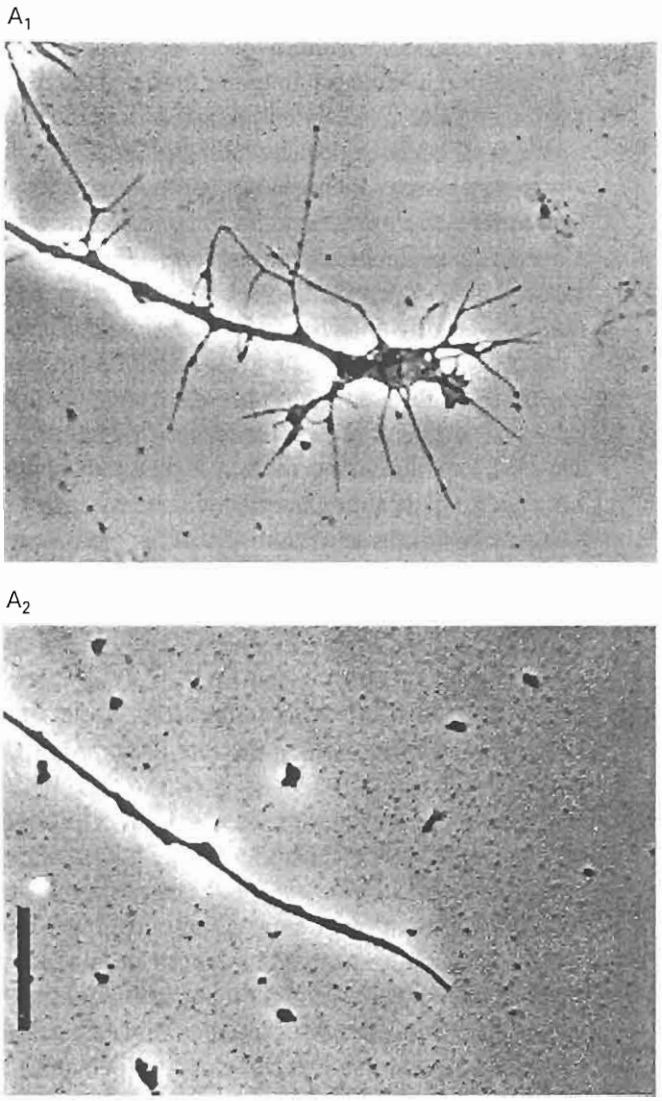


Figura 54.14 Il legame delle efrine con le chinasi eph media un segnale inibitorio che guida gli assoni in via di accrescimento.
A. Preparazione di membrane cellulari provenienti dalla parte anteriore e da quella posteriore del tetto ottico, disposte in strisce alternate.
B. Gli assoni provenienti dagli espianti della retina posteriore (temporale) si estendono selettivamente sulle membrane anteriori e presentano perciò la stessa preferenza che mostrano *in vivo*.
Al contrario, gli assoni della retina anteriore (nasale) si estendono sia sulle membrane anteriori che su quelle posteriori. Lo sviluppo preferenziale degli assoni sulle membrane anteriori dipende dalla presenza di un segnale inibitorio nelle membrane posteriori. (Da Walter e collaboratori, 1987.)
C. Le chinasi eph ed i loro ligandi, detti efrine, sono responsabili di almeno alcune delle interazioni inibitorie la cui esistenza è stata dimostrata nell'esperimento descritto in A. Le chinasi si trovano sui coni di accrescimento, a livello dei quali la loro attivazione genera un segnale inibitorio che orienta l'accrescimento in una nuova direzione. Le efrine sono ligandi che si trovano nelle cellule del tetto e che hanno anche un'ampia distribuzione in tutto il sistema nervoso ed in tessuti non nervosi. Sia le chinasi che i loro ligandi sono costituiti da due sottofamiglie. Le molecole di efrina A sono proteine contenenti glicosil fosfatidilinositolo (GPI) che si legano preferenzialmente alle chinasi eph A, mentre le efrine B sono proteine integrali di membrana che si legano preferenzialmente alle chinasi eph B.

nate da altri fattori. Fra i fattori di importanza cruciale che operano con questo tipo di meccanismo vanno incluse le neurotrofine (v. Capitolo 53).

L'altro meccanismo è la chemiotassi, che si basa sul fatto che l'assone si sviluppa all'interno di un ambiente in cui vi è un gradiente di concentrazione di un fattore chemiotropico che lo guida in una direzione particolare. Questo meccanismo viene detto tropismo. Alcune molecole possono agire sia da fattori tropici che da fattori trofici. In certe condizioni sperimentali gli assoni possono rilevare la presenza del fattore di accrescimento nervoso neurotrofina ed accrescersi verso le fonti in cui si trova.



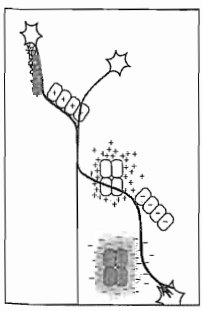


Figura 54.15 Il legame delle semaforine alle neuropiline provoca il collasso dei coni di accrescimento.
A. Esperimento di collasso dei coni di accrescimento utilizzato per isolare la semaforina collapsina-1. Visualizzazione di un cono di accrescimento vitale (1) e dopo che è stato applicato localmente un estratto cerebrale. I filopodi e lamellipodi del cono di accrescimento collassavano già nei primi 10 minuti dopo l'applicazione dell'estratto (2), ma recuperavano nell'ora successiva. Se la collapsina veniva applicata solo da un lato del cono di accrescimento, i filopodi collassavano solo da quel lato ed il cono di accrescimento deviava. (Modificata, da Raper e Kapfhammer, 1992.)
B. Finora sono state identificate almeno 15 semaforine, delle quali 5 sono state riportate in questo disegno schematico. Tutte queste semaforine hanno in comune il dominio extracellulare "sema", ma differiscono per altre caratteristiche. Questa famiglia è composta da molecole che si legano alle membrane e da molecole solubili, che operano sia all'interno che all'esterno del sistema nervoso.
C. Molecole di adesione cellulare dette neuropiline si legano alle proteine della classe delle semaforine III e contribuiscono alla formazione del complesso recettoriale per le semaforine. Una classe diversa di recettori, le plexine, si lega a proteine della classe delle semaforine I.

Tuttavia, esempi chiari di fattori trofici che *in vivo* agiscono anche da fattori tropici non sono stati ancora documentati. Al contrario, indagini dirette alla ricerca di composti che esercitano attrazione chimica su strutture nervose hanno condotto all'isolamento di due glicoproteine, le netrine, che sono correlate fra di loro ma non con fattori trofici noti. Queste proteine secretorie hanno caratteristiche proprie ma contengono sequenze che assomigliano alla porzione N-terminale delle subunità γ delle laminine (Figura 54.12).

La clonazione dei geni per le netrine ha dimostrato che vi è una notevole similarità con il prodotto del gene *unc-6*, che nel nematode *Caenorhabditis elegans* è implicato nella guida degli assoni. Due altri geni di *C. elegans*, i geni *unc-5* e *unc-40*, erano già ritenuti implicati nella codificazione dei recettori per il gene *unc-6* e ciò ha suggerito che nei vertebrati i recettori per le netrine dovrebbero essere correlati con i geni *unc-5* e *unc-40*. Non appena furono clonati i geni *unc-5* e *unc-40* del nematode, furono rapidamente isolati anche i loro omologhi dei mammiferi. Le proteine unc-5H sono omologhe di *unc-5* e la *DCC* e la *neurogenina* sono omologhi di *unc-40* (v. Figura 54.12C). Questi recettori sono membri di due sottoclassi della superfamiglia delle immunoglobuline. La funzione

e la struttura delle netrine e dei loro recettori si sono conservate in misura considerevole nel corso dell'evoluzione naturale (Figura 54.13).

Le efrine e le semaforine guidano i coni di accrescimento fornendo loro segnali inibitori

Le prime prove sperimentali che i coni di accrescimento sono guidati sia da segnali che inibiscono il loro accrescimento che da segnali che lo promuovono sono state ottenute nel corso di ricerche che analizzavano l'organizzazione topografica della via retinotettale. Friedrich Bonhoeffer e collaboratori misero a punto una serie di eleganti esperimenti nei quali espianti di porzioni definite della retina venivano posti su un substrato costituito da frammenti di membrane di cellule del tetto. I frammenti di membrane venivano ottenuti da determinate porzioni del tetto, lungo il suo asse anteroposteriore, e venivano disposti in strisce alternate. Gli assoni provenienti dalla retina temporale (posteriore) crescevano preferenzialmente sulle membrane prelevate dalla parte anteriore del tetto, mostrando una preferenza che ricorda quella che si osserva *in vivo* (Figura 54.14A). Sorprendentemente, il trattamento con il calore delle membrane provenienti dalla parte anteriore del tetto, che secondo le attese avrebbe dovuto inattivare le sostanze che promuovono l'accrescimento, aveva modesti effetti sull'accrescimento degli assoni nelle strisce di membrane, mentre il trattamento con il calore delle membrane provenienti dalla parte posteriore del tetto provocava un accrescimento casuale. Perciò, la preferenza degli assoni per le membrane provenienti dalla parte anteriore del tetto è dovuta alla presenza di materiale inibitorio nelle membrane provenienti dalla parte posteriore del tetto stesso piuttosto che alla presenza di sostanze che esercitano un'attività di attrazione chimica o di adesione nelle membrane provenienti dalla sua parte anteriore.

Facendo uso della metodica delle strisce di membrane, Bonhoeffer e collaboratori isolarono un segnale inibitorio presente nelle membrane provenienti dalla parte posteriore del tetto ma non in quelle della parte anteriore, e lo chiamarono *segnale repulsivo di guida degli assoni* (*repulsive axon guidance signal* o RAGS). Frattanto, e in maniera indipendente, parecchi gruppi di biologi molecolari avevano identificato un'ampia classe di recettori dotati di attività tirosin-chinasica, che ora vengono denominate *chinasi eph*, ed una famiglia analogamente ampia di ligandi associati alle membrane, che ora vengono denominati *efrine* (v. Figura 54.14B). Queste due linee di ricerca finirono con il convergere fra di loro quando esperimenti di clonazione dimostrarono che la RAGS è l'efrina A5. Le chinasi eph e le efrine svolgono numerose funzioni sia nel tessuto nervoso che nei tessuti non nervosi. Nel sistema nervoso in via di sviluppo queste proteine costituiscono un importante gruppo di ligandi e di recettori a carattere inibitorio.

Per isolare altre molecole inibitorie in grado di arrestare l'estensione dei coni di accrescimento, di provocarne il collasso e successivamente di farli estendere in una nuova direzione sono state utilizzate analisi biologiche di tipo diverso. Queste ricerche hanno portato all'isolamento della collapsina-1, che è stata il primo membro isolato nei mammiferi di una famiglia di molecole inibitorie che ora vengono denominate *semaforine* (Figura 54.15A). Finora è stata documentata l'esistenza di almeno 15 semaforine (Figura 54.15B), ciascuna delle quali ha una distribuzione particolare ed è attiva su tipi diversi di neuroni. Molte semaforine sono presenti in forma attiva anche in tessuti non nervosi. I recettori fondamentali per le semaforine sono alcune molecole, dette *neuropiline*, che fanno parte della superfamiglia delle immunoglobuline e una famiglia di proteine dette *plexine*, che possiedono alcune caratteristiche strutturali delle semaforine stesse (Figura 54.14C).

Alcuni coni in via di accrescimento vengono attratti da fattori solubili mentre altri ne vengono respinti

Gli assoni vengono guidati sia da segnali inibitori che da segnali di attrazione che agiscono a grandi distanze, ma soprattutto da fattori chemiotattici negativi dai quali gli assoni tendono ad allontanarsi. Due gruppi di molecole che forniscono questi segnali inibitori sono le semaforine e le netrine, che abbiamo già incontrato rispettivamente come segnali inibitori associati alle cellule e come segnali solubili che generano attrazione. Alcune semaforine si legano alle membrane ed agiscono a piccole distanze, mentre altre vengono secrete in forma solubile e possono fungere da chemiorepellenti. Desta forse ancora più sorpresa il fatto che le medesime netrine che attraggono alcuni assoni possono inibirne altri *in vitro* (Figura 54.16). La particolare risposta che un cono di accrescimento dà alle netrine può dipendere dal suo corredo di recettori per le netrine stesse: la DCC o neogenina mediano risposte di attrazione, mentre gli omologhi della proteina unc-40 possono convertire le risposte di attrazione in risposte di repulsione. Inoltre, variazioni dei livelli intracellulari di messaggeri come l'AMPc possono convertire le risposte di attrazione in risposte di repulsione e viceversa (Figura 54.13B). Infine, alcuni neurotrasmettitori possono arrestare l'estensione dei coni di accrescimento e ciò suggerisce la possibilità che la trasmissione lungo una via sinaptica potrebbe esercitare un effetto inibitorio sulla formazione di un'altra via.

Molecole di famiglie diverse interagiscono fra di loro nella guida degli assoni verso le loro destinazioni

Finora abbiamo visto che lungo il percorso che segue un assone sono disposti numerosi segnali di guida, che il

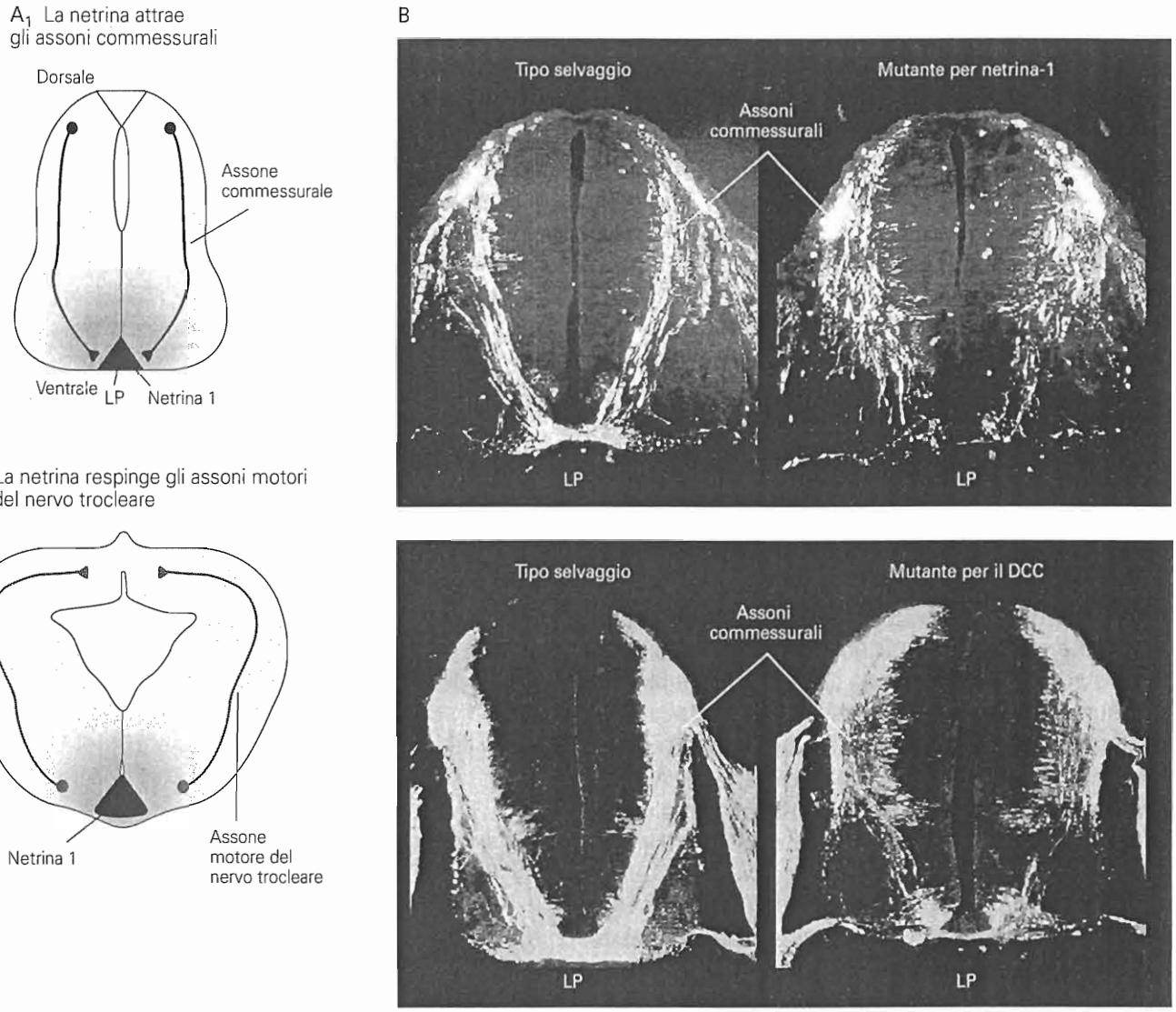


Figura 54.16 La netrina 1 attrae alcune classi di assoni in via di estensione ma ne respinge altre.
A1. Gli assoni commessurali del midollo spinale vengono attratti dalle netrine secrete dalla lamina del pavimento (LP). 2. Nel tronco dell'encefalo lo stesso segnale respinge gli assoni dei motoneuroni del nervo trocleare. Questa repulsione può contribuire a spiegare il fatto che gli assoni dei motoneuroni del trocleare fuoriescano dal tronco dell'encefalo dorsalmente, che costituisce un comportamento insolito per gli assoni motori.
B. Le traiettorie degli assoni commessurali sono alterate in topi mutanti che sono privi di netrina 1 (in alto; da Serafini e collaboratori, 1996) o dei suoi recettori, DCC (in basso; da Fazeli e collaboratori, 1997). Al contrario, gli assoni dei motoneuroni del nervo trocleare seguono traiettorie normali nei topi che sono privi di netrina 1 o di DCC e ciò indica che nella repulsione di questi assoni sono implicati altri fattori.

cono di accrescimento può rispondere a parecchi segnali e che numerose famiglie composte da parecchie molecole sono implicate nella trasmissione e nella ricezione dei segnali di guida. L'obiettivo di dimostrare che in particolari fasi dello sviluppo sono implicate particolari molecole è molto impegnativo, ma l'obiettivo di capire come parecchi segnali di guida operino insieme per condurre un assone al suo bersaglio è ancora più impegnativo. Nonostante ciò, la convergenza che si è avuta recentemente dei risultati di ricerche condotte *in vitro* e *in vivo* ha cominciato a fornire un primo quadro realistico di questo tema di importanza fondamentale. Per illustrare questi aspetti ritorniamo al fenomeno dell'organizzazione topografica delle proiezioni retinotettali.

Gli originali esperimenti chirurgici e comportamentali di Sperry avevano fornito prove convincenti, anche se indirette, che gli assoni retinici e determinate molecole presenti lungo la via che essi percorrono possiedono particolari segnali grazie ai quali gli assoni, in base alla posizione che occupano, possono raggiungere specifici bersagli in appropriate regioni del tetto (v. Figura 54.1). Studi fisiologici ed anatomici successivi hanno fornito prove dirette di tale processo. È stato documentato che gli assoni retinici raggiungono il tetto ottico attraverso una serie di fasi, ciascuna delle quali viene controllata in un modo diverso (v. Figura 54.2), anche se tutte sono di fondamentale importanza per la formazione della mappa topografica. In questi processi sono implicate sia le integrine che le caderine.

Inoltre, l'analisi dell'accrescimento degli assoni retinici all'interno del tetto ha suggerito che a livello di questa struttura vi siano elevati gradienti di sostanze che guida-

no gli assoni retinici (v. Figura 54.4). Mediante esperimenti in cui venivano utilizzate strisce di membrane cellulari, Bonhoeffer e collaboratori hanno dimostrato che le membrane delle cellule del tetto contengono molecole che inibiscono l'accrescimento degli assoni (v. Figura 54.14). La concentrazione di questi segnali inibitori era diversa a seconda della posizione del tetto dalla quale provenivano le membrane, mentre la sensibilità degli assoni a questi segnali era diversa a seconda della posizione dei neuroni a livello retinico. Di conseguenza, questa metodica è diventata di fondamentale importanza per la purificazione dei fattori attivi e per studiare il ruolo svolto da nuovi fattori isolati in altre strutture. Queste metodiche hanno condotto all'identificazione di due ligandi, associati a membrane cellulari, di recettori tirosin-chinasici: l'efrina A2 e l'efrina A5. Entrambi i ligandi vengono espressi nel tetto secondo gradienti orientati dal basso all'alto in direzione rostrale e, nei test condotti mediante l'impiego di strisce di membrane, inibiscono in maniera selettiva l'accrescimento degli assoni provenienti dalla retina temporale. Inoltre, è stato identificato un recettore dotato di attività chinasica che si lega ad entrambi i ligandi, la eph A3, che viene espresso dalle cellule gangliari della retina con un gradiente dal basso all'alto in direzione temporale (Figura 54.17A). Perciò, le efrine A2 e A5 potrebbero essere molto probabilmente i fattori che mediano il tipo di chemiospecificità proposto originariamente da Sperry.

In base a queste scoperte, il ruolo di queste efrine nella formazione della mappa topografica è stato analizzato *in vivo* (v. Figura 54.17B, C). In una prima serie di esperimenti si provocava una iperespressione di efrina A2 nel tetto ottico, in via di sviluppo, di embrioni di Pollo. Con questa procedura sperimentale nella parte rostrale del tetto si sviluppavano piccole aree formate da cellule che erano abnormemente ricche di efrina A2. Gli assoni provenienti dalla retina temporale, che in condizioni normali evitano di estendersi nella parte caudale del tetto che è ricca di efrina A2, non si estendevano neppure in queste aree presenti nella parte rostrale del tetto ed andavano perciò a terminare in posizioni abnormi. Al contrario, gli assoni provenienti dalla retina nasale, che in condizioni normali si estendono verso la parte caudale del tetto, non venivano perturbati dal fatto di incontrare aree contenenti un eccesso di efrina. Al contrario, in topi portatori di mutazioni specifiche dei geni *efrina A2* e *efrina A5* alcuni assoni provenienti dalla retina temporale andavano a terminare in regioni del tetto diverse da quelle fisiologiche ed alcuni si estendevano transitoriamente al di fuori del confine caudale del tetto, fino al collicolo inferiore, mentre gli assoni provenienti dalla retina nasale si comportano in modo normale. In mutanti doppi privi di entrambe le efrine, i deficit sono più gravi di quelli che si osservano in ciascuno dei mutanti singoli. Perciò, entrambe le ricerche indicano che le efrine influenzano il raggiungimento dei bersagli da parte degli assoni provenienti dalla retina temporale.

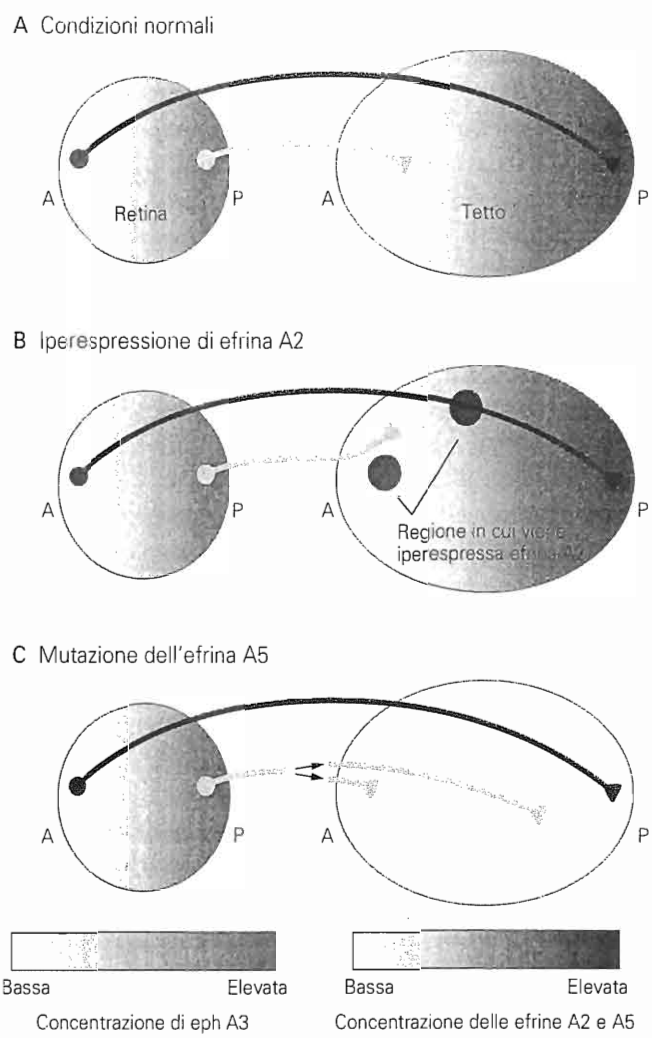


Figura 54.17 Per la formazione della mappa retinotopica del tetto ottico è richiesta la presenza di efrine e di chinasi eph.
A. Le chinasi eph nella retina e le efrine nel tetto ottico sono distribuite secondo gradienti. Questi due gradienti molecolari sono in grado di regolare la topografia delle proiezioni retinotettali perché le efrine si legano alle chinasi eph e l'attivazione delle chinasi eph inibisce l'accrescimento degli assoni. In particolare, nella parte posteriore del tetto i livelli di efrina A2 e A5 sono più elevati di quelli presenti nella parte anteriore e ciò potrebbe provocare l'inibizione dell'estensione degli assoni provenienti dalla parte posteriore della retina, che sono ricchi di eph A3. Tuttavia, le chinasi eph vengono espresse sia nel tetto che nella retina e le efrine vengono espresse sia nella retina che nel tetto e quindi i meccanismi che assicurano la formazione della mappa nel tetto ottico sono sicuramente più complessi.
B. Quando l'efrina A2 viene espressa in regioni del tetto ottico del Pollo che in condizioni normali hanno bassi livelli di questo ligando, gli assoni provenienti dalla retina posteriore evitano i siti di iperespressione e terminano in posizioni anormali. Al contrario, gli assoni provenienti dalla retina anteriore, che in condizioni normali si estendono nella parte posteriore del tetto, che è ricca di efrina, si comportano in maniera normale quando incontrano un eccesso di efrina A2. (Modificata, da Nakamoto e collaboratori, 1996.)
C. In topi mutanti che sono privi di efrina A5 alcuni assoni provenienti dalla retina posteriore terminano nel tetto ottico in posizioni anormali. (Modificata, da Frisen e collaboratori, 1998.)

Il quadro complessivo non è tuttavia così semplice come potrebbero suggerire i risultati degli esperimenti fin qui descritti, in quanto le chinasi eph e le efrine oltre che nel tetto vengono espresse anche nella retina, ed al-

cune efrine ed alcune chinasi eph vengono espresse sia secondo un gradiente dorsoventrale che secondo un gradiente rostrocaudale. Inoltre, alcune forme di attività che si osservano negli esperimenti condotti su strisce di membrane cellulari non sono spiegabili in base alle proprietà note delle efrine e questo fatto suggerisce che anche altre molecole potrebbero contribuire all'organizzazione visuotrofica degli assoni retinici. È forse più importante non dimenticare che ancora manca una spiegazione completa dei meccanismi che stanno alla base delle numerose decisioni che gli assoni prendono lungo la via che li porta al tetto e dopo che hanno raggiunto l'area appropriata del tetto. Nonostante ciò, per la prima volta è disponibile una spiegazione schematica, in termini di meccanismi molecolari, dei processi che presiedono alla formazione di connessioni specifiche a livello cerebrale.

Questo esempio mette in risalto l'importanza che l'impiego di topi il cui patrimonio genetico sia stato modificato da tecniche di ingegneria genetica può avere nello studio dei meccanismi di guida degli assoni. Per completare il quadro delle possibilità che la ricerca attualmente ci mette a disposizione occorre menzionare anche due altre vie di indagine di natura genetica. In primo luogo, come abbiamo messo in risalto a diverse riprese, riveste grande importanza il ricorso ad invertebrati semplici e geneticamente accessibili per affrontare problematiche complesse relative ai meccanismi dello sviluppo del sistema nervoso. In nessun altro campo questo mezzo di ricerca si è rivelato tanto fruttuoso quanto nell'analisi dei meccanismi di guida degli assoni. In *Drosophila* e *C. elegans* sono stati identificati e clonati decine di geni implicati in questo processo. Queste ricerche appaiono ancora più importanti dopo la recente scoperta che parecchi sistemi di guida si sono conservati nel corso dell'evoluzione naturale sia nei vertebrati che negli invertebrati (Figura 54.13). In secondo luogo, il Pesce zebra è diventato recentemente il primo vertebrato in cui sono state applicate le tecniche di mutagenesi che tanto successo hanno riscosso nei moscerini e nei nematodi. Questi studi hanno già portato alla produzione di numerose mutazioni che influiscono sui meccanismi con cui gli assoni del sistema retinotettale vanno alla ricerca delle proprie vie di accrescimento.

Una visione d'insieme

La specificità delle connessioni neuronali costituisce la più sorprendente caratteristica del sistema nervoso. Alla formazione di connessioni così precise contribuiscono numerosi processi che avvengono nel corso dello sviluppo, ma nessun processo è tanto importante quanto la guida degli assoni dal loro punto di origine ai loro particolari bersagli. Il grado di specificità richiesto per stabilire connessioni corrette è estremamente elevato, in quanto molti assoni debbono accrescersi per grandi distanze e debbono aggirare numerosi bersagli presenti lungo il percorso prima di raggiungere i propri bersagli sinaptici e formare con essi connessioni funzionalmente efficaci.

Il sistema nervoso ha sviluppato complessi meccanismi per risolvere il problema delle connessioni. A livello cellulare una strategia di base consiste nel suddividere un lungo percorso in numerosi brevi segmenti. Perciò gli assoni non partono come gli esploratori di una volta, che attraversavano territori completamente sconosciuti alla ricerca di obiettivi lontani, ma ricevono invece, ad intervalli, segnali di guida lungo il percorso. Alcuni assoni che si sviluppano precocemente nell'embrione, quando le distanze sono piccole, servono da impalcature per gli assoni che si sviluppano successivamente. Altri assoni si estendono lungo superfici epiteliali o matrici extracellulari. A volte particolari cellule dette "indicatori stradali" indicano i punti in cui gli assoni debbono compiere scelte divergenti.

L'assone riceve e risponde a questi segnali di guida con un apparato terminale specializzato che è il cono di accrescimento. Il cono di accrescimento è allo stesso tempo una struttura sensitiva e motoria. Contiene numerosi recettori ai quali si legano segnali presenti nell'ambiente e proteine del citoscheletro e possiede dispositivi motori, basati sull'azione dell'actina, che ne assicurano la propulsione in avanti. Possiede anche sistemi di trasduzione dei segnali che convertono il legame dei ligandi con i recettori in istruzioni che guidano il cono di accrescimento. In questo modo l'assone in via di accrescimento può integrare numerosi segnali ed attraversare territori nei quali sono presenti segnali complessi.

Questi ultimi anni sono stati testimoni di un progresso straordinario nell'identificazione di molecole in grado di guidare gli assoni. I segnali di guida sono costituiti da molecole solubili, molecole legate alle membrane cellulari e molecole della matrice extracellulare. Molte molecole solubili sono membri di grandi famiglie di geni, come le netrine, le semaforine, le laminine e le caderine. Le famiglie dei recettori legati alle membrane dei coni di accrescimento sono costituite dalle molecole di adesione che fanno parte della superfamiglia delle immunoglobuline, le caderine, le neuropiline, le plexine e le integrine. Non può dunque destare sorpresa il fatto che, come oggi sappiamo, molte alterazioni neurologiche legate allo sviluppo sono provocate da mutazioni di geni che codificano questi ligandi e questi recettori.

Joshua R. Sanes
Thomas M. Jessell

Flanagan JG, Vanderhaegen P. 1998. The ephrins and eph receptors in neural development. Annu Rev Neurosci 21:309–345.

Kamiguchi H, Hlavin ML, Yamasaki M, Lemmon V. 1998. Adhesion molecules and inherited diseases of the human nervous system. Annu Rev Neurosci 21:97–125.

Mason CA, Sretavan DW. 1997. Glia, neurons, and axon pathfinding during optic chiasm development. Curr Opin Neurobiol 7:647–653.

Mueller BK. 1999. Growth cone guidance: first steps towards a deeper understanding. Annu Rev Neurosci 22:351–388.

O'Leary DD, Wilkinson DG. 1999. Eph receptors and ephrins in neural development. Curr Opin Neurobiol 9:65–73.

Redies C, Takeichi M. 1996. Cadherins in the developing central nervous system. Dev Biol 180:413–423.

Sanes JR, Yamagata M. 1999. Formation of lamina-specific synaptic connections. Curr Opin Neurobiol 9:79–87.

Shapiro L, Colman DR. 1998. Structural biology of cadherins in the nervous system. Curr Opin Neurobiol 8:593–599.

Song HJ, Poo MM. 1999 Signal transduction underlying growth cone guidance by diffusible factors. Curr Opin Neurobiol 9:355–363.

Tessier-Lavigne M, Goodman CS. 1996. The molecular biology of axon guidance. Science 274:1123–1133.

Varela-Echavarría A, Guthrie S. 1997. Molecules making waves in axon guidance. Genes Dev 11:545–557.

BIBLIOGRAFIA

Baier H, Klostermann S, Trowe T, Karlstrom RO, Nusslein-Volhard C, Bonhoeffer F. 1996. Genetic dissection of the retinotectal projection. Development 123:415–425.

Bretscher MS. 1996. Getting membrane flow and the cytoskeleton to cooperate in moving cells. Cell 87:601–606.

Bridgman PC, Dailey ME. 1989. The organization of myosin and actin in rapid frozen nerve growth cones. J Cell Biol 108:95–109.

Burrill JD, Easter SS Jr. 1995. The first retinal axons and their microenvironment in zebrafish: cryptic pioneers and the pretract. J Neurosci 15:2935–2947.

Chien CB, Harris WA. 1994. Axonal guidance from retina to tectum in embryonic Xenopus. Curr Top Dev Biol 29:135–169.

Colamarino SA, Tessier-Lavigne M. 1995. The axonal chemoattractant netrin-1 is also a chemorepellent for trochlear motor axons. Cell 81:621–629.

Deiner MS, Kennedy TE, Fazeli A, Serafini T, Tessier-Lavigne M, Sretavan DW. 1997. Netrin-1 and DCC mediate axon guidance locally at the optic disc: loss of function leads to optic nerve hypoplasia. Neuron 19:575–589.

Fazeli A, Dickinson SL, Hermiston ML, Tighe RV, Steen RG, Small CG, Stoeckli ET, Keino-Masu K, Masu M, Rayburn H, Simons J, Bronson RT, Gordon JI, Tessier-Lavigne M, Weinberg RA. 1997. Phenotype of mice lacking functional deleted in colorectal cancer (DCC) gene. Nature 386:796–842.

Forscher P, Smith SJ. 1988. Actions of cytochalasins on the organization of actin filaments and microtubules in a neuronal growth cone. J Cell Biol 107:1505–1516.

Frisen J, Yates PA, McLaughlin T, Firedman GC, O'Leary DMD, Barbacid M. 1998. Ephrin-A5 (AL-1/RAGS) is essential for proper retinal axon guidance and topographic mapping in the mammalian visual system. Neuron 20:233–243.

Godement P, Wang LC, Mason CA. 1994. Retinal axon divergence in the optic chiasm: dynamics of growth cone behavior at the midline. J Neurosci 14:7024–7039.

Gundersen RW, Barrett JN. 1979. Neuronal chemotaxis: chick dorsal-root axons turn toward high concentrations of nerve growth factor. Science 206:1079–1080.

Harris WA. 1989. Local positional cues in the neuroepithelium guide retinal axons in embryonic Xenopus brain. Nature 339:218-221.

Harrison RG. 1910. The outgrowth of the nerve fiber as a mode of protoplasmic movement. J Exp Zool 9:787–846.

He ZG, Tessier-Lavigne M. 1997. Neuropilin is a receptor for the axonal chemorepellent semaphorin III. Cell 90:739–751.

Heidemann SR. 1996. Cytoplasmic mechanisms of axonal and dendritic growth in neurons. Int Rev Cytol 165:235–296.

Hynes RO. 1996. Targeted mutations in cell adhesion genes: What have we learned from them? Dev Biol 180:402–412.

Kapfhammer JP, Grunewald BE, Raper JA. 1986. The selective inhibition of growth cone extension by specific neurites in culture. J Neurosci 6:2527–2534.

Keino-Masu K, Masu M, Hinck L, Leonardo ED, Chan SS-Y, Culotti JG, Tessier-Lavigne M. 1996. Deleted in colorectal cancer (DCC) encodes a netrin receptor. Cell 87:175–185.

Kidd T, Brose K, Mitchell KJ, Fetter RD, Tessier-Lavigne M, Goodman CG, Tear G. 1998. Roundabout controls axon crossing of the CNS midline and defines a novel subfamily of evolutionarily conserved guidance receptors. Cell 92:205–215.

Klostermann S, Bonhoeffer F. 1996. Investigations of signaling pathways in axon growth and guidance. Perspect Dev Neurobiol 4:237–252.

Kolodkin AL, Levengood DV, Rowe EG, Tai Y-T, Giger RJ, Ginty DD. 1997. Neuropilin is a semaphorin III receptor. Cell 90:753–762.

Koppel AM, Feiner L, Kobayashi H, Raper JA. 1997. A 70 amino acid region within the semaphorin domain activates specific cellular response of semaphorin family members. Neuron 19:531–537.

Lance-Jones C, Landmesser L. 1981. Pathway selection by chick lumbosacral motoneurons during normal development. Proc R Soc Lond B 214:1–18.

Lance-Jones C, Landmesser L. 1981. Pathway selection by embryonic chick motoneurons in an experimentally altered environment. Proc R Soc Lond B 214:19–52.

Letourneau PC. 1975. Cell-to-substratum adhesion and guidance of axonal elongation. Dev Biol 44:92–101.

Lumsden AGS, Davies AM. 1983. Earliest sensory nerve fibres are guided to peripheral targets by attractants other than nerve growth factor. Nature 306:786–788.

Luo L, Jan LY, Jan YN. 1997. Rho family small GTP-binding proteins in growth cone signalling. Curr Opin Neurobiol 7:81–86.

Luo Y, Raible D, Raper JA. 1993. Collapsin: a protein in brain that induces the collapse and paralysis of neuronal growth cones. Cell 75:217-227.

Ming GL, Song HJ, Berninger B, Holt CE, Tessier-Lavigne M, Poo MM. 1997. cAMP-dependent growth cone guidance by netrin-1. Neuron 6:1225–1235.

Mitchison T, Kirschner M. 1988. Cytoskeletal dynamics and nerve growth. Neuron 1:761–772.

Nakamoto M, Cheng H-J, Friedman GC, McLaughlin T, Hansen MJ, Yoon CH, O'Leary DMD, Flanagan JG. 1996. Topographically specific effects of ELF-1 on retinal axon guidance *in vitro* and retinal axon mapping *in vivo*. Cell 86:755–766.

Nakamura H, O'Leary DDM. 1989. Inaccuracies in initial growth and arborization of chick retinotectal axons followed by course corrections and axon remodeling to develop topographic order. J Neurosci 9:3776–3795.

Püschel AW. 1996. The semaphorins: a family of axonal guidance molecules? Eur J Neurosci 8:1317–1321.

Raper JA, Kapfhammer JP. 1990. The enrichment of a neuronal growth cone collapsing activity from embryonic chick brain. Neuron 4:21–29.

Rehder V, Kater SB. 1996. Filopodia on neuronal growth cones: multi-functional structures with sensory and motor capabilities. The Neurosciences 8:81–88.

Serafini T, Colamarino SA, Leonardo ED, Wang H, Beddington R, Skarnes WC, Tessier-Lavigne M. 1996. Netrin-1 is required for commissural axon guidance in the developing vertebrate nervous system. Cell 87:1001–1014.

Serafini T, Kennedy TE, Galko MJ, Mirzayan C, Jessell TM, Tessier-Lavigne M. 1994. The netrins define a family of axon outgrowth-promoting proteins homologous to *C. elegans* UNC-6. Cell 78:409–424.

Taniguchi M, Yuasa S, Fujisawa H, Naruse I, Saga S, Mishina M, Yagi T. 1997. Disruption of semaphorin III/D gene causes severe abnormality in peripheral nerve projection. Neuron 19:519–530.

Tessier-Lavigne M, Placzek M, Lumsden AGS, Dodd J, Jessell TM. 1988. Chemotropic guidance of developing axons in the mammalian central nervous system. Nature 336:775–778.

Varela Echavarria A, Tucker A, Puschel AW, Guthrie S. 1997. Motor axon subpopulations respond differentially to the chemorepellents netrin-1 and semaphorin D. Neuron 18:193–207.

Walter J, Henke-Fahle S, Bonhoeffer F. 1987. Avoidance of posterior tectal membranes by temporal retinal axons. Development 101:909–913.

Weiss P. 1941. Nerve patterns: the mechanics of nerve growth. Growth 5(Suppl):163–203.

Winberg ML, Noordermeer JN, Tamagnone L, Comoglio PM, Spriggs MK, Tessier-Lavigne M, Goodman CS. 1998. Plexin A is a neuronal semaphorin receptor that controls axon guidance. Cell 95:903–916.

Zheng JQ, Poo M, Connor JA. 1996. Calcium and chemotropic turning of nerve growth cones. Perspect Dev Neurobiol 4:205–213.

Zinn K, Sun Q. 1999. Slit branches out: A secieted protein mediates both attractive and repulsive axon guidance. Cell 97:1–4.

La formazione e la rigenerazione delle sinapsi

- **Lo sviluppo della giunzione neuromuscolare è organizzato da interazioni fra i motoneuroni e le fibre muscolari scheletriche**
- **La differenziazione della membrana della cellula muscolare postsinaptica è organizzata dall'assone motore**
  - L'aggregazione dei recettori per l'acetilcolina è innescata dall'agrina
  - La sintesi dei recettori per l'acetilcolina viene stimolata dalla neuroregulina
  - L'attività nervosa reprime la sintesi dei recettori per l'acetilcolina nelle aree non sinaptiche della membrana della cellula muscolare
  - L'assone motore controlla parecchi aspetti della differenziazione della cellula muscolare postsinaptica
- **La differenziazione delle terminazioni dell'assone motore è organizzata dalla fibra muscolare**
- **Dopo la nascita vengono eliminate molte giunzioni neuromuscolari che si erano formate nell'embrione**
- **Le sinapsi centrali e le giunzioni neuromuscolari si sviluppano in modo simile**
  - Le terminazioni nervose centrali si sviluppano gradualmente e vanno incontro a processi di eliminazione
  - Nelle sinapsi centrali i recettori per i neurotrasmettitori tendono ad aggregarsi
  - La fessura sinaptica delle sinapsi centrali è diversa da quella della sinapsi neuromuscolare
- **Il riconoscimento dei bersagli sinaptici è estremamente specifico**
- **Dopo la lesione di un nervo possono formarsi nuove connessioni nervose**
  - Le lesioni degli assoni si ripercuotono sia sui neuroni che sulle cellule circostanti
  - Le capacità rigenerative del sistema nervoso periferico sono maggiori di quelle del sistema nervoso centrale
  - A livello delle aree lesionate del sistema nervoso centrale la rigenerazione degli assoni può essere promossa da interventi terapeutici
  - Per il ristabilimento delle funzioni occorre che abbia luogo la rigenerazione delle sinapsi
- **Una visione d'insieme**

Nei tre capitoli precedenti (52-54) abbiamo descritto i primi eventi dello sviluppo del sistema nervoso dei mammiferi: la formazione del tubo neurale, la sua suddivisione lungo gli assi anteroposteriore e dorsoventrale, la nascita e la differenziazione dei neuroni e delle cellule gliali e l'estensione degli assoni. Dopo aver raggiunto i propri bersagli fisiologici gli assoni cominciano a formare le sinapsi, che sono quelle strutture che permettono di trasmettere i segnali fra le cellule nervose. Con lo sviluppo delle sinapsi si completa la formazione delle connessioni del sistema nervoso. Una volta che le sinapsi si sono formate i circuiti che elaborano le informazioni sono in grado di funzionare. Successivamente, la capacità di ogni circuito nervoso di elaborare informazioni viene affinata con il suo utilizzo. In questo senso il sistema nervoso continua a svilupparsi per tutta la vita.

Nel processo di formazione delle sinapsi si distinguono tre eventi fondamentali: la formazione di connessioni selettive fra l'assone in via di sviluppo ed il suo bersaglio, la differenziazione dei coni di accrescimento dell'assone in terminazioni nervose e la formazione dell'apparato postsinaptico della cellula bersaglio. Questi eventi dipendono fondamentalmente da interazioni intercellulari. Attualmente i ricercatori ritengono unanimemente che una serie di segnali fra le cellule sia responsabile non solo del riconoscimento da parte dell'assone della cellula postsinaptica che costituisce il suo bersaglio fisiologico (e a volte anche di una particolare regione della superficie della cellula postsinaptica), ma anche della differenziazione coordinata degli elementi pre- e postsinaptici della sinapsi stessa. In questo capitolo perciò concentreremo la nostra attenzione sui segnali intercellulari che stanno alla base della formazione della sinapsi.

Gran parte di ciò che conosciamo sulle interazioni che avvengono nel corso dello sviluppo è stata ottenuta da ricerche condotte sulla giunzione neuromuscolare, che è la sinapsi che il motoneurone stabilisce con la fibra muscolare scheletrica. Per la sua semplicità e la sua accessibilità alle indagini sperimentali questa sinapsi è diventa-

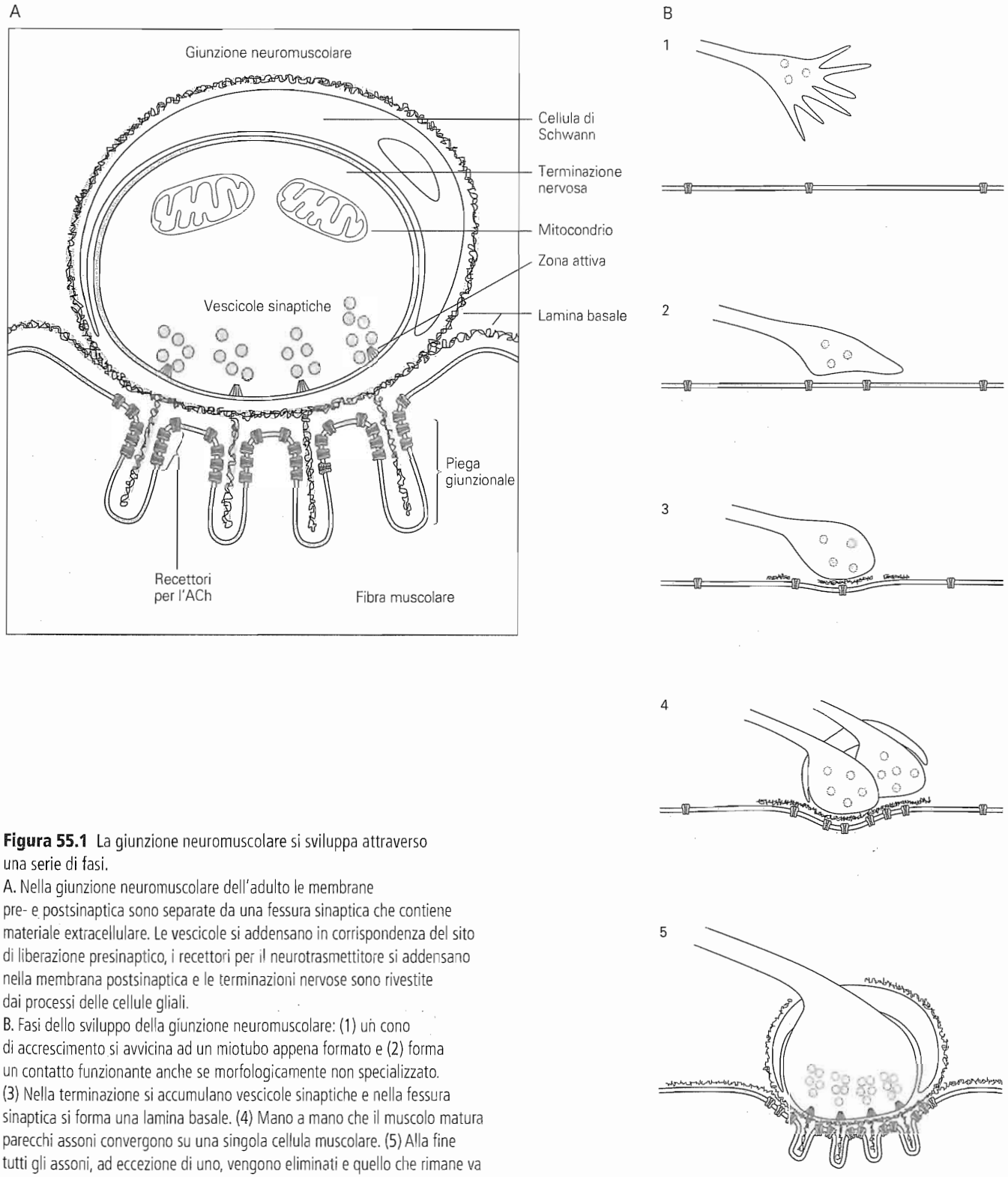


Figura 55.1 La giunzione neuromuscolare si sviluppa attraverso una serie di fasi.
A. Nella giunzione neuromuscolare dell'adulto le membrane pre- e postsinaptica sono separate da una fessura sinaptica che contiene materiale extracellulare. Le vescicole si addensano in corrispondenza del sito di liberazione presinaptico, i recettori per il neurotrasmettitore si addensano nella membrana postsinaptica e le terminazioni nervose sono rivestite dai processi delle cellule gliali.
B. Fasi dello sviluppo della giunzione neuromuscolare: (1) un cono di accrescimento si avvicina ad un miotubo appena formato e (2) forma un contatto funzionante anche se morfologicamente non specializzato. (3) Nella terminazione si accumulano vescicole sinaptiche e nella fessura sinaptica si forma una lamina basale. (4) Mano a mano che il muscolo matura parecchi assoni convergono su una singola cellula muscolare. (5) Alla fine tutti gli assoni, ad eccezione di uno, vengono eliminati e quello che rimane va incontro a maturazione. (Basata su dati di Hall e Sanes, 1993.)

ta un utile modello per lo studio delle caratteristiche ultrastrutturali ed elettrofisiologiche delle sinapsi chimiche (v. Capitolo 11). Per queste sue caratteristiche, nonché per la grande quantità di conoscenze che si sono accumulate sulla giunzione neuromuscolare dell'adulto, questa sinapsi è diventata anche un sistema di riferimento per l'analisi dello sviluppo delle sinapsi. Perciò in questo capitolo utilizzeremo la sinapsi neuromuscolare per esemplificare le proprietà fondamentali dello sviluppo delle sinapsi. Successivamente applicheremo le conoscenze acquisite su questo modello di sinapsi ad altre sinapsi, meno accessibili all'approccio sperimentale, del sistema nervoso periferico e di quello centrale. Infine, prenderemo in esame le limitate capacità del sistema nervoso centrale di formare nuove sinapsi a seguito di lesioni che lo interessano ed analizzeremo nuove strategie che possono essere messe in campo per ovviare a queste limitazioni.

Lo sviluppo della giunzione neuromuscolare è organizzato da interazioni fra i motoneuroni e le fibre muscolari scheletriche

La giunzione neuromuscolare dell'adulto è formata da tre tipi di cellule: la terminazione dell'assone di un motoneurone, una fibra muscolare e alcune cellule di Schwann. Tutte e tre questi tipi di cellule sono estremamente differenziati a livello delle loro regioni di apposizione (Figura 55.1A).

Le terminazioni dei motoneuroni presentano numerose vescicole sinaptiche che contengono il neurotrasmettitore acetilcolina (ACh). Molte di queste vescicole si addensano in corrispondenza di un tratto specializzato di membrana presinaptica, detto *zona attiva*, a livello del quale si fondono con la membrana plasmatica della terminazione nervosa e liberano il loro contenuto nella fessura sinaptica (v. Capitolo 4). La terminazione nervosa contiene anche numerosi mitocondri, che forniscono l'energia necessaria per sintetizzare, accumulare e liberare il neurotrasmettitore e per recuperare e riciclare le membrane dopo che è avvenuta la fusione delle vescicole. Al contrario, i tratti di assone motore da cui si originano le terminazioni contengono numerosi neurofilamenti, ma hanno poche vescicole o mitocondri e non presentano nessuna zona attiva.

Le cellule di Schwann sono cellule gliali che isolano completamente l'assone motore, dal punto in cui fuoriesce dal midollo spinale fino alle sue terminazioni. Le cellule di Schwann preterminali formano la guaina mielinica, mentre quelle terminali presentano sottili processi che formano uno strato continuo non mielinico che ricopre le terminazioni nervose.

In corrispondenza delle regioni di apposizione con le zone attive della terminazione nervosa la superficie della fibra muscolare presenta una serie di infossamenti, a livello dei quali si formano una serie di siti postsinaptici detti *pieghe giunzionali*. I siti postsinaptici sono ricchi di recettori per l'ACh e contengono una complessa struttura citoscheletrica che assicura il mantenimento *in situ* dei recettori, nonché numerose molecole di adesione e di segnalazione. Al contrario, le regioni extrasinaptiche della membrana della fibra muscolare non presentano pieghe, possiedono pochi recettori per l'ACh ed un citoscheletro del tutto diverso.

Tutta la fibra muscolare è rivestita da uno strato di materiale extracellulare detto *lamina basale*. La porzione sinaptica della lamina basale è in continuazione con la porzione non sinaptica, alla quale è strutturalmente simile, anche se le due regioni possiedono strutture molecolari diverse. Per esempio, la lamina basale sinaptica è ricca dell'enzima acetilcolinesterasi, che idrolizza l'ACh liberata e perciò mette fine alla sua azione.

Il processo di formazione della sinapsi inizia quando un assone motore, guidato dai numerosi fattori descritti nel Capitolo 54, raggiunge un muscolo scheletrico in via di sviluppo e si approssima ad una fibra muscolare immatura o *miotubo*. Successivamente, viene stabilito un contatto ed inizia il processo di differenziazione. Il cono di accrescimento comincia a trasformarsi in terminazione nervosa mentre la porzione della superficie della fibra muscolare che sta dal lato opposto alla terminazione nervosa si differenzia dalle regioni non sinaptiche. Mano a mano che lo sviluppo procede, compaiono le diverse componenti della sinapsi e diventano evidenti i segni ul-

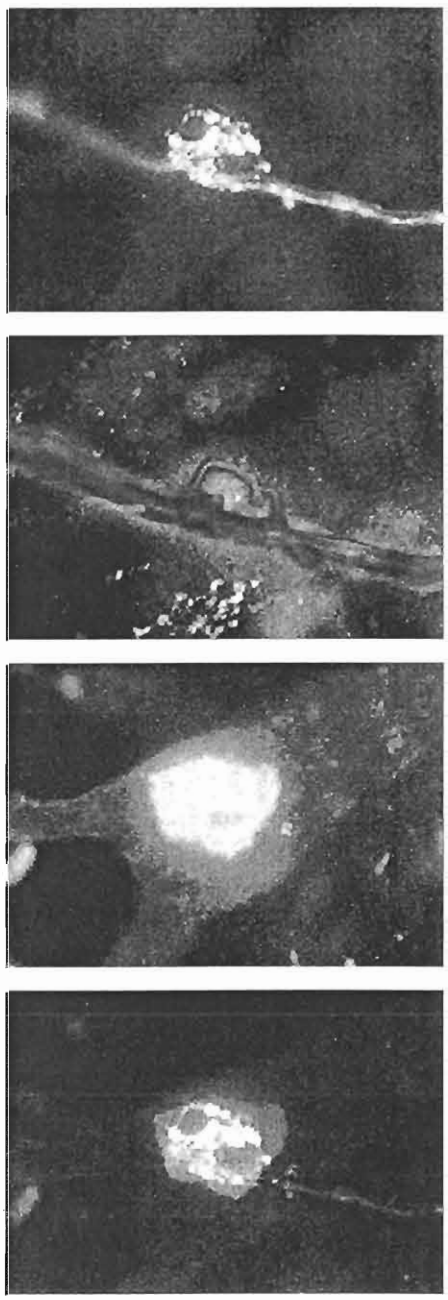


Figura 55.2 La cellula nervosa e quella muscolare organizzano reciprocamente la loro differenziazione in corrispondenza dei punti di apposizione. Le immagini mostrano neuroni embrionali e cellule muscolari tenuti insieme in coltura, colorati successivamente con anticorpi per i neurofilamenti degli assoni (in blu), per le proteine delle vescicole sinaptiche (in verde) e per i recettori per l'ACh (in rosso). Nelle regioni di apposizione fra cellula nervosa e cellula muscolare nei neuroni si formano arborizzazioni terminali ricche di vescicole e povere di filamenti e nelle cellule muscolari compaiono aggregati di recettori per l'ACh. (Per concessione di Young-Jin Son.)

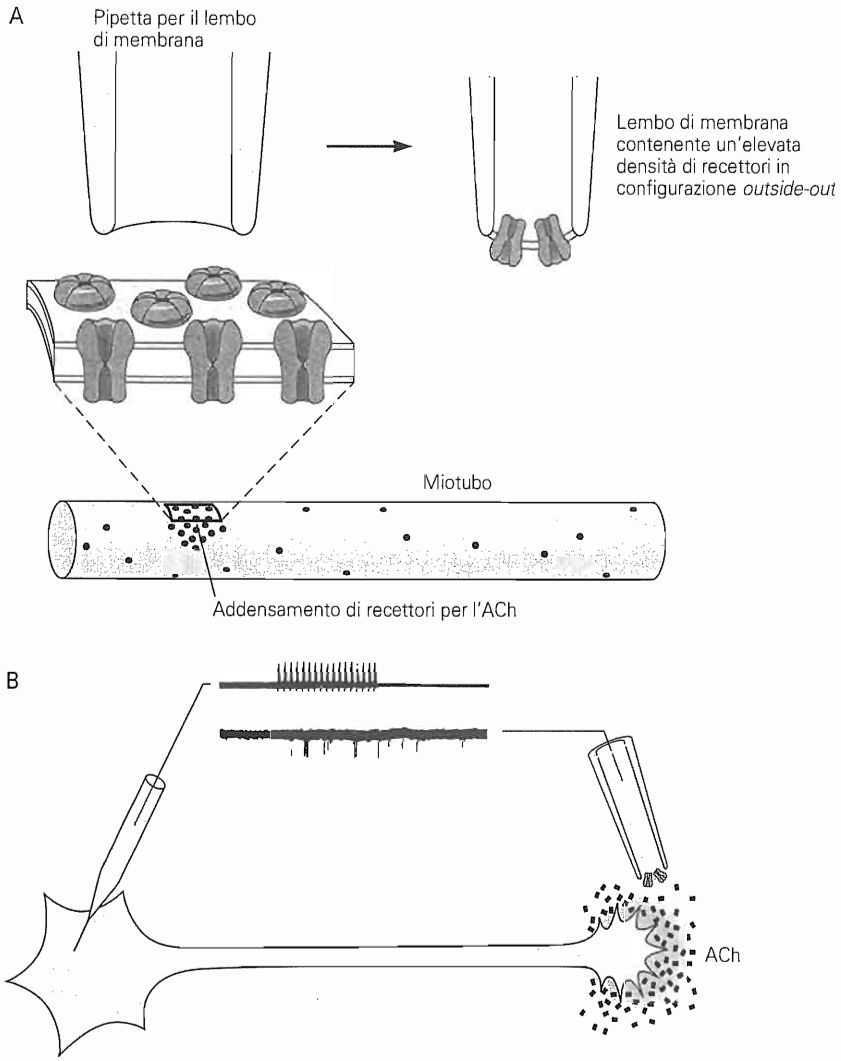


Figura 55.3 Sia le cellule nervose che quelle muscolari sono in grado di formare componenti sinaptiche indipendentemente dalla presenza delle cellule dell'altro tipo, anche se per la differenziazione delle sinapsi sono necessarie interazioni intercellulari fra i due tipi di cellule. A. Dimostrazione della liberazione di ACh dai coni di accrescimento. La punta di un elettrodo viene ricoperta con un lembo di membrana di cellula muscolare contenente un'elevata densità di recettori per l'ACh in configurazione *outside-out*. B. Per stimolare un singolo motoneurone in coltura viene utilizzato un microelettrodo; nel tracciato in alto sono riportati i potenziali evocati con la stimolazione. Il lembo di membrana contenente i recettori per l'ACh viene attivato dall'ACh liberata dal neurone a seguito della sua stimolazione. Nel tracciato in basso è riprodotta l'attività dei recettori per l'ACh. La micropipetta contenente i recettori per l'ACh viene utilizzata come bio-rivelatore dell'ACh liberata. Facendo uso di questo metodo, è stato dimostrato che gli assoni motori sintetizzano e liberano ACh anche quando non sono presenti miotubi. (Basata su dati di Hume e collaboratori, 1983.)

trastrutturali della differenziazione sinaptica sia a livello pre- e postsinaptico che a livello della fessura sinaptica. Alla fine del processo di sviluppo la giunzione neuromuscolare acquisisce la sua forma finale (v. Figura 55.1B).

Un'indicazione sui meccanismi che stanno alla base della formazione delle sinapsi ci viene fornita da tre caratteristiche generali dello sviluppo della giunzione neuromuscolare. In primo luogo, il neurone e la cellula muscolare organizzano reciprocamente la loro differenziazione. In linea di principio, l'accurata apposizione delle membrane specializzate pre- e postsinaptica potrebbe essere spiegata da meccanismi di programmazione indipendenti delle proprietà del neurone e della cellula muscolare. Tuttavia, ricerche condotte su cellule in coltura hanno dimostrato che le cose vanno altrimenti. Quando motoneuroni e mioblasti provenienti da embrioni di Pollo o di roditori vengono coltivati separatamente, i mioblasti si fondono e formano miotubi e i motoneuroni emettono i loro assoni che si estendono verso i miotubi. Nei punti in cui le due cellule si incontrano entrambe acquisiscono le strutture specializzate che si osservano nelle sinapsi che si formano *in vivo* (Figura 55.2). Il punto di contatto iniziale fra i due tipi di cellule è essenzialmente casuale; perciò il sito in cui si sviluppa la specializzazione sinaptica non è predeterminato. Invece la formazione di queste zone di specializzazione viene avviata e organizzata da segnali molecolari che passano fra la cellula nervosa e la cellula muscolare.

La seconda caratteristica fondamentale dello sviluppo della giunzione neuromuscolare è costituita dal fatto che le nuove componenti della sinapsi vengono aggiunte in serie seguendo fasi di sviluppo ben precise. Perciò la giunzione neuromuscolare neoformata non è semplicemente una versione immatura della sinapsi completamente sviluppata. Per esempio, anche se la membrana dell'assone e quella della cellula muscolare stabiliscono contatti nelle prime fasi della sinaptogenesi, solo nelle fasi successive si verifica l'ampliamento della fessura sinaptica e la formazione della lamina basale. Analogamente, i recettori per l'ACh si aggregano a livello della membrana postsinaptica prima che nella fessura sinaptica si accumuli l'acetilcolinesterasi. Nella terminazione nervosa le zone attive si formano solo dopo che si sono accumulate le vescicole sinaptiche e nella membrana postsinaptica le pieghe giunzionali si formano solo dopo che si è avuta la maturazione della terminazione nervosa. Intorno all'epoca della nascita un singolo miotubo è innervato da parecchi assoni, ma tutti questi assoni, ad ec-

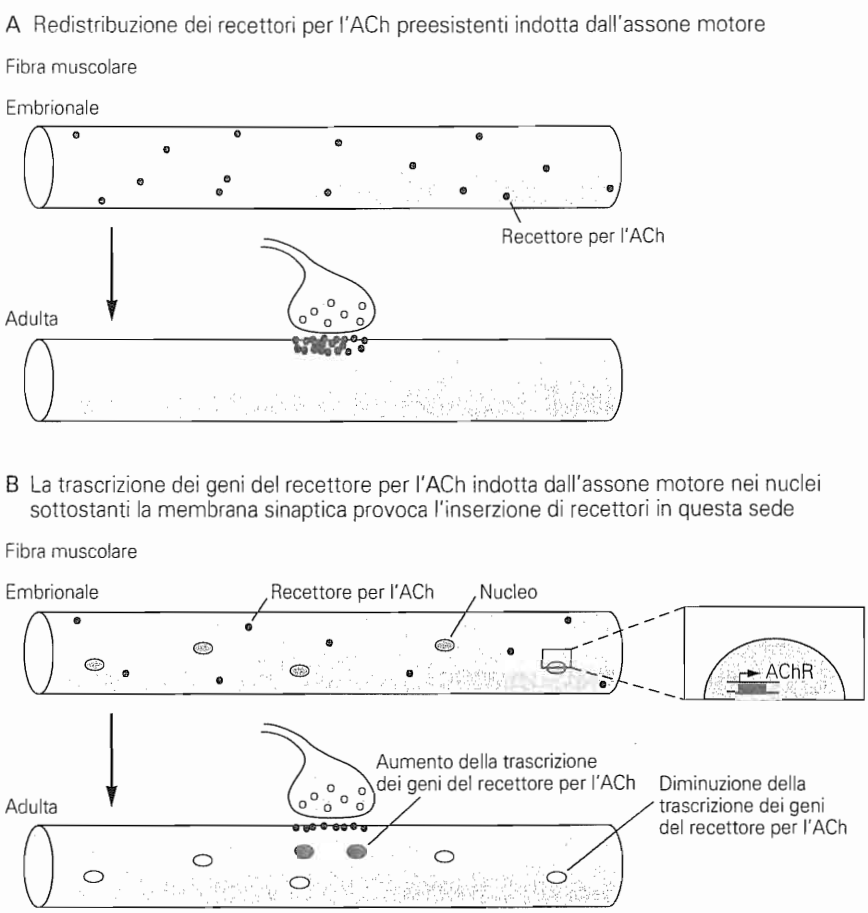


Figura 55.4 L'addensamento dei recettori per l'ACh a livello della giunzione neuromuscolare è dovuto sia alla traslocazione che alla regolazione trascrizionale dei recettori.
A. I recettori per l'ACh si distribuiscono in maniera diffusa sulla superficie dei miotubi di recente formazione. Mano a mano che procede lo sviluppo, il numero di recettori presenti nelle regioni extrasinaptiche diminuisce, mentre aumenta a livello della sinapsi. Questa ridistribuzione è dovuta in parte all'aggregazione di recettori preesistenti in corrispondenza della terminazione nervosa.
B. Inoltre, l'espressione dei geni per il recettore per l'ACh viene modificata mano a mano che il miotubo matura. Inizialmente, i geni vengono espressi in tutto il miotubo. Successivamente l'espressione di questi geni aumenta nei nuclei che si trovano direttamente al di sotto della terminazione nervosa. In una fase ulteriore la trascrizione dei geni per il recettore per l'ACh diminuisce nei nuclei che si trovano nelle regioni extrasinaptiche. Queste variazioni della trascrizione fanno sì che la sintesi dei recettori per l'ACh finisca con l'essere localizzata nei siti sinaptici della fibra muscolare.

cezione di uno, si retraggono nelle prime fasi della vita postnatale (Figura 55.1B). È improbabile che questa complessa sequenza di eventi sia organizzata dal semplice contatto fra cellula nervosa e cellula muscolare. È invece più probabile che vengano scambiati segnali fra questi due tipi di cellule: è probabile che la cellula nervosa invii alla cellula muscolare un segnale che innesca le prime fasi del processo postsinaptico di differenziazione e la cellula muscolare invii un segnale in senso retrogrado che innesca le fasi iniziali della differenziazione della terminazione nervosa. È inoltre probabile che la terminazione nervosa invii altri segnali alla cellula muscolare anche in seguito e che questi tipi di interazioni da un tipo di cellula all'altra continuino ad aver luogo.

La terza caratteristica fondamentale dello sviluppo della giunzione neuromuscolare è costituita dal fatto che la maggior parte delle componenti sinaptiche del motoneurone e del miotubo si sviluppano indipendentemente. Per esempio, gli assoni motori formano vescicole sinaptiche e sintetizzano il neurotrasmettitore anche in assenza del muscolo. Infatti, ingegnosi metodi di registrazione elettrofisiologica hanno dimostrato che le vescicole dei coni di accrescimento liberano ACh in risposta alla stimolazione elettrica anche prima che i coni stessi abbiano raggiunto le loro cellule bersaglio (Figura 55.3A). Analogamente, miotubi non innervati sintetizzano recettori per l'ACh in grado di legare molecole di neurotrasmettitore. Inoltre, alcuni di questi recettori si raggruppano fra di loro e formano aggregati di elevata densità, molto simili a quelli che si trovano nella membrana postsinaptica; tali aggregazioni si mettono in rapporto con componenti del citoscheletro e della lamina basale presenti anche *in vivo* in corrispondenza delle sinapsi (Figura 55.3B). Tuttavia, quando si formano le sinapsi, queste formazioni specializzate si disperdono e se ne formano di nuove in corrispondenza dei siti di contatto fra la cellula nervosa e la cellula muscolare. Queste osservazioni indicano che è improbabile che i segnali che nel corso dello sviluppo vengono scambiati fra cellula nervosa e cellula muscolare siano segnali che inducono cambiamenti di massa delle proprietà cellulari, come quelli che regolano le prime fasi della neurogenesi (Capitolo 52). Al contrario, il ruolo della cellula nervosa e di quella muscolare in via di sviluppo è quello di assicurare che le componenti degli apparati pre- e postsinaptico si formino in quantità appropriate, nell'epoca adatta e nelle sedi corrette. Per questo motivo è utile assumere che i segnali intercellulari che controllano la sinaptogenesi agiscano da organizzatori piuttosto che da induttori.

La differenziazione della membrana della cellula muscolare postsinaptica è organizzata dall'assone motore

Per illustrare in che modo gli assoni organizzano la differenziazione della membrana postsinaptica prenderemo in esame lo sviluppo dei recettori per l'ACh della giun-

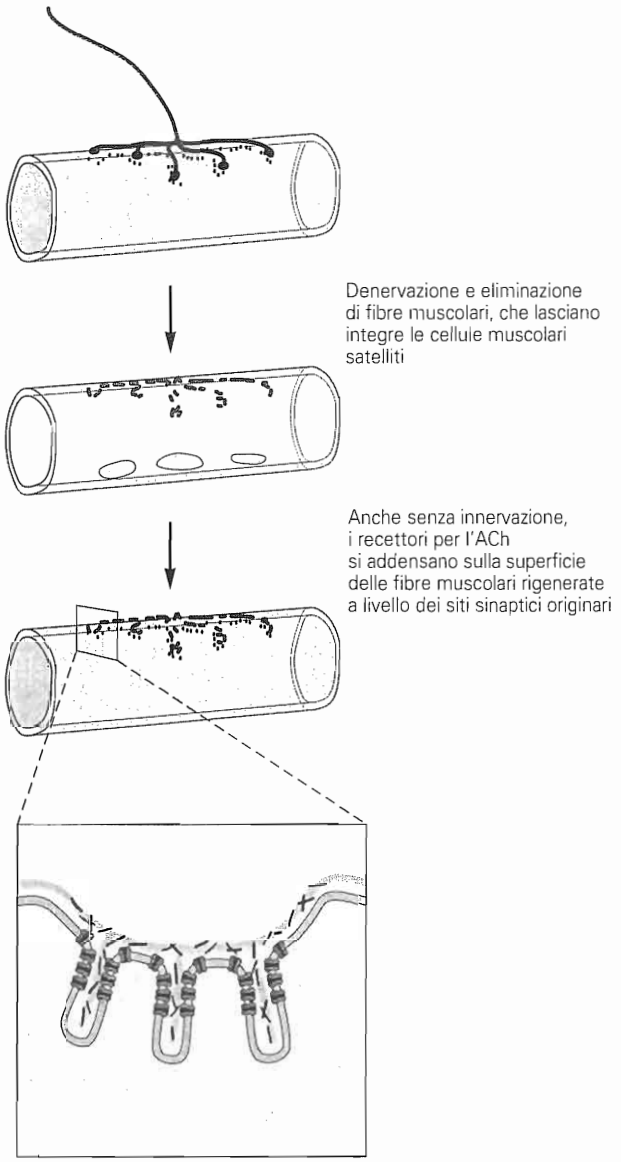


Figura 55.5 L'addensamento dei recettori per l'ACh sulla superficie delle cellule muscolari viene diretto da componenti della lamina basale della sinapsi. La denervazione di una fibra muscolare scheletrica e l'eliminazione di fibre muscolari dell'adulto lasciano intatto il rivestimento della lamina basale. Cellule muscolari satelliti proliferano e si differenziano formando nuove fibre muscolari. L'espressione dei recettori per l'ACh sulla superficie delle fibre muscolari così rigenerate si concentra nella regione della lamina basale sinaptica, anche quando viene impedita la loro reinnervazione. Queste osservazioni hanno dimostrato che componenti della lamina basale sono in grado di dirigere la localizzazione dei recettori per l'ACh sulla membrana delle cellule muscolari. (Basata sulle osservazioni di McMahan, 1990.)

zione neuromuscolare. Come abbiamo visto nel Capitolo 11, i recettori per l'ACh sono pentameri, composti dalle subunità α, β, δ, γ o ϵ, che vengono codificate dai relativi geni. Le subunità formano una struttura a forma di barile che attraversa tutta la membrana; quando si lega all'ACh il canale formato da questa struttura si apre e lascia passare cationi.

Subito dopo che per fusione dei mioblasti si sono formati i miotubi, vengono attivati i geni che codificano le subunità del recettore per l'ACh. Dopo la loro sintesi le diverse subunità vengono riunite nel reticolo sarcoplasmatico e poi inserite nella membrana. Anche se alcuni recettori si addensano formando degli aggregati, la maggior parte di essi si distribuisce per tutta la membrana con una densità di circa 1000 recettori per μm^2. Una volta che la sinapsi si è completamente formata, la distribuzione dei recettori si modifica radicalmente. Essi raggiungono una concentrazione molto elevata a livello dei siti sinaptici della membrana (fino ad una densità di 10.000 recettori per μm^2), mentre si riducono drasticamente nella membrana non sinaptica (dove raggiungono una densità di 10 per μm^2 o ancora minore). Questa differenza di mille volte nella densità dei recettori si verifica in poche decine di micron in corrispondenza del margine della zona di apposizione della terminazione nervosa (v. Figura 55.4B).

La redistribuzione dei recettori per l'ACh dipende dalla combinazione degli effetti di tre processi diversi: la traslocazione di recettori per l'ACh all'interno della membrana da regioni non sinaptiche a regioni sinaptiche, un'attivazione trascrizionale dell'espressione dei geni per le subunità del recettore per l'ACh nei pochi nuclei che si trovano direttamente al di sotto della membrana postsinaptica e la repressione dell'espressione dei geni per queste stesse subunità nei nuclei che si trovano a livello delle regioni non sinaptiche della membrana. L'assone motore controlla tutto il programma di redistribuzione, ma usa segnali diversi per regolare ciascuno di questi processi. Passiamo ad esaminare singolarmente ciascun processo.

L'aggregazione dei recettori per l'acetilcolina è innescata dall'agrina

Per analizzare la distribuzione dei recettori per l'ACh sulla superficie delle fibre muscolari è necessario innanzitutto marcarli. Il metodo che più comunemente viene usato per visualizzare i recettori per l'ACh sulla superficie delle cellule muscolari è quello che prevede l'uso di una tossina, la α-bungarotossina, che è stata isolata dal veleno del serpente velenoso *Bungarus bungaris*. Questa proteina di basso peso molecolare si lega in modo specifico e quasi irreversibilmente ai recettori per l'ACh, inattivandoli. Nel suo ambiente naturale il serpente utilizza la α-bungarotossina per paralizzare la preda. In laboratorio i neurobiologi coniugano un fluoroforo con la tossina ed in questo modo marcano i recettori per l'ACh.

Monroe Cohen, Gerald Fischbach ed i loro collaboratori hanno analizzato la distribuzione dei recettori per l'ACh marcati su cellule muscolari *in vitro* prima e dopo l'innervazione da parte dei motoneuroni. Prima dell'innervazione i recettori per l'ACh si distribuivano uniformemente sulla superficie delle cellule muscolari o formavano occasionalmente degli aggregati, dopo l'innervazione, al contrario, i recettori già marcati in precedenza tendevano ad addensarsi in corrispondenza dei siti sinaptici. Anche la semplice osservazione che i recettori presenti sulla superficie delle cellule muscolari prima dell'arrivo

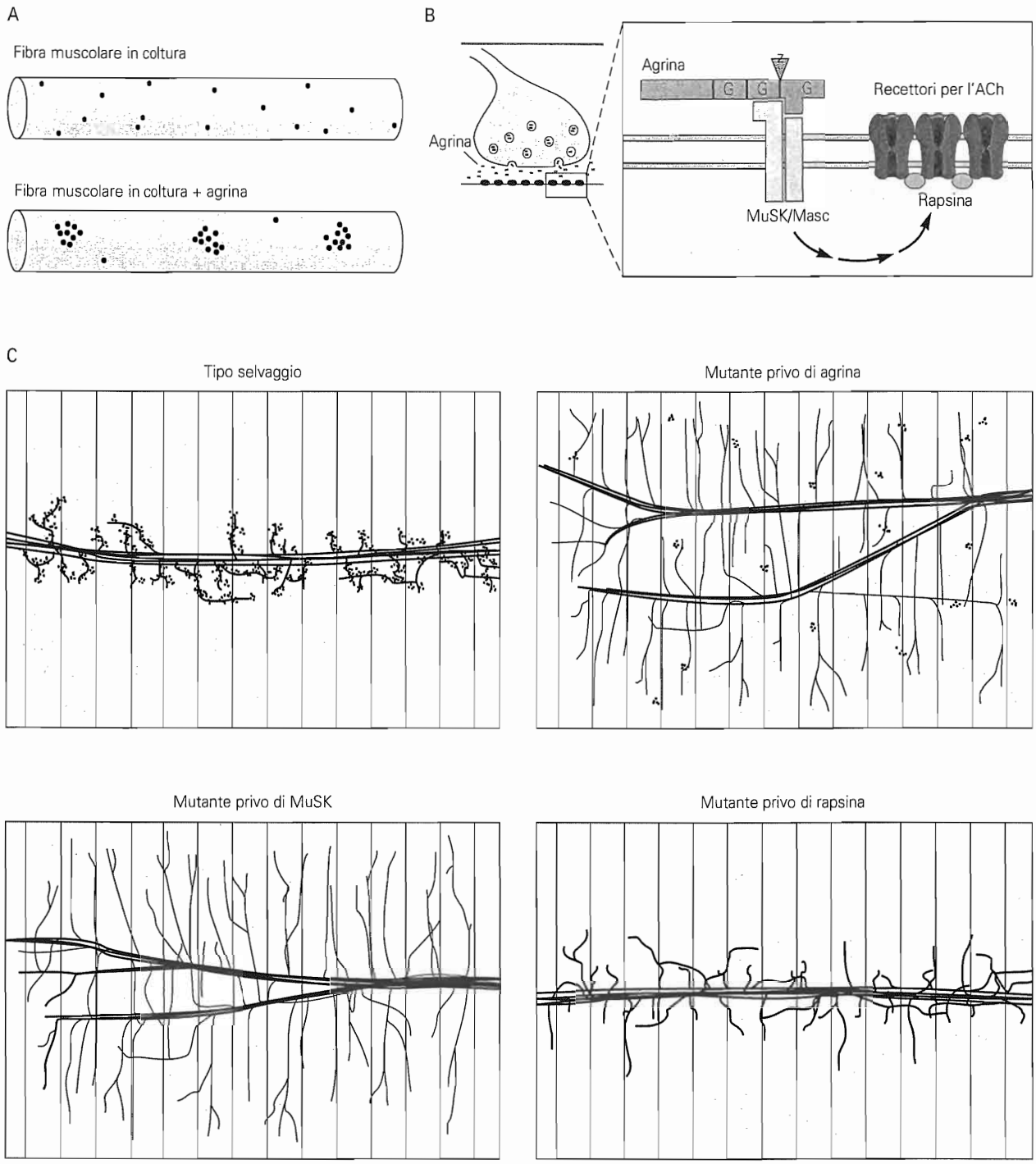


Figura 55.6 L'agrina liberata dalle terminazioni nervose agisce attraverso le proteine MuSK e la rapsina per indurre l'addensamento dei recettori per l'ACh a livello dei siti sinaptici della fibra muscolare. A. I recettori per l'ACh di miotubi in coltura venivano marcati con rodamina coniugata ad α-bungarotossina. In condizioni di controllo si formavano pochi aggregati di recettori, ma l'aggiunta di estratti di lamina basale induceva la loro aggregazione. Questa metodica è stata utilizzata per purificare l'agrina dagli estratti di lamina basale. B. L'agrina è un proteoglicano di grandi dimensioni presente nella matrice extracellulare. La capacità dell'agrina di indurre l'addensamento dei recettori per l'ACh è regolata dal rimaneggiamento alternativo a livello di un sito detto "z". Solo i neuroni sintetizzano l'isoforma attiva contenete il sito z. L'agrina attiva il recettore MuSK, che è una tirosin-chinasi associata alla membrana, e in questo modo innesca una cascata di reazioni intracellulari che determinano l'aggregazione dei recettori. La rapsina, che è una proteina citoplasmatica associata al recettore per l'ACh, è essenziale per l'aggregazione dei recettori. C. Muscoli di un topo neonato di ceppo selvaggio e di mutanti privi di agrina, MuSK o rapsina. I muscoli sono stati marcati sia con traccianti per i recettori per l'ACh (puntinato grigio) che per le fibre nervose (grigio scuro). Sin dalla nascita si formano aggregati di recettori per l'ACh al di sotto di ogni terminazione nervosa. Nei mutanti privi di agrina si formano pochi aggregati di recettori, mentre nei mutanti privi di MuSK o di rapsina non se ne formano affatto. Tuttavia, nei mutanti privi di rapsina la concentrazione dei recettori per l'ACh a livello dell'area sinaptica è più elevata di quella che si osserva a livello delle estremità dei miotubi in quanto la loro trascrizione a livello sinaptico rimane inalterata. Tutti e tre i mutanti presentano anche alterazioni delle terminazioni nervose in quanto il muscolo non è in grado di sintetizzare i fattori specifici che agiscono in direzione retrograda. (Basata su dati di Gautam e collaboratori, 1995, 1996; e di DeChiara e collaboratori, 1996.)

delle terminazioni nervose vadano in seguito a localizzarsi in corrispondenza delle sinapsi indica che gli assoni motori provocano la ridistribuzione dei recettori per l'ACh nella compagine della membrana. Basandosi sui risultati di queste ricerche e su quelli di esperimenti di denervazione che indicavano la lamina basale quale sede dell'attività responsabile dell'addensamento dei recettori per l'ACh (Figura 55.5), Uel McMahan e collaboratori sono andati alla ricerca dei fattori che possono influenzare l'addensamento dei recettori per l'ACh nei miotubi dell'embrione. Queste indagini hanno portato all'isolamento di un proteoglicano di ~400 kDa detto agrina (Figura 55.6). L'agrina viene sintetizzata dai motoneuroni, trasportata lungo gli assoni, liberata dalle terminazioni nervose ed incorporata nella fessura sinaptica. Questa sostanza viene sintetizzata anche dalle cellule muscolari, ma le isoforme nervose dell'agrina sono un migliaio di volte più attive nella loro capacità di indurre l'addensamento dei recettori per l'ACh.

La generazione di topi mutanti privi di agrina ha permesso di documentare in maniera convincente che l'agrina è implicata nell'organizzazione dei recettori per l'ACh. Questi topi mutanti presentano notevoli alterazioni funzionali delle giunzioni neuromuscolari e alla nascita vanno incontro a morte. In questi topi il numero, le dimensioni e la densità dei recettori per l'ACh sono notevolmente ridotti (v. Figura 55.6C). Analoghe riduzioni si osservano nelle altre componenti dell'apparato postsinaptico, comprese le proteine del citoscheletro, della membrana cellulare e della lamina basale. È interessante rilevare che in questi topi mutanti si osservano anche alterazioni della differenziazione degli elementi presinaptici. Tuttavia, le alterazioni degli elementi presinaptici probabilmente non dipendono direttamente dalla mancanza di agrina nei motoneuroni ma sono la conseguenza indiretta dell'incapacità dell'apparato postsinaptico alterato di generare segnali in grado di guidare la specializzazione delle terminazioni presinaptiche.

Qual è il meccanismo d'azione dell'agrina? Nelle membrane dei miotubi sono presenti parecchie molecole che interagiscono con l'agrina, compreso il distroglicano, che è di fondamentale importanza per il mantenimento della stabilità del muscolo, ed alcune integrine, che mediano le interazioni con numerose componenti della matrice extracellulare. Alcune di queste molecole, o eventualmente tutte, possono essere importanti, ma la migliore candidata a fungere da recettore per l'agrina è una tirosin-chinasi specifica del muscolo, detta MuSK. Questa proteina è concentrata, in condizioni normali, a livello dei siti sinaptici della membrana delle cellule muscolari e i muscoli di topi mutanti privi di MuSK non presentano addensamenti di recettori per l'ACh (v. Figura 55.6C). I miotubi provenienti da questi mutanti, tenuti in coltura, esprimono livelli normali di recettori per l'ACh, ma l'agrina non è in condizione di indurre la loro aggregazione. Perciò, la proteina MuSK sembra essere una componente critica del recettore per l'agrina. Tuttavia, l'agrina non si lega direttamente alla MuSK e ciò implica che il recettore per l'agrina deve avere anche un'altra subunità.

Una componente fondamentale della cascata di reazioni che vengono avviate dalla MuSK è una proteina citoplasmatica detta rapsina. *In vivo* questa proteina è colocalizzata con i recettori per l'ACh ed è presente a livello degli aggregati di recettori per l'ACh subito dopo la loro formazione. *In vitro* essa induce l'aggregazione dei recettori per l'ACh. Nei topi privi di rapsina i muscoli si formano normalmente e i recettori per l'ACh vengono prodotti in quantità adeguate ma non si addensano in corrispondenza dei siti sinaptici della membrana plasmatica (v. Figura 55.6C). Perciò la rapsina è una componente essenziale dell'apparato citoscheletrico responsabile dell'addensamento dei recettori per l'ACh.

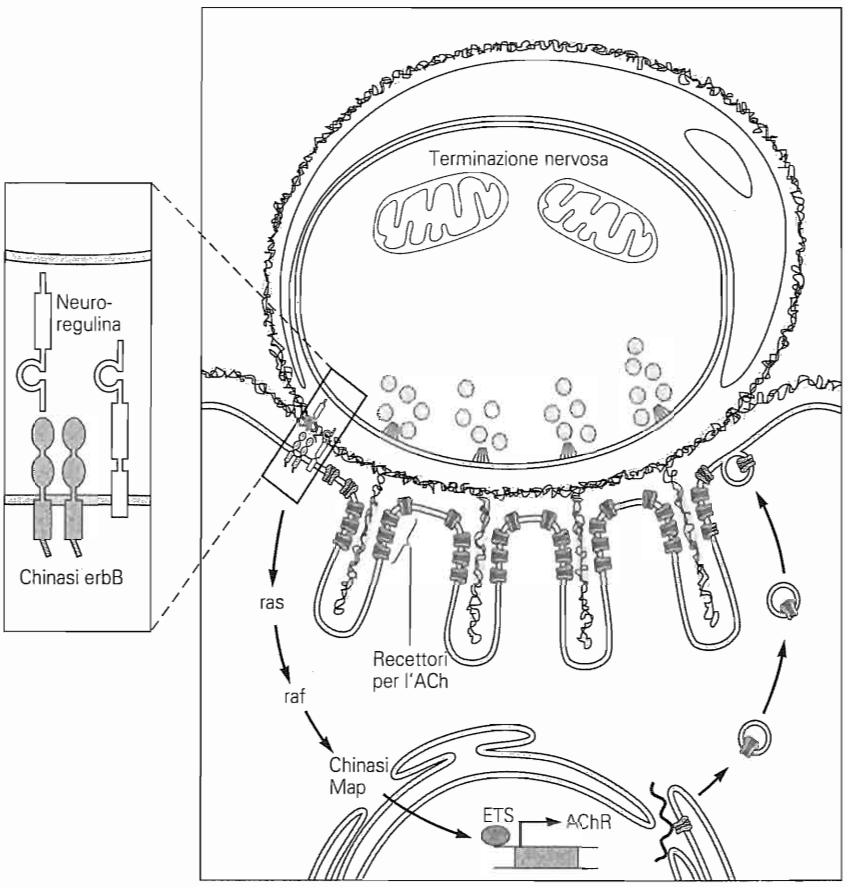
Anche se molte componenti della membrana sinaptica e del citoscheletro della cellula muscolare si distribuiscono in modo diffuso nei topi privi di rapsina, la MuSK invece si concentra a livello dei siti sinaptici. È perciò probabile che la MuSK sia una componente fondamentale dell'impalcatura sinaptica primordiale alla quale la rapsina fa pervenire recettori per l'ACh ed altre proteine postsinaptiche. L'agrina liberata dalle terminazioni nervose induce la localizzazione della MuSK a livello dei siti sinaptici e la attiva. A sua volta, la MuSK stimola l'aggregazione dei recettori per l'ACh mediante la sua attività chinasica ed è implicata nella strutturazione delle sinapsi. In questo modo la terminazione nervosa non solo stimola la specializzazione dei siti sinaptici della cellula muscolare, ma contribuisce anche all'aggregazione dei recettori per l'ACh a livello di quelle parti della membrana plasmatica che si trovano in apposizione ai siti di liberazione dell'ACh (e dell'agrina) dalle terminazioni nervose.

La sintesi dei recettori per l'acetilcolina viene stimolata dalla neuroregulina

I motoneuroni non solo innescano il processo di addensamento dei recettori per l'ACh nella membrana postsinaptica, ma stimolano anche la sintesi di questi recettori. Le ricerche condotte per identificare le molecole che mediano queste azioni hanno condotto all'identificazione di un composto denominato ARIA (*acetylcholine receptor inducing activity*), che successivamente è stato ridenominato neuroregulina. Questo composto è in grado di stimolare l'espressione dei geni per le subunità del recettore per l'ACh. Esperimenti di clonazione molecolare hanno dimostrato che la neuroregulina è il prodotto del gene che codifica una proteina che era stata in precedenza purificata come il ligando di un gruppo di tirosin-chinasi che fungono da recettori, dette erbB2, erbB3 ed erbB4.

Al pari dell'agrina, la neuroregulina viene sintetizzata sia dai motoneuroni che dalle cellule muscolari; al pari della MuSK, le chinasi erbB sono concentrate a livello della membrana postsinaptica delle cellule muscolari. Nel loro complesso queste osservazioni suggeriscono che

A La neuroregulina controlla la trascrizione del gene del recettore per l'ACh



B Nei topi eterozigoti per la mancanza del gene per la neuroregulina si osserva una diminuzione dei recettori per l'ACh

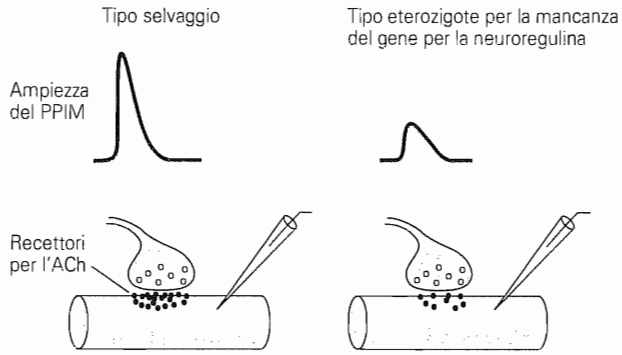


Figura 55.7 La neuroregulina stimola l'espressione dei geni che codificano i recettori per l'ACh.
A. Le neuroreguline vengono sintetizzate e secrete dagli assoni motori. Il legame delle neuroreguline alle chinasi erbB della membrana postsinaptica attiva la trascrizione dei geni per il recettore per l'ACh attraverso una cascata di protein-chinasi. Le neuroreguline vengono sintetizzate anche dalle cellule muscolari ed il gene per la neuroregulina, sottoposto a rimaneggiamento alternativo, genera più di 20 tipi di neuroregulina che si legano alla membrana cellulare e alla matrice. Queste neuroreguline possono influenzare la sintesi dei recettori per l'ACh sia come messaggeri derivati dalle terminazioni nervose che come messaggeri derivati dalle cellule muscolari. Inoltre, dalle cellule muscolari vengono espresse tre diverse chinasi erbB (erbB2, erbB3 e erbB4) e la proteina erbB3 viene espressa anche dalle cellule di Schwann. La neuroregulina può stimolare l'espressione dei recettori per l'ACh anche attraverso vie di trasduzione che utilizzano ras ed i fattori di trascrizione raf e della classe ETS.
B. Nei topi eterozigoti per la mancanza del gene per la neuroregulina si osserva una diminuzione dei recettori per l'ACh. Sia la densità dei recettori per l'ACh che l'ampiezza del potenziale di placca in miniatura (PPIM) sono diminuiti di circa il 50% nei topi eterozigoti rispetto a quelli di tipo selvaggio e ciò suggerisce che la neuroregulina sia un fattore che limita la velocità di espressione dei recettori per l'ACh. (Da Sandrock e collaboratori, 1997.)

la neuroregulina attivi le chinasi erbB ed in questo modo stimoli la sintesi dei recettori per l'ACh da parte delle cellule muscolari (Figura 55.7A). I topi mutanti privi di neuroregulina, erbB2 o erbB4 vanno incontro a morte nelle prime fasi dell'embriogenesi a causa di malformazioni cardiovascolari e, di conseguenza, non possono essere utilizzati per studiare la differenziazione delle sinapsi. Tuttavia, negli animali eterozigoti per questa altera-

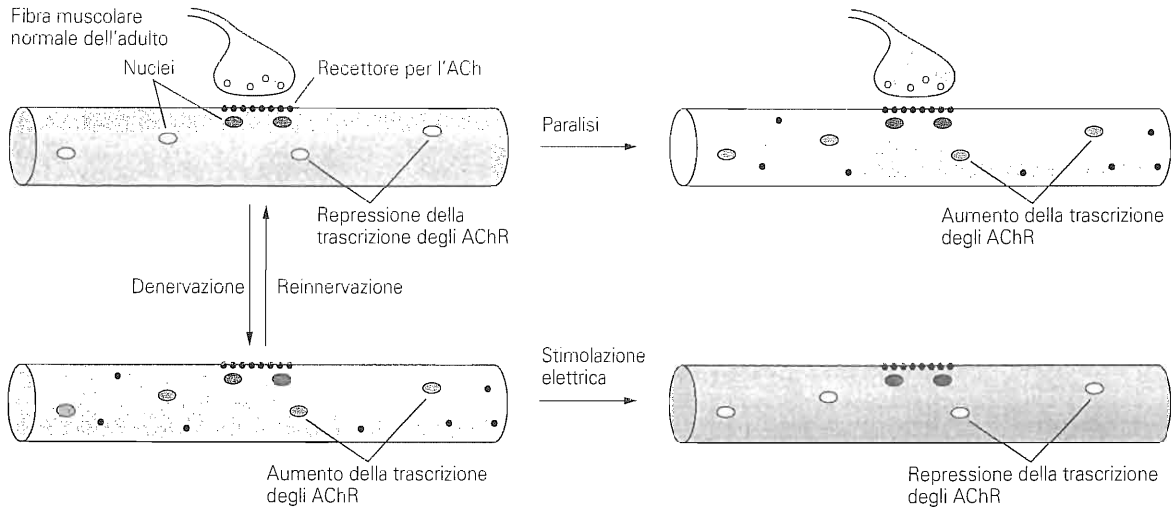


Figura 55.8 L'espressione del recettore per l'ACh (AChR) nelle aree non sinaptiche della membrana della fibra muscolare viene regolata dall'attività delle terminazioni nervose. Nel corso dello sviluppo l'attività elettrica generata per via sinaptica reprime l'espressione dei geni del recettore per l'ACh a livello dei nuclei che si trovano al di fuori delle regioni sinaptiche della fibra muscolare embrionale e quest'azione fa sì che la densità dei recettori per l'ACh si riduca a livello di queste regioni. I nuclei disposti in prossimità dei siti sinaptici non subiscono quest'azione repressiva dell'attività elettrica. Dopo denervazione, nei nuclei disposti nelle regioni extrasinaptiche aumenta l'espressione dei geni del recettore per l'ACh, anche se quest'aumento non raggiunge i livelli che si osservano nei nuclei disposti in prossimità delle sinapsi. La paralisi del muscolo produce effetti simili a quelli indotti dalla denervazione, mentre la stimolazione elettrica di un muscolo denervato ha effetti simili a quelli dell'attività delle terminazioni nervose e fa sì che il livello dei recettori per l'ACh a livello della membrana extrasinaptica rimanga basso.

zione genetica della neuroregulina la densità dei recettori per l'ACh a livello della membrana postsinaptica ed il livello di RNA per le subunità del recettore per l'ACh sono ridotti di circa il 50% (Figura 55.7B). Queste osservazioni suffragano l'ipotesi che la neuroregulina sia un attivatore della specializzazione della membrana postsinaptica, anche se non forniscono alcuna indicazione se sia più importante la neuroregulina derivata dalle terminazioni nervose o quella derivata dalle cellule muscolari.

Per quale motivo le terminazioni nervose debbono stimolare l'espressione dei geni per il recettore per l'ACh quando i miotubi possono esprimere questi geni da soli? La risposta può risiedere nella particolare geometria della fibra muscolare. Le singole fibre muscolari sono lunghe parecchi millimetri e contengono centinaia di nuclei che si distribuiscono per tutta la loro lunghezza. Nonostante l'azione dell'agrina, i recettori per l'ACh sintetizzati in prossimità delle estremità della fibra muscolare non sono in grado di raggiungere la sinapsi. Tuttavia, parecchi nuclei si trovano addensati proprio al di sotto della membrana sinaptica ed i loro prodotti non debbono compiere un lungo percorso per raggiungere la sinapsi. Questi nuclei che si trovano in posizione subsinaptica esprimono i geni che codificano le subunità del recettore per l'ACh (oltre a quelli che codificano alcune altre componenti della membrana postsinaptica) a livelli molto più elevati dei nuclei della stessa cellula che non si trovano in corrispondenza della sinapsi (v. Figura 55.4). La concentrazione degli mRNA per le subunità del recettore per l'ACh nelle aree sinaptiche fa sì che la sintesi e l'inserzione dei recettori per l'ACh avvenga preferenzialmente in prossimità dei siti sinaptici. Perciò, mediante le loro azioni locali la neuroregulina e le chinasi erbB attivano la trascrizione nei nuclei che si trovano in corrispondenza della sinapsi ed in questo modo stimolano la sintesi dei recettori per l'ACh specificatamente a livello delle aree sinaptiche.

L'attività nervosa reprime la sintesi dei recettori per l'acetilcolina nelle aree non sinaptiche della membrana della cellula muscolare

Intorno all'epoca della nascita la densità dei recettori per l'ACh nelle regioni non sinaptiche della membrana delle cellule muscolari diminuisce. Tuttavia, nelle aree non sinaptiche della membrana plasmatica vengono persi più recettori di quelli che si addensano a livello della sinapsi. La perdita dei recettori non sinaptici deriva principalmente dalla diminuzione dell'espressione dei geni per le subunità del recettore per l'ACh, che determina una diminuzione dell'mRNA per questo recettore e, di conseguenza, della sintesi del recettore stesso.

Come è stato originariamente dimostrato da ricerche condotte sul muscolo denervato, la diminuzione dell'espressione del recettore per l'ACh dipende da un'azione repressiva delle terminazioni nervose. Quando le fibre muscolari vengono denervate, come accade quando viene leso il nervo di moto, la densità dei recettori per l'ACh nella membrana postsinaptica aumenta in modo marcato; a questo fenomeno è stato dato il nome di *ipersensibilità da denervazione*. Quest'azione repressiva delle terminazioni nervose è mediata dall'attività elettrica del muscolo e non da fattori proteici quali l'agrina o la neuroregulina. In condizioni normali, le terminazioni nervose mantengono il muscolo elettricamente attivo e l'attività muscolare riduce la sintesi dei recettori. Infatti, la stimolazione diretta di un

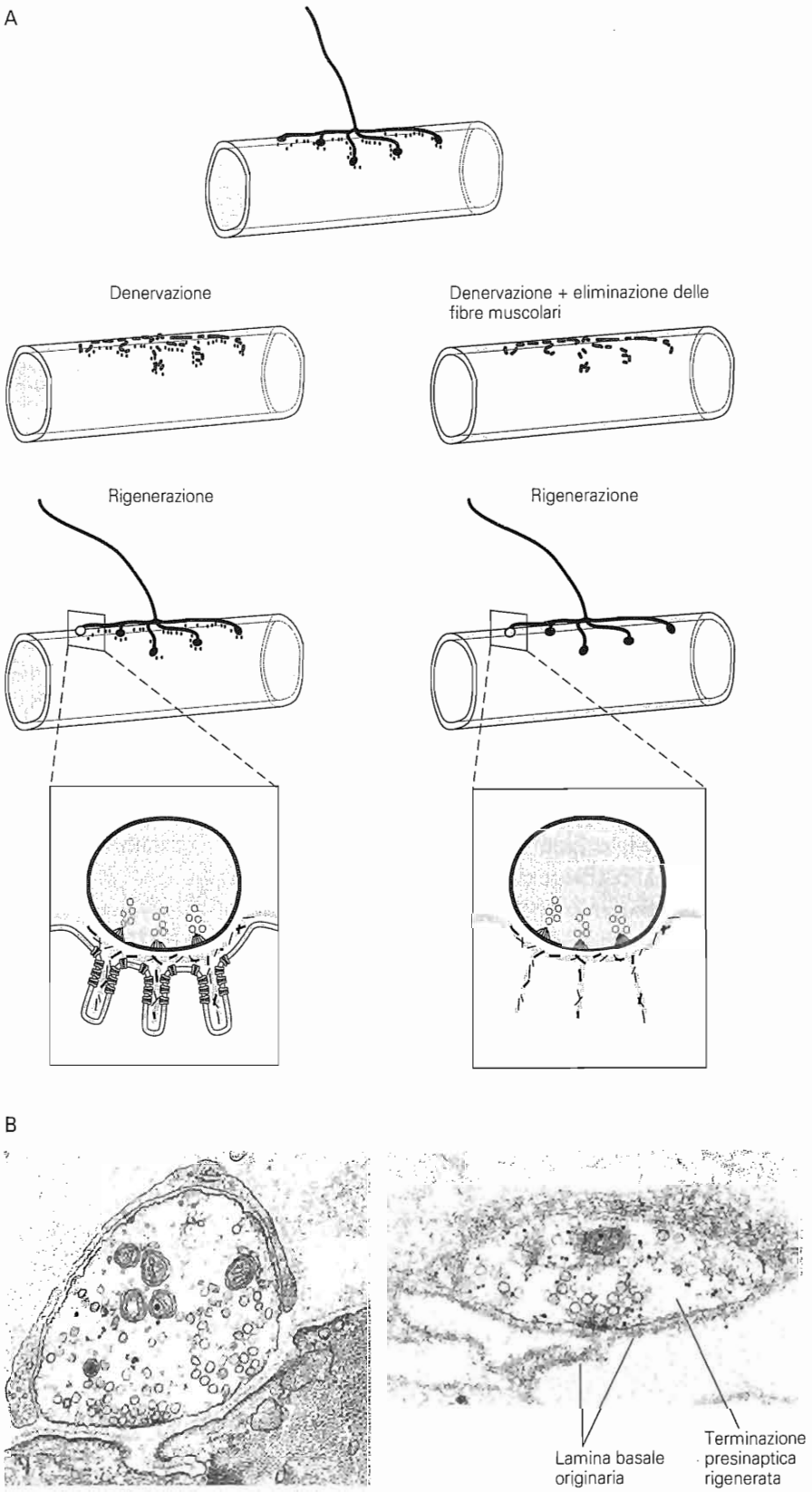


Figura 55.9 All'organizzazione delle terminazioni nervose contribuiscono componenti della lamina basale dei siti sinaptici.
A. Dopo la lesione di un nervo gli assoni motori rigenerano e formano nuove giunzioni neuromuscolari. Quasi tutte le nuove sinapsi si formano a livello dei siti sinaptici originari (a sinistra). Una forte preferenza per i siti sinaptici originari permane anche dopo la rimozione delle fibre muscolari, che lascia una sorta di "spettro" di lamina basale (a destra). Inoltre, gli assoni in via di rigenerazione, quando vengono in contatto con la lamina basale dei siti sinaptici originari, si differenziano in terminazioni nervose. Ciò implica che componenti della lamina basale sinaptica sono responsabili della selettività della reinnervazione dei siti sinaptici ed avviano il processo di differenziazione dei coni di accrescimento in terminazioni nervose.
B. Microfotografia di una giunzione neuromuscolare normale (a sinistra) che documenta la differenziazione delle terminazioni nervose a seguito della reinnervazione di uno "spettro" di lamina basale (a destra). (Da Glicksman e Sanes, 1983.)

muscolo denervato, mediante elettrodi impiantati in permanenza al suo interno, provoca una diminuzione dell'espressione dei recettori per l'ACh ostacolando o invertendo l'effetto della denervazione (Figura 55.8). Di converso, quando l'attività nervosa viene bloccata mediante l'applicazione di un anestetico locale, il numero dei recettori per l'ACh presenti in tutta la fibra muscolare aumenta, anche se la sinapsi è integra. Il blocco della trasmissione sinaptica mediante applicazione di α-bungarotossina alla fibra muscolare produce effetti simili. Perciò, il numero dei recettori per l'ACh a livello delle regioni extrasinaptiche della fibra muscolare viene controllato dal livello dell'attività della fibra muscolare.

In sintesi, perciò, il nervo utilizza l'ACh per reprimere l'espressione dei geni del recettore per l'ACh. La corrente che passa attraverso il recettore genera un poten-

ziale d'azione che si propaga per tutta la fibra muscolare. Questa depolarizzazione induce l'apertura di canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti attraverso i quali gli ioni Ca^{2+} entrano all'interno della cellula. Gli ioni Ca^{2+} che entrano all'interno della cellula attivano una cascata di reazioni di protein-chinasi che trasducono segnali che raggiungono i nuclei delle regioni non sinaptiche e regolano la trascrizione dei geni dei recettori per l'ACh. Perciò le stesse variazioni di voltaggio che producono la contrazione muscolare per un periodo dell'ordine dei millisecondi regolano anche la trascrizione dei geni del recettore per l'ACh per periodi dell'ordine dei giorni.

L'assone motore controlla parecchi aspetti della differenziazione della cellula muscolare postsinaptica

L'organizzazione di molte componenti dell'apparato postsinaptico viene influenzata dai tre segnali emessi dalle terminazioni nervose (agrina, neuroregulina e ACh) che inducono l'addensamento dei recettori per l'ACh. I topi privi di agrina, di MuSK o di rapsina presentano alterazioni che interessano quasi tutte le componenti specializzate della regione postsinaptica. Nonostante ciò, non tutte le componenti vengono regolate allo stesso modo in quanto esse si sviluppano attraverso una serie di fasi disposte secondo una sequenza predeterminata. Per esempio, l'agrina stimola l'aggregazione delle molecole di acetilcolinesterasi e dei recettori per l'ACh, ma per la sintesi dell'acetilcolinesterasi è necessaria anche l'attività delle fibre muscolari. Il fatto che l'attività delle terminazioni nervose sia necessaria per la sintesi dell'acetilcolinesterasi ma non per la sintesi dei recettori per l'ACh può fornire una spiegazione dell'espressione sequenziale della sintesi di queste due proteine sinaptiche.

La differenziazione delle terminazioni dell'assone motore è organizzata dalla fibra muscolare

Subito dopo che è avvenuto il contatto del cono di accrescimento di un assone motore con un miotubo in via di sviluppo comincia una forma rudimentale di neurotrasmissione. L'assone libera l'ACh racchiusa all'interno delle vescicole, il neurotrasmettitore si lega con i recettori ed il muscolo risponde con una depolarizzazione ed una debole contrazione. L'inizio della trasmissione nella nuova sinapsi dipende dalle capacità intrinseche di ciascuna delle due cellule che formano la sinapsi. Tuttavia, le proprietà intrinseche delle due cellule non sono sufficienti per spiegare il marcato aumento della velocità di liberazione del neurotrasmettitore che si verifica dopo che si è stabilito il contatto fra terminazione nervosa e cellula muscolare nonché l'accumulo delle vescicole sinaptiche e la formazione delle zone attive a livello di piccole porzioni dell'assone motore che sono direttamente a ridosso della superficie muscolare. Queste fasi dello sviluppo della sinapsi dipendono da segnali che vengono ritrasmessi dalla cellula muscolare alla terminazione nervosa in direzione retrograda.

Le prove sperimentali dell'esistenza di questi segnali retrogradi sono state ottenute mediante esperimenti di reinnervazione del muscolo dell'adulto. Anche se l'assotomia provoca la denervazione delle fibre muscolari ed induce la proliferazione dei recettori per l'ACh in regioni non sinaptiche, l'apparato postsinaptico rimane in larga misura intatto. Esso è ancora riconoscibile per i nuclei che si trovano in corrispondenza della sinapsi, per le pieghe giunzionali e per i recettori per l'ACh, che continuano ad addensarsi in maggior numero nelle aree sinaptiche che in quelle extrasinaptiche della cellula muscolare. Gli assoni periferici che sono stati lesionati rigenerano rapidamente (a differenza di quelli del sistema nervoso centrale) e formano nuove giunzioni neuromuscolari che sia morfologicamente che funzionalmente sono molto simili a quelle originarie. Un secolo fa Fernando Tello, che era un allievo di Santiago Ramón y Cajal, osservò che la maggior parte di queste giunzioni si forma a livello dei siti sinaptici preesistenti delle fibre muscolari denervate (Figura 55.8A) anche se le membrane postsinaptiche occupano appena lo 0,1% della superficie della fibra muscolare (Figura 55.9). Perciò gli assoni motori debbono essere in grado di riconoscere segnali presenti nell'apparato postsinaptico. Inoltre, la specializzazione della terminazione presinaptica dell'assone compare solo a livello dei siti di contatto con la cellula muscolare. Infatti, le zone attive si formano direttamente di fronte all'imboccatura delle pieghe giunzionali e perciò ricostruiscono la normale morfologia delle sinapsi con un livello di precisione inferiore al micron.

Quali sono i fattori responsabili della differenziazione della terminazione presinaptica? Le nostre conoscenze su questi fattori sono molto meno sviluppate di quelle che abbiamo sugli organizzatori derivati dalle terminazioni nervose. È stato ipotizzato che questi fattori potrebbero essere costituiti da molecole di adesione cellulare dello stesso tipo di quelle che promuovono l'accrescimento del neurite. Per esempio, due molecole di adesione cellulare omofiliche, la NCAM e la N-caderina (v. Capitolo 54) sono presenti sia sul cono di accrescimento dell'assone motore che sulla superficie dei miotubi in via di sviluppo. Entrambe queste molecole promuovono l'accrescimento degli assoni motori sui miotubi e le azioni di adesione reciproca che esse mediano potrebbero stabilizzare i primi contatti fra terminazioni nervose e cellule muscolari. Altri fattori coinvolti potrebbero essere fattori trofici solubili dello stesso tipo di quelli che promuovono la sopravvivenza e la differenziazione dei neuroni (v. Capitolo 53). Il fattore neurotrofico di origine cerebrale ed il fattore neurotrofico ciliare determinano un rapido aumento della liberazione del neurotrasmettitore, in modo molto simile a quanto avviene nelle prime fasi della sinaptogenesi.

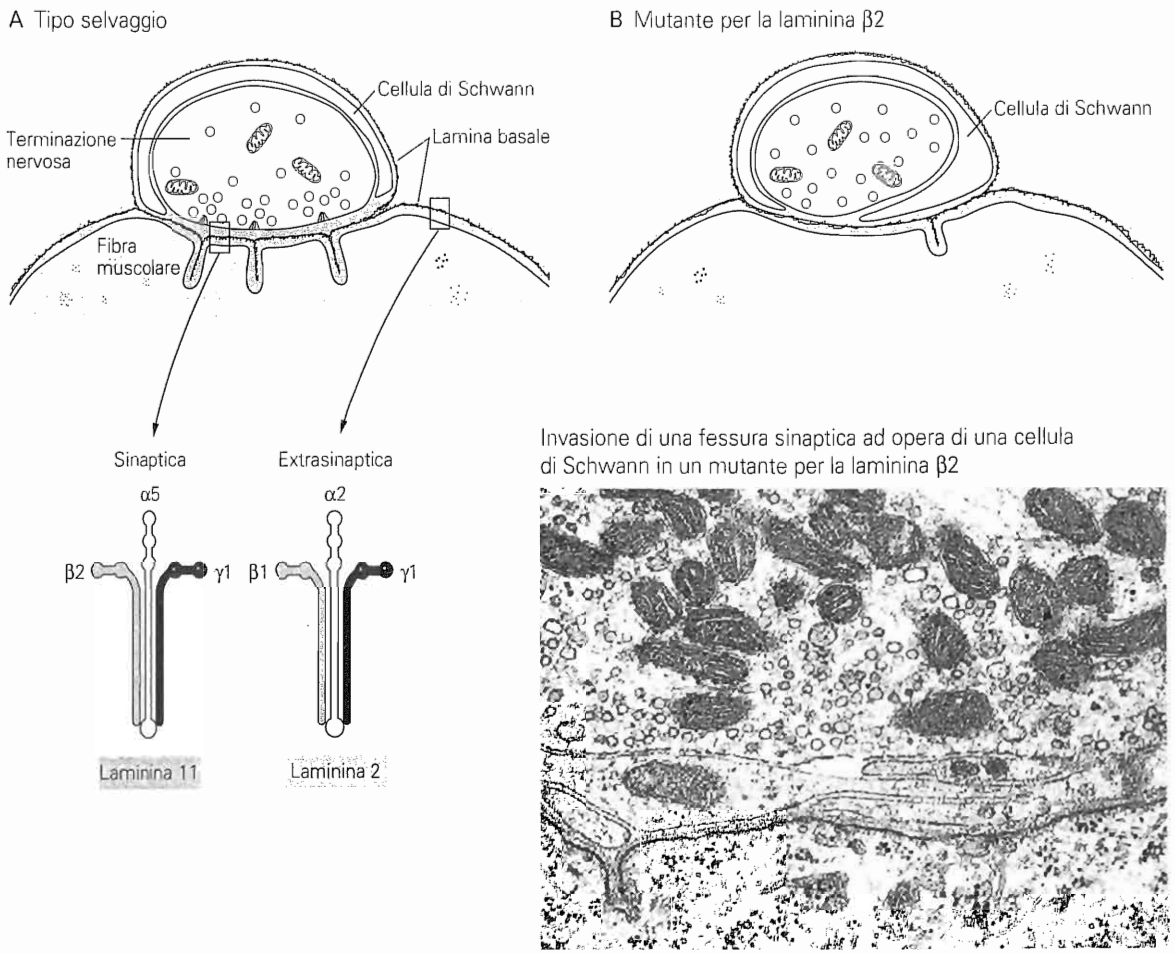


Figura 55.10 Le laminine sono le principali componenti della lamina basale.
A. Nella lamina basale sinaptica ed in quella extrasinaptica sono presenti isoforme diverse della laminina. La laminina 11, composta dalle subunità α5, β2 e γ1, si trova solo a livello della lamina basale sinaptica, mentre la laminina 2 (α2/β1/γ1) è presente solo nella membrana basale extrasinaptica.
B. La maturazione delle giunzioni neuromuscolari è alterata nei topi privi di laminina 11 a causa dell'inattivazione specifica del gene per la laminina β2. Si formano poche zone attive e solo un piccolo numero di processi delle cellule di Schwann invadono la fessura sinaptica. (Da Noakes e collaboratori, 1995.)

Esperimenti mirati allo studio della capacità degli assoni dell'adulto di reinnervare le fibre muscolari e di formare sinapsi nei siti postsinaptici originari hanno suggerito che potrebbero essere implicati altri fattori. I muscoli venivano lesionati *in vivo* in modo tale da provocare la morte delle fibre muscolari lasciando intatta la loro lamina basale. Dopo la fagocitosi delle fibre necrotiche rimanevano le lamine basali sulle quali era ancora possibile riconoscere facilmente i segni delle sinapsi pregresse. Il nervo veniva lesionato nello stesso periodo in cui venivano lesionate le fibre muscolari e si attendeva un lasso di tempo sufficiente per la sua rigenerazione. In queste condizioni sperimentali gli assoni motori reinnervavano le lamine basali prive di terminazioni nervose e prendevano contatto con i precedenti siti sinaptici con un grado di precisione analogo a quello dimostrato in passato quando erano presenti le fibre muscolari. Inoltre, le terminazioni nervose si sviluppavano a livello delle regioni di contatto con la lamina basale sinaptica ed anche le zone attive si formavano a livello delle zone di lamina basale che in precedenza ricoprivano le pieghe giunzionali (Figura 55.9). Componenti della lamina basale debbono perciò fungere da organizzatori della specializzazione della terminazione presinaptica.

Uno di questi organizzatori è una isoforma della laminina. Le laminine sono le principali componenti delle lamine basali e sono potenti promotori dello sviluppo dei coni di accrescimento degli assoni di molti tipi di neuroni (v. Capitolo 54). Esse sono eterotrimeri di catene α, β e γ che fanno parte di una famiglia composta da almeno 5 catene α, 4 catene β e 3 catene γ. La laminina 11 (α5/β2/γ1) è la principale laminina della lamina basale sinaptica, mentre la laminina 2 (α2/β1/γ1) è la principale laminina della lamina basale non sinaptica (Figura 55.10).

Gli assoni motori che nelle colture *in vitro* incontrano un deposito di laminina basale arrestano il loro accrescimento, formano un accumulo di vescicole sinaptiche ed acquisiscono la capacità di liberare neurotrasmettitore. Inoltre, nei mutanti di topi privi della catena β2 della laminina lo sviluppo delle terminazioni nervose e delle cellule di Schwann è alterato in modo molto marcato (Figura 55.10B). Perciò, la laminina 11 è un organizzatore sinaptico retrogrado. Tuttavia, poiché il processo di spe-

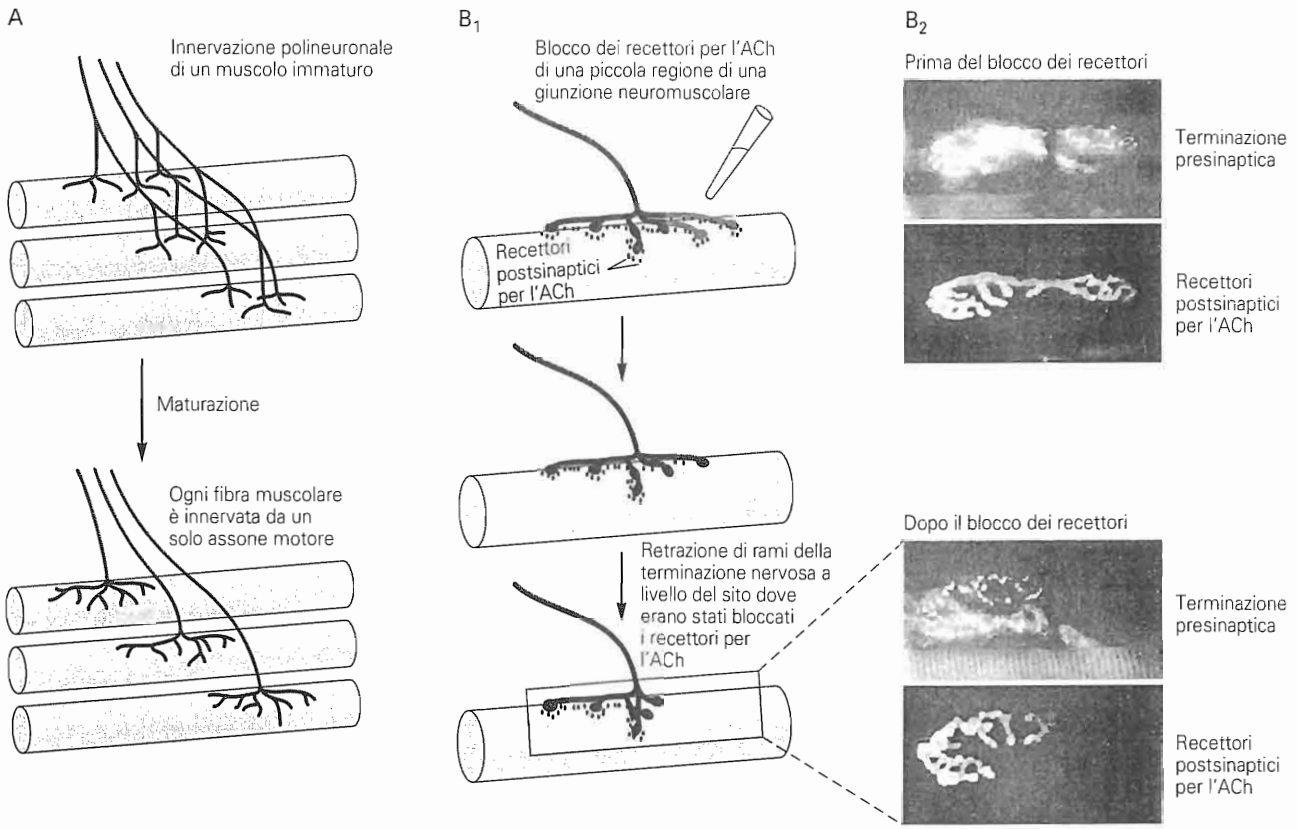


Figura 55.11 Dopo la nascita alcune sinapsi vengono eliminate. A. Quando si sviluppano le giunzioni neuromuscolari, ogni miotubo viene innervato da parecchi assoni motori a livello di un unico sito sinaptico. Dopo la nascita tutte le terminazioni tranne una si retraggono e quella che rimane si accresce. Questa eliminazione si verifica senza che abbia luogo alcuna perdita di assoni. Gli assoni che "perdono" a livello di alcune fibre muscolari "vincono" a livello di altre. B. Gli schemi (B1) e le immagini ottenute facendo uso di tecniche di fluorescenza (B2) documentano che l'inattività di zone circoscritte della membrana postsinaptica può provocare l'eliminazione delle terminazioni nervose sovrastanti. Alcuni recettori per l'ACh di una giunzione neuromuscolare dell'adulto sono state bloccate mediante applicazione focale di α-bungarotossina, mentre gli altri recettori non sono stati manipolati sperimentalmente. Le terminazioni nervose giustapposte ai recettori per l'ACh bloccati si retraggono, mentre quelle giustapposte ai recettori che non sono stati bloccati conservano i loro contatti sinaptici. Al contrario, il blocco di tutti i recettori per l'ACh ha modesti effetti (non riprodotto nella figura). Questi risultati suggeriscono che la sopravvivenza delle afferenze alla sinapsi venga influenzata dalle differenze nell'attività delle afferenze che entrano in competizione (ma non dall'attività in quanto tale). Questo meccanismo può essere responsabile dell'eliminazione delle sinapsi nel corso dello sviluppo. In B2, per visualizzare le terminazioni nervose, è stato usato un marcante specifico per queste terminazioni e per documentare la distribuzione dei recettori per l'ACh si è ricorsi ad una colorazione mediante rodamina-α bungarotossina. (Modificata, da Balice-Gordon e Lichtman, 1994.)

cializzazione della terminazione presinaptica progredisce in misura considerevole anche in assenza di laminina 11, debbono esistere altri organizzatori retrogradi della specializzazione delle terminazioni assonali.

Dopo la nascita vengono eliminate molte giunzioni neuromuscolari che si erano formate nell'embrione

Nei mammiferi adulti esiste un rapporto di uno ad uno fra terminazioni nervose e fibre muscolari. Ogni assone motore si ramifica e prende contatto con centinaia di fibre muscolari, ma ogni fibra muscolare possiede un'unica sinapsi. Tuttavia, questa condizione non è presente nell'embrione. In stadi intermedi dello sviluppo parecchi assoni convergono su un singolo miotubo e stabiliscono sinapsi a livello di un sito comune. Subito dopo la nascita tutte queste connessioni, tranne una, vengono eliminate.

Questo processo di eliminazione sinaptica non è dovuto a morte neuronale. Infatti, l'eliminazione delle sinapsi avviene molto tempo dopo il periodo in cui si verifica la naturale morte dei neuroni (v. Capitolo 53). Ogni assone motore, al contrario, retrae le terminazioni in rapporto con alcuni miotubi e rafforza le connessioni con altri miotubi ed in questo modo indirizza le proprie crescenti capacità di liberare il neurotrasmettitore su un numero via via minore di bersagli. Inoltre, nelle sinapsi che presentano alterazioni patologiche il processo di eliminazione non si verifica. Alla nascita tutte le afferenze ad un miotubo sono differenziate sia dal punto di vista morfologico che elettrico e ciascuna di esse è in grado di attivare la cellula postsinaptica (Figura 55.11).

Lo scopo di questa innervazione polineuronale transitoria non è stato ancora chiarito. Una possibilità potrebbe essere che essa costituisca una misura di sicurezza per far sì che ogni fibra muscolare venga innervata. Una seconda possibilità è che sia un mezzo attraverso il quale tutti

gli assoni vengano a contatto con un numero appropriato di cellule bersaglio. Una terza ipotesi, ancor più interessante, è che l'eliminazione delle sinapsi fornisca un mezzo attraverso il quale l'attività possa modificare l'efficacia di particolari connessioni sinaptiche. Ritorneremo su questa ipotesi nel Capitolo 56.

Al pari della formazione delle sinapsi, la loro eliminazione dipende da interazioni intercellulari. Questa interpretazione è suffragata da due osservazioni. In primo luogo, ogni fibra muscolare, alla fine, riceve una sola afferenza: nessuna fibra ne è priva e pochissime ne hanno più di una. È difficile immaginare come ciò potrebbe avvenire senza alcun segnale a feed-back dalla cellula muscolare. In secondo luogo, se alla nascita alcuni assoni vengono eliminati mediante denervazione parziale, ogni assone intatto finisce con il formare un maggior numero di sinapsi. Perciò l'eliminazione delle sinapsi dev'essere, almeno in parte, un processo competitivo.

Cosa significa competizione nel processo di eliminazione delle sinapsi? Chi compete per che cosa? Jeff Lichtman ha suggerito una provocatoria analogia con le competizioni atletiche, che sono di due tipi. In un primo tipo di competizione, come per esempio in un incontro di lotta, gli atleti competono interagendo fra di loro. Nell'altro tipo, come nelle gare di tuffo, gli atleti competono eseguendo i tuffi per conto loro.

La maggior parte dei ricercatori che hanno studiato l'eliminazione delle sinapsi hanno proposto modelli simili al primo tipo di competizione. Secondo questi modelli i meccanismi che determinano la conservazione e l'eliminazione delle sinapsi sono simili a quelli che determinano se i neuroni sopravvivono o vanno incontro a morte. Per esempio, il muscolo potrebbe fornire quantità limitate di una sostanza trofica per la quale gli assoni competono. Mano a mano che il vincitore si sviluppa priva il perdente del suo sostentamento o acquista una forza sufficiente che gli consente di attaccare il rivale. Un'ipotesi alternativa potrebbe essere che il muscolo potrebbe liberare un fattore tossico o punitivo. Secondo questo scenario solo il muscolo fornisce il fattore per la competizione e l'esito di questa dipende esclusivamente da differenze fra gli assoni. Queste differenze potrebbero essere in relazione all'attività. Per esempio, l'assone più attivo potrebbe essere in grado di procurarsi meglio un fattore trofico o di resistere meglio ad una tossina. L'esistenza di interazioni competitive positive o negative di questo tipo sono state dimostrate in colture contenenti sia cellule nervose che cellule muscolari di *Xenopus*, ma non sono state osservate *in vivo*.

In vivo, l'eliminazione delle sinapsi appare più simile al secondo tipo di competizione. Secondo questo modello gli assoni non hanno bisogno di interagire direttamente fra di loro, vale a dire sono tuffatori e non lottatori, ed il muscolo svolge un ruolo selettivo nell'eliminazione delle sinapsi invece di fornire semplicemente un segnale di ampia diffusione. Questo modello si basa su ricerche condotte su topi nei quali le giunzioni neuromuscolari venivano osservate *in vivo* ad intervalli temporali ravvicinati durante l'eliminazione delle sinapsi. I recettori per l'ACh e le componenti del citoscheletro della regione postsinaptica cominciano a scomparire dalle zone della giunzione neuromuscolare in corso di maturazione, prima che abbia luogo la retrazione delle terminazioni nervose. Questa osservazione suggerisce che differenze nell'attività di assoni che stanno competendo fra di loro possano produrre risposte diverse nei recettori postsinaptici per l'ACh. Per esempio, l'assone più attivo potrebbe indurre l'attivazione di un segnale retrogrado che rafforzi le sue interazioni di adesione con la fessura sinaptica, mentre quello meno attivo potrebbe produrre un segnale che indebolisca tali interazioni. A supporto di questo modello sta l'osservazione che il blocco di una regione sinaptica contenete recettori per l'ACh, mediante applicazione focale di α-bungarotossina, provoca l'eliminazione di quella parte della terminazione nervosa che sovrasta i recettori che sono stati bloccati mentre non ha alcun effetto evidente sulle altre parti dell'arborizzazione della fibra nervosa (v. Figura 55.11). Una implicazione di questo modello è che componenti della lamina basale sinaptica potrebbero regolare non solo la strutturazione della terminazione nervosa presinaptica ma anche la sua eliminazione.

Le sinapsi centrali e le giunzioni neuromuscolari si sviluppano in modo simile

Dal punto di vista strutturale le sinapsi del sistema nervoso centrale sono simili per molti aspetti alle giunzioni neuromuscolari (Figura 55.12). Inoltre, al pari delle giunzioni neuromuscolari, le sinapsi centrali si sviluppano attraverso una serie di fasi che comportano lo scambio di segnali fra le cellule che contribuiscono a formare le sinapsi stesse. In che misura le conoscenze acquisite sullo sviluppo della giunzione neuromuscolare possono contribuire a chiarire i meccanismi che stanno alla base dello sviluppo delle sinapsi del sistema nervoso centrale?

Le terminazioni nervose centrali si sviluppano gradualmente e vanno incontro a processi di eliminazione

Le terminazioni nervose delle giunzioni neuromuscolari e delle sinapsi centrali sono molto simili fra di loro e ciò può forse dipendere dal fatto che l'assone motore fa parte di un neurone centrale. Sono state ormai isolate la maggior parte delle principali componenti proteiche delle vescicole sinaptiche ed in entrambi i tipi di sinapsi esse sembrano identiche. Analogamente, i meccanismi di liberazione dei neurotrasmettitori differiscono solo dal punto di vista quantitativo, ma non da quello qualitativo. Poiché sono stati identificati solo poche componenti delle zone attive e pochi segnali retrogradi sinaptogenetici,

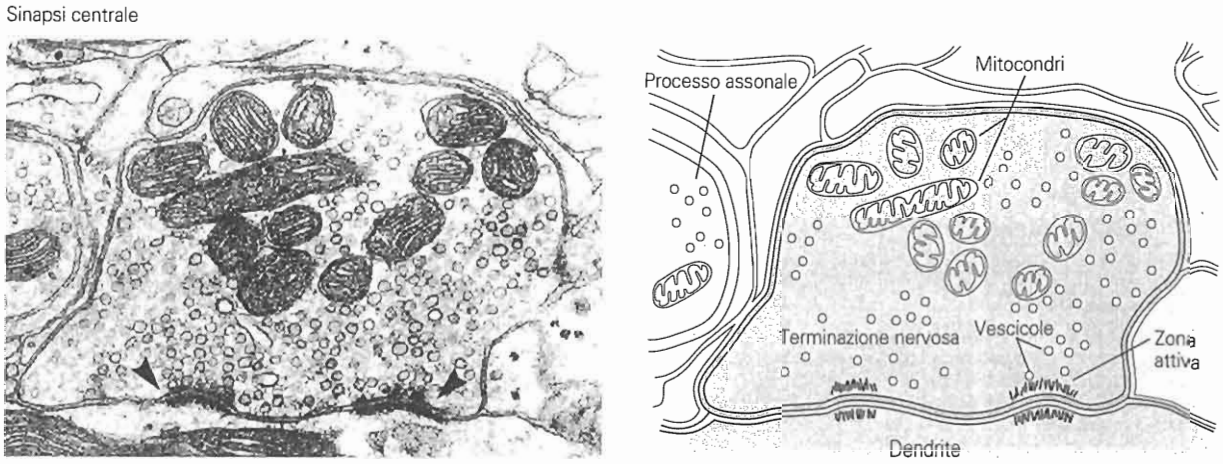


Figura 55.12 Ultrastruttura di una sinapsi del sistema nervoso centrale di mammifero. Sinapsi interneuronale del cervelletto nella quale sono presenti, a livello della terminazione nervosa, le vescicole sinaptiche che si addensano in corrispondenza di una zona attiva situata direttamente di fronte ad un lembo di membrana postsinaptica ricca di recettori. Queste caratteristiche sono simili a quelle che si osservano nelle giunzioni neuromuscolari.

non è ancora chiaro se i meccanismi che stanno alla base dell'organizzazione presinaptica siano stati conservati.

La complessità del cervello fa sì che sia difficile dimostrare direttamente l'eliminazione delle sinapsi, ma prove sperimentali dell'eliminazione di sinapsi sono state ottenute mediante tecniche elettrofisiologiche nel cervelletto e stime della densità sinaptica in funzione dell'epoca dello sviluppo suggeriscono che un processo simile si verifica anche a livello della corteccia cerebrale. L'eliminazione delle sinapsi nei gangli del sistema nervoso autonomo è stata documentata direttamente ed è simile a quella che si osserva nelle giunzioni neuromuscolari. Gli assoni si retraggono da alcune cellule postsinaptiche mentre contestualmente si estendono le dimensioni delle sinapsi che questi assoni formano con altri neuroni.

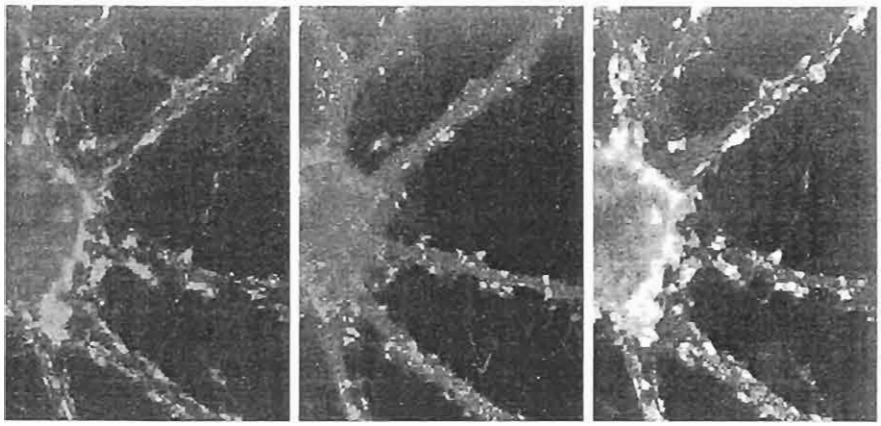
Nelle sinapsi centrali i recettori per i neurotrasmettitori tendono ad aggregarsi

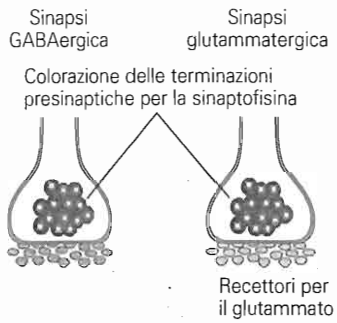
La concentrazione dei recettori per i neurotrasmettitori a livello della membrana postsinaptica è una caratteristica condivisa da molte sinapsi. Nel sistema nervoso centrale i recettori per il glutammato, la glicina, l'acido γ-aminobutirrico (GABA) ed altri neurotrasmettitori si addensano a livello di lembi di membrana giustapposti direttamente alle terminazioni nervose che contengono il neurotrasmettitore corrispondente. I processi mediante i quali questi recettori acquisiscono questa specifica collocazione potrebbero essere simili a quelli della giunzione neuromuscolare. Per esempio, in colture di neuroni dell'ippocampo dissociati sia le terminazioni glutammatergiche che quelle GABAergiche stimolano l'addensamento dei rispettivi recettori a livello della membrana postsinaptica (Figura 55.13). I mediatori di questi effetti non sono stati ancora identificati, ma è importante segnalare che l'agrina, che innesca l'addensamento dei recettori per l'ACh nella giunzione neuromuscolare, è presente in gran quantità nel sistema nervoso centrale. Inoltre, le fibre nervose possono indurre l'espressione dei geni che codificano i recettori per il glutammato del sistema nervoso centrale, in maniera molto simile a quanto avviene nel caso dei recettori per l'ACh del muscolo; inoltre nel cervelletto la neuroregulina sembra implicata come mediatore di questo effetto. Infine, come accade nel muscolo, anche nei neuroni l'espressione dei recettori per i neurotrasmettitori viene regolata dall'attività elettrica.

Per poter formare aggregati di recettori i neuroni centrali debbono ovviare ad una difficoltà che i miotubi non incontrano: essi ricevono contatti da numerose afferenze la cui azione è mediata da tipi diversi di neurotrasmettitori. Perciò sembrerebbe essenziale che la terminazione nervosa abbia un ruolo di istruzione nel promuovere l'addensamento dei recettori appropriati. In effetti, in colture di neuroni dell'ippocampo, nei quali assoni glutammatergici e GABAergici innervano regioni adiacenti dello stesso dendrite, i recettori per il glutammato e per il GABA, che inizialmente sono dispersi per tutta la membrana, si addensano selettivamente al di sotto delle terminazioni che liberano il rispettivo neurotrasmettitore. Ciò implica l'esistenza di più segnali di aggregazione con vie parallele di trasduzione del segnale.

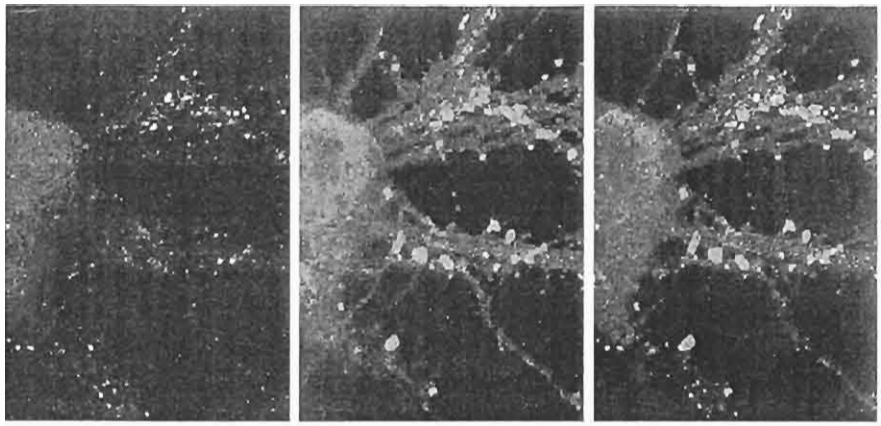
Questa ipotesi è suffragata dall'osservazione che parecchie proteine del sistema nervoso centrale hanno un ruolo simile a quello della rapsina a livello della giunzione neuromuscolare. Una di queste, la gefirina, è presente ad elevate concentrazioni a livello delle sinapsi glicinergiche e di alcune sinapsi GABAergiche (Figura 55.14). Dal punto di vista strutturale la gefirina non è omologa alla rapsina, ma lo è dal punto di vista funzionale: ancora i recettori al citoscheletro sottostante, la sua iperespressione in cellule non nervose determina addensamento dei recettori per la glicina e topi mutanti privi di gefirina non sono in grado di formare addensamenti di recettori per la glicina a livello delle sinapsi inibitorie (Figura 55.14). Analogamente, una classe di proteine che ha in

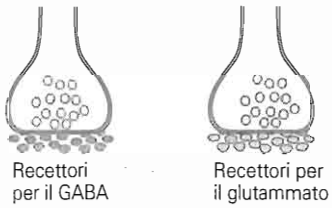
A Sinaptofisina | Recettori per il glutammato | Immagini sovrapposte



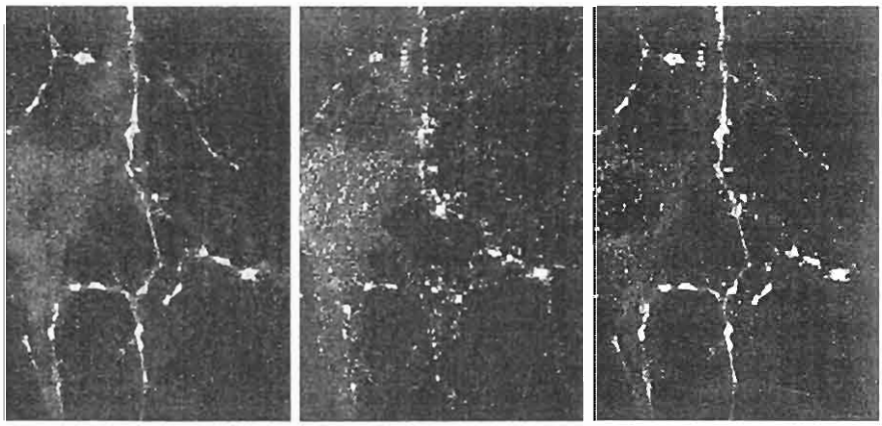


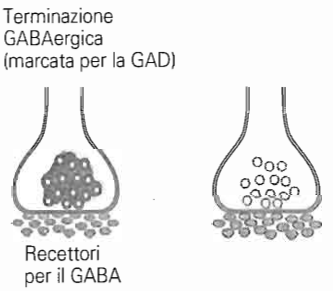
B Recettori per il GABA | Recettori per il glutammato



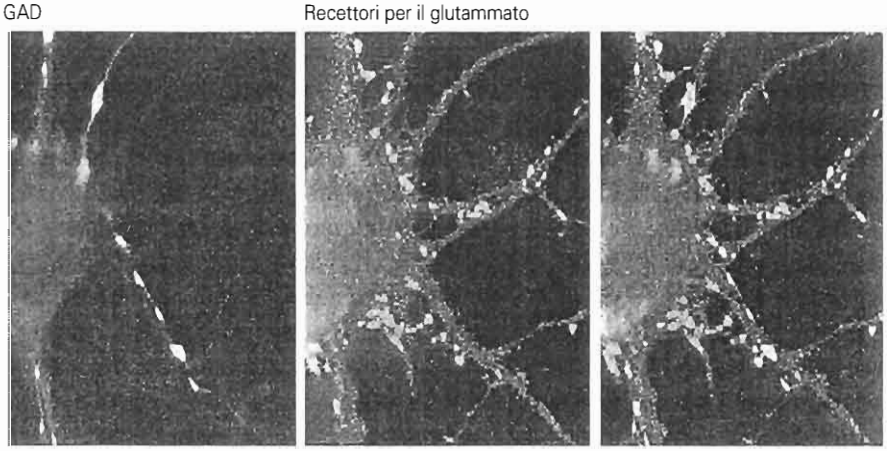


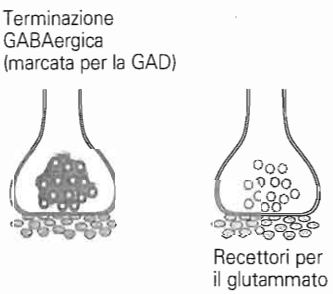
C GAD | Recettori per il GABA





D GAD | Recettori per il glutammato





comune segmenti che si sono conservati nel corso dell'evoluzione naturale, detti domini PDZ e i cui prototipi possono essere la proteina PSD-95 o la SAP-90, facilita l'addensamento dei recettori per il glutammato del tipo NMDA (Figura 55.14). Inoltre, altre proteine PD2 interagiscono con i recettori per il glutammato del tipo AMPA e metabotropici. Sulla base di queste osservazioni è stata avanzata un'interessante ipotesi secondo la quale segnali presinaptici diversi sono in grado di attivare le vie che conducono all'espressione e alla localizzazione della gefirina, della proteina PSD-95 e di altre proteine simili.

La fessura sinaptica delle sinapsi centrali è diversa da quella della sinapsi neuromuscolare

Anche se, in generale, le membrane pre- e postsinaptica delle giunzioni neuromuscolari e delle sinapsi centrali sono simili, le fessure sinaptiche sono completamente diverse. Mentre le fibre muscolari sono rivestite da una lamina basale che a livello della giunzione neuromuscolare presenta una struttura molecolare caratteristica, i neuroni centrali non hanno una lamina basale. Le fessure sinaptiche del sistema nervoso centrale non contengono laminina o collageno. Al contrario, l'adesione intercellulare a livello delle sinapsi centrali potrebbe avvenire per il tramite di interazioni dirette di molecole di adesione delle membrane pre- e postsinaptica, senza l'intermediazione della matrice extracellulare (Figura 55.15A). Per esempio, la molecola di adesione cellulare N-caderina è presente in alcune fessure sinaptiche del sistema nervoso centrale e la E-caderina e la R-caderina, che sono fra di loro correlate, sono presenti in altre sinapsi; entrambe queste proteine sono molecole di adesione omofiliche che aderiscono molto meglio a proteine del proprio genere che fra di loro. Nelle sinapsi sono presenti anche proteine dette neurexine e neuroligine che si legano fra di loro. I segmenti citoplasmatici di queste proteine si legano a proteine della classe PDZ, come la PSD-95, che si lega ai recettori per i neurotrasmettitori (Figura 55.15B). L'interazione neurexina-neuroligina potrebbe costituire perciò un mezzo attraverso il quale si realizzerebbe l'accoppiamento delle interazioni intercellulari necessarie per il riconoscimento sinaptico con le interazioni intercellulari necessarie per l'addensamento delle componenti sinaptiche all'interno della membrana cellulare.

Figura 55.13 (Pagina di fronte) Nei neuroni centrali i recettori per i neurotrasmettitori si addensano a livello dei siti sinaptici. (Microfotografie fornite da A. M. Craig, 1994.)
A. Localizzazione dei recettori per il glutammato e della sinaptofisina a livello delle sinapsi formate da neuroni dell'ippocampo in coltura. I recettori per il glutammato si addensano al di sotto delle terminazioni nervose marcate con la sinaptofisina, ma non tutte le terminazioni nervose sono giustapposte ad addensamenti di recettori per il glutammato.
B. Localizzazione di addensamenti di recettori per il glutammato e per il GABA. Queste due classi di recettori si addensano a livello di siti diversi della membrana neuronale.
C. I recettori $GABA_A$ si addensano al di sotto di terminazioni nervose che liberano GABA e che esprimono la decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD) (enzima chiave della via di biosintesi del neurotrasmettitore).
D. I recettori per il glutammato sono localizzati a livello di siti postsinaptici diversi da quelli in corrispondenza dei quali sono disposte le terminazioni nervose che liberano GABA.

Il riconoscimento dei bersagli sinaptici è estremamente specifico

La caratteristica più sorprendente del sistema nervoso è forse la specificità delle sue connessioni. Questa specificità deriva da numerosi processi che si svolgono nel corso dello sviluppo, quali la generazione di un numero particolare e di tipi particolari di neuroni, la loro migrazione verso determinati nuclei o lamine e la guida dei loro assoni ad aree bersaglio altrettanto ben specificate. Inoltre, anche la formazione delle sinapsi è un processo selettivo. Sfortunatamente, anche se possediamo una mole notevole di conoscenze sui segnali molecolari che guidano gli assoni (v. Capitolo 54) e sui segnali intercellulari che regolano la formazione delle sinapsi, sappiamo purtroppo molto poco sulle molecole che guidano il riconoscimento dei bersagli sinaptici. Nonostante ciò, possiamo almeno elencare alcune delle scelte sinaptiche per le quali occorre trovare una spiegazione a livello molecolare.

La specificità con la quale si formano le connessioni risulta particolarmente evidente qualora si prenda in considerazione il fatto che assoni che si intrecciano fra di loro sono in grado di selezionare sottogruppi di cellule postsinaptiche frammiste fra di loro. Per esempio, gli assoni preganglari del sistema nervoso autonomo che prendono origine da livelli rostrocaudali diversi del midollo spinale penetrano insieme nei gangli ortosimpatici ma poi contraggono sinapsi con cellule gangliari diverse. Gli assoni delle cellule disposte rostralmente contraggono sinapsi con le cellule gangliari che inviano i loro assoni a bersagli relativamente più rostrali, mentre quelli delle cellule disposte caudalmente contraggono sinapsi con neuroni che proiettano in direzione caudale. Questa preferenza compare sin dalle fasi iniziali dell'innervazione, anche se le cellule postsinaptiche si distribuiscono all'interno dei gangli in modo più o meno casuale. Inoltre, questa preferenza si manifesta di nuovo nell'adulto quando alla lesione di un nervo segue la sua reinnervazione. Analogamente, gli assoni sensitivi stabiliscono contatti con particolari motoneuroni del midollo spinale, anche se i dendriti dei motoneuroni che innervano muscoli vicini si distribuiscono su territori in parte comuni (Figura 55.16). La selettività di queste connessioni è stata dimostrata anche mediante esperimenti di reinnervazione e di trapianto.

Un altro tipo di selettività sinaptica che si osserva comunemente è la preferenza di alcune terminazioni nervose per regioni specifiche della superficie delle cellule bersaglio. L'esempio di questo tipo di selettività studiato

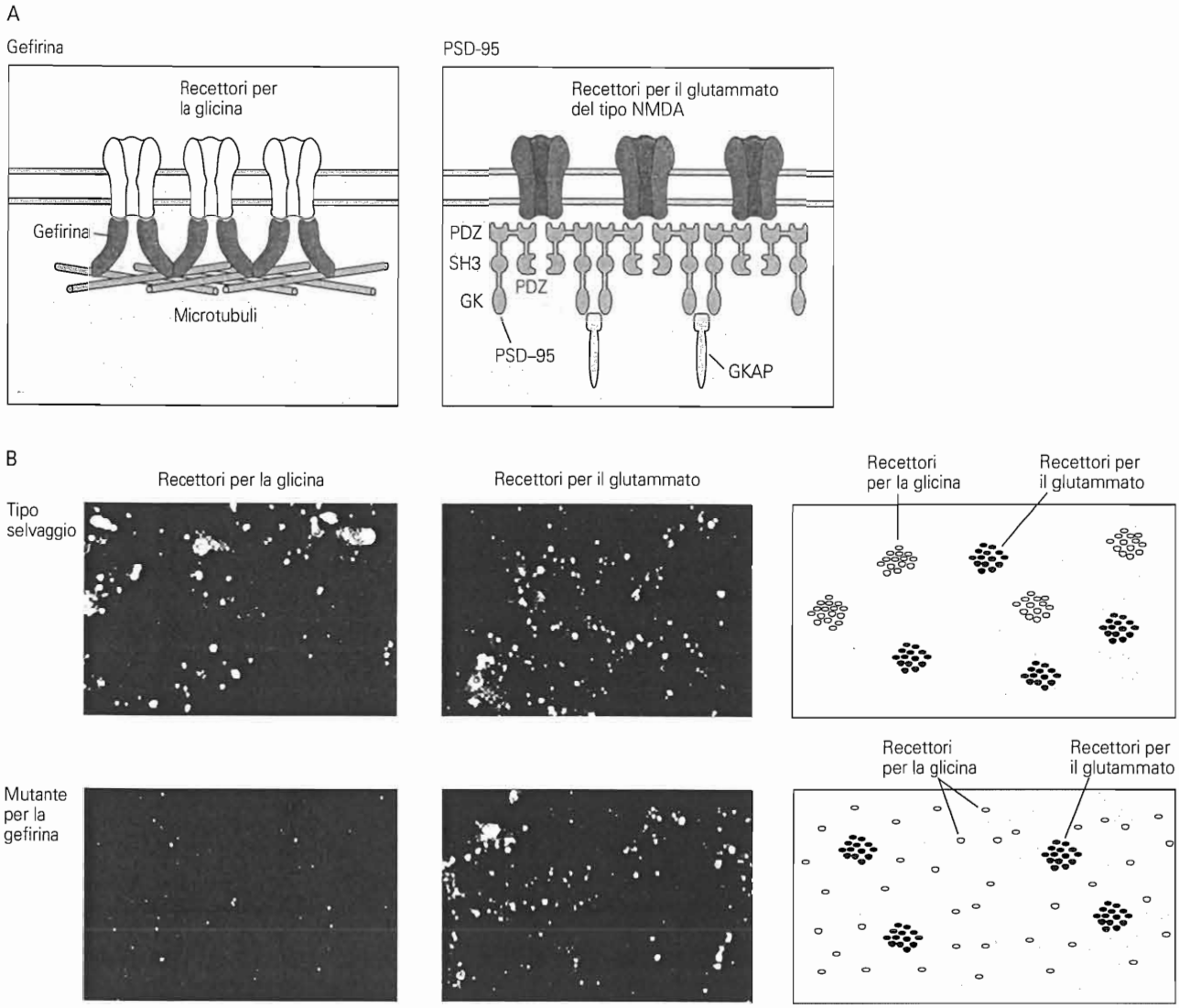


Figura 55.14 Nelle sinapsi centrali l'addensamento dei recettori è mediato da proteine citoplasmatiche.
A. La gefirina ancora i recettori per la glicina ai microtubuli, mentre le molecole correlate con la proteina PSD-95 ancorano i recettori per il glutammato del tipo NMDA fra di loro e al citoscheletro. La famiglia delle molecole PSD contiene domini PDZ che interagiscono con altre proteine sinaptiche, formando complessi che fungono da segnali. Altre proteine che contengono domini PDZ interagiscono con i recettori per il glutammato del tipo AMPA e metabotropici. L'esistenza di proteine di legame specifiche per sottoclassi diverse di recettori costituisce un mezzo attraverso il quale è possibile regolare in modo autonomo la localizzazione di ciascun tipo di recettore.
B. In topi mutanti per la gefirina i recettori per la glicina (in giallo) non si addensano più a livello dei siti sinaptici dei motoneuroni spinali e gli animali presentano spasticità e iperreflessia. Si tratta di un deficit genetico specifico in quanto negli stessi neuroni di questo mutante gli addensamenti dei recettori per il glutammato sono intatti. (Modificata, da Feng e collaboratori, 1998.)

in maniera più approfondita è la reinnervazione del sito sinaptico originario che si osserva nel muscolo dell'adulto, già descritto precedentemente in questo stesso capitolo. Casi simili si osservano comunemente nel sistema nervoso centrale. Per esempio, nel cervelletto tipi diversi di assoni terminano su regioni diverse delle cellule del Purkinje: gli assoni dei granuli sulle spine dendritiche, le terminazioni delle fibre rampicanti sui rami dendritici, gli assoni delle cellule a canestro sui somi e così via (v. Capitolo 42). È probabile che questa specificità si basi su segnali molecolari, provenienti dalla superficie delle cellule postsinaptiche o dall'ambiente circostante, che gli assoni in via di accrescimento sono in grado di riconoscere. Analogamente, gli assoni che terminano a livello di strutture che hanno una disposizione laminare distribuiscono spesso le loro terminazioni in un solo strato, anche se i rami dendritici delle cellule postsinaptiche attraversano numerosi strati.

Infine, la selettività sinaptica può derivare dal fatto che una delle cellule che contribuisce alla formazione della sinapsi induce nell'altra nuove proprietà. L'esistenza di questo meccanismo è stata documentata in modo estremamente chiaro nel muscolo. In generale, le fibre muscolari dei mammiferi possono essere suddivise in parecchie categorie, per esempio fibre muscolari rapide e lente, a seconda delle loro proprietà contrattili. Le fibre di ciascun tipo esprimono geni per isoforme diverse delle principali proteine contrattili, quali le miosine, le tro-

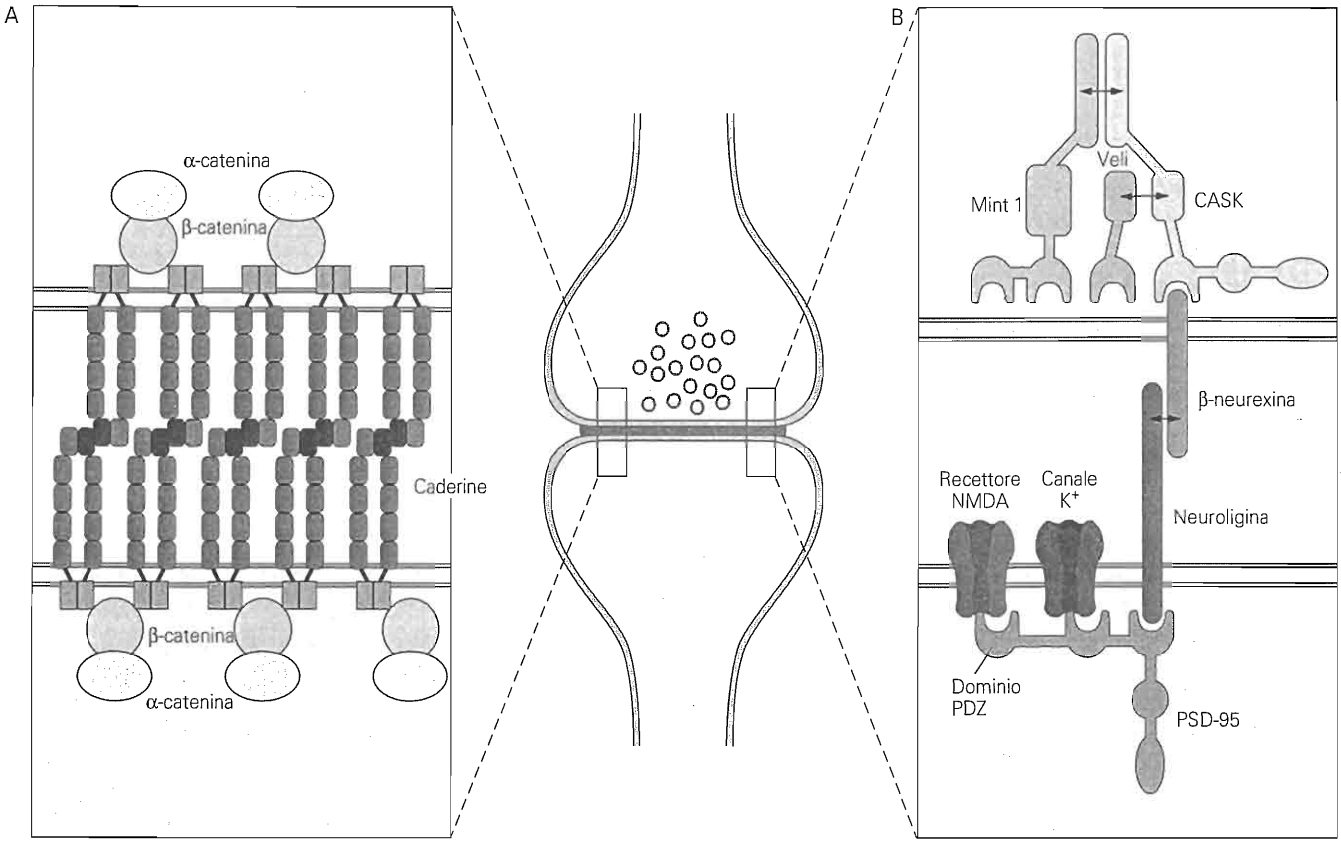


Figura 55.15 Nelle sinapsi centrali la membrana presinaptica viene ancorata a quella postsinaptica da complessi macromolecolari. A. Le caderine sono presenti ad elevata concentrazione nei siti sinaptici sia della membrana presinaptica che di quella postsinaptica e si legano al citoscheletro attraverso le catenine. Il modello riportato in figura prevede l'esistenza di legami mediati dalle caderine attraverso i quali la membrana presinaptica potrebbe essere ancorata alla membrana postsinaptica. Poiché le caderine stabiliscono legami omofilici (ciascuna di esse si lega preferenzialmente a proteine del proprio tipo), la presenza di caderine diverse in sinapsi diverse potrebbe avere un ruolo nei meccanismi che assicurano la selettività della formazione delle sinapsi. (Modificata, da D. R. Colman, 1997.) B. Nelle membrane sinaptiche sono presenti neurexine e neuroligine, che si legano fra di loro. Inoltre, entrambe si legano a proteine che contengono il dominio PDZ, come la PSD-95, che interagisce anche con i recettori per i neurotrasmettitori e con altre componenti sinaptiche. Perciò, questo complesso macromolecolare potrebbe fungere da ponte fra le interazioni adesive intercellulari ed i dispositivi preposti alla trasmissione sinaptica. (Modificata, da Butz e collaboratori, 1998.)

ponine e così via. Pochi muscoli sono composti esclusivamente da fibre di un solo tipo, mentre la maggior parte dei muscoli ha fibre di entrambi (o di tutti) i tipi. Anche nei muscoli "misti" i rami dell'assone di un motoneurone innervano esclusivamente fibre muscolari di un solo tipo.

Quest'accoppiamento non si verifica solamente perché ogni assone motore riconosce fibre di un tipo particolare, ma anche perché esso induce la trasformazione delle fibre muscolari nel tipo appropriato. Questa proprietà è stata dimostrata da John Eccles e collaboratori con un esperimento di reinnervazione crociata condotto su animali neonati, cioè prima che si sviluppino completamente le proprietà delle fibre muscolari. In questo caso un nervo che in condizioni normali era destinato ad innervare un muscolo prevalentemente lento finiva con l'innervare un muscolo destinato a diventare prevalentemente rapido e viceversa. In queste condizioni sperimentali le proprietà contrattili del muscolo si modificavano parzialmente nella direzione specificata dal nervo. Altre ricerche hanno dimostrato che le modificazioni delle proprietà dei muscoli sono determinate, almeno in parte, dalle caratteristiche dell'attività nervosa (Figura 55.17).

Dopo la lesione di un nervo possono formarsi nuove connessioni nervose

Uno dei motivi per i quali i clinici si interessano allo sviluppo delle connessioni sinaptiche è costituito dalla speranza che la scoperta dei principi che stanno alla base dello sviluppo possa contribuire a chiarire i meccanismi che stanno alla base della rigenerazione delle connessioni che avviene dopo una lesione. Le conoscenze sui meccanismi implicati nello sviluppo possono contribuire a trovare nuovi mezzi mediante i quali poter ristabilire la funzionalità delle sinapsi attraverso l'aumento delle capacità rigenerative. Nel prosieguo, vedremo in che modo le cellule nervose rispondono alle lesioni, analizzeremo i meccanismi che limitano le loro capacità rigenerative e passeremo in rassegna alcune strategie che possono contribuire ad accrescerle.

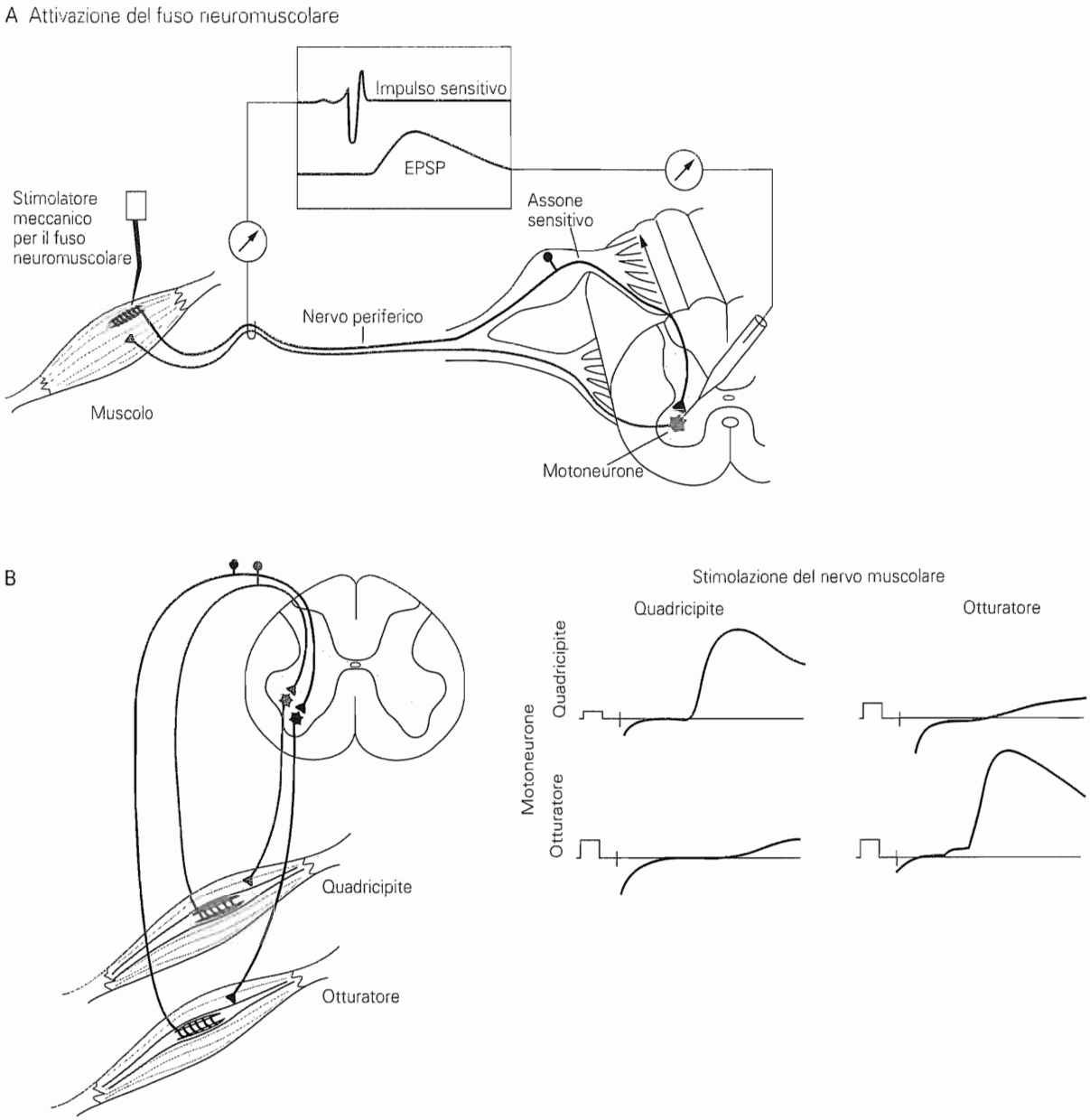


Figura 55.16 I neuroni sensitivi che innervano i fusi neuromuscolari contraggono selettivamente sinapsi con particolari motoneuroni. (Modificata, da Mears e Frank, 1997.)
A. Le afferenze fusali vengono attivate dalla percussione del muscolo. L'attivazione delle fibre nervose periferiche indotta da questa stimolazione determina l'insorgenza di potenziali sinaptici nei motoneuroni del midollo spinale, che possono essere rilevati mediante registrazioni intracellulari.
B. Anche se le terminazioni dei neuroni sensitivi si distribuiscono ad aree a livello delle quali sono presenti dendriti di tipi diversi di motoneuroni, esse contraggono sinapsi preferenzialmente con motoneuroni che proiettano ai muscoli dai quali provengono le terminazioni stesse. Nell'esempio della figura le afferenze dal quadricipite e dall'otturatore stabiliscono le sinapsi più efficienti con motoneuroni che innervano rispettivamente il quadricipite e l'otturatore. Questa selettività si manifesta già nelle prime fasi dello sviluppo ed è presente anche in assenza di ogni attività.

Le lesioni degli assoni si ripercuotono sia sui neuroni che sulle cellule circostanti

Poiché i neuroni possiedono assoni lunghi e somi di piccole dimensioni, la maggior parte delle lesioni del sistema nervoso centrale e di quello periferico interessa gli assoni. La sezione dell'assone, sia in maniera acuta mediante taglio che in maniera più lenta mediante schiacciamento, viene detta *assotomia* e provoca numerose conseguenze (Figura 55.18).

In primo luogo, l'assotomia divide l'assone in un segmento prossimale, che rimane in connessione con il soma, ed un segmento distale, che è privo di tale connessione. Poiché la capacità di sintetizzare proteine è in larga misura posseduta dal soma del neurone, l'assotomia costituisce una condanna per il segmento distale. In generale, le terminazioni del segmento distale perdono rapidamente la capacità di trasmettere i potenziali d'azione, mentre la degenerazione fisica dell'assone procede lentamente e gradualmente, ma è inesorabile. Mano a mano che la degenerazione procede vengono interessate anche le cellule gliali che rivestono il segmento distale. La guaina mielinica, che per il suo mantenimento nonché per la sua formazione richiede il con-

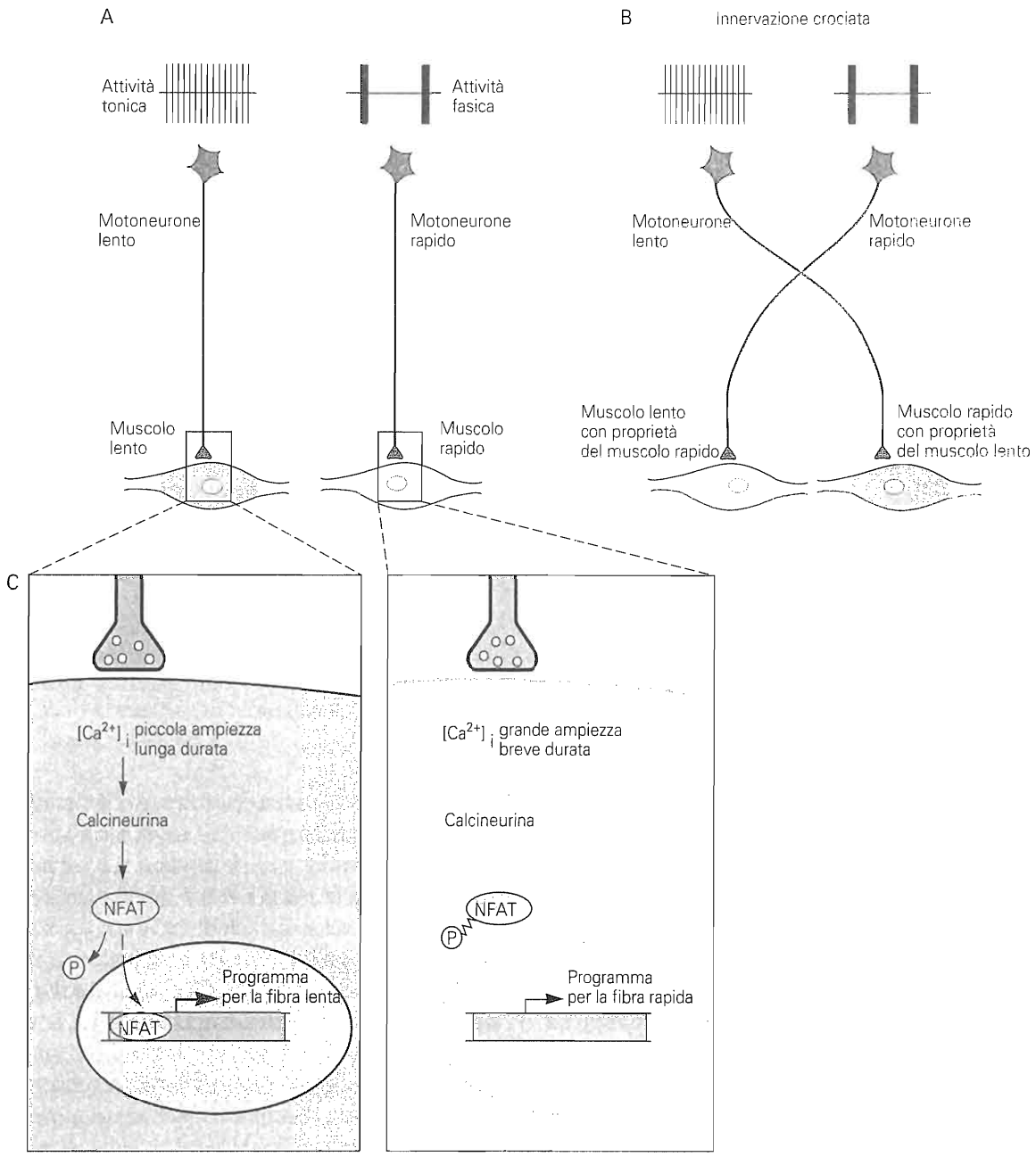


Figura 55.17 Le afferenze sinaptiche possono influenzare in misura considerevole le proprietà delle cellule postsinaptiche.
A. I motoneuroni e le fibre muscolari possiedono proprietà elettriche caratteristiche in base alle quali possono essere distinti in tonici (detti anche "lenti") e fasici ("rapidi"). I motoneuroni rapidi e lenti stabiliscono connessioni esclusivamente con fibre muscolari rispettivamente rapide e lente. Perciò i muscoli composti prevalentemente da fibre rapide vengono innervati soprattutto da motoneuroni rapidi.
B. L'innervazione crociata consiste nella connessione, mediante un intervento chirurgico, degli assoni rapidi con un muscolo composto prevalentemente da fibre muscolari lente e viceversa. Le proprietà dei motoneuroni rimangono quasi del tutto immodificate, mentre le proprietà del muscolo cambiano drasticamente. Il nervo rapido induce proprietà di tipo rapido nel muscolo che originariamente era lento e viceversa. (Modificata, da Salmons e Sreter, 1976.)
C. Gli effetti dell'innervazione dei nervi rapidi e lenti sui muscoli sono mediati in larga misura dalle caratteristiche della loro attività. Quando un nervo rapido viene stimolato tonicamente in modo tale da produrre un'attività tipica di un nervo lento, il muscolo acquisisce proprietà elettriche e molecolari caratteristiche di un muscolo lento. Si ritiene che la selezione del tipo di fibra muscolare comporti il coinvolgimento di una protein-fosfatasi regolata dal Ca^{2+}, della calcineurina e di un fattore di trascrizione, l'NFAT. Secondo quest'ipotesi, in condizioni di attività tonica, quando, in stato stazionario, i livelli di Ca^{2+} sono elevati, la calcineurina è attiva e la forma defosforilata dell'NFAT entra nel nucleo ed attiva il programma di trascrizione relativo alla fibra muscolare lenta. In condizioni di attività fasica, quando, in stato stazionario, i livelli di Ca^{2+} sono bassi, l'NFAT non è in grado di entrare all'interno del nucleo e perciò viene espresso il programma per la fibra muscolare rapida. (Modificata, da Chin e collaboratori, 1998.)

tatto con l'assone, si frammenta e alla fine viene inglobata, insieme ai resti dell'assone, da cellule fagocitarie. Queste modificazioni vengono dette *degenerazione walleriana*.

Anche la parte prossimale dell'assone mostra segni di sofferenza. In alcuni casi il neurone va incontro a morte per apoptosi, probabilmente perché l'assotomia gli fa venir meno l'apporto di fattori trofici provenienti dai suoi

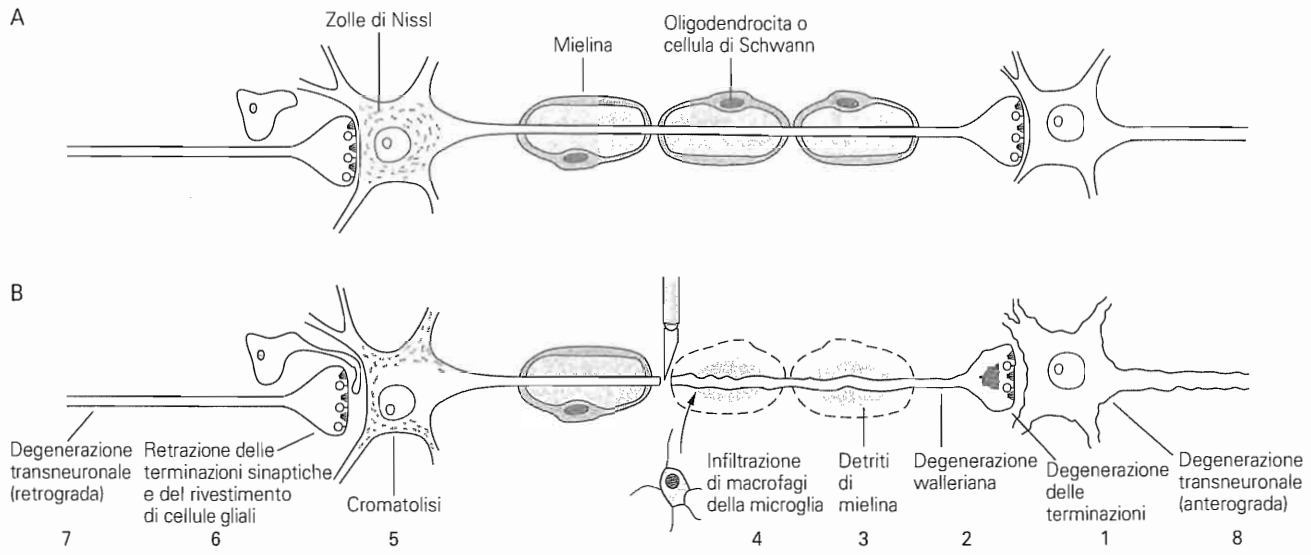


Figura 55.18 L'assotomia si ripercuote non solo sul neurone leso, ma anche sui neuroni che stabiliscono sinapsi con il neurone leso e con le cellule vicine.
A. Neurone ed assone intatti, in perfette condizioni funzionali.
B. (1) Dopo assotomia le terminazioni nervose del neurone lesionato scompaiono rapidamente. (2) Il moncone distale, separato da soma del neurone, va incontro a degenerazione walleriana. (3) La mielina degenera e (4) viene invasa da cellule fagocitarie. (5) Il soma del neurone va incontro a cromatolisi ed il nucleo si sposta in una posizione eccentrica. (6) Le terminazioni presinaptiche in contatto con il neurone che va incontro a cromatolisi si retraggono e vengono avvolte da processi gliali. (7, 8) Le afferenze al neurone leso e le sue efferenze possono atrofizzarsi e perfino andare incontro a degenerazione.

bersagli. Anche quando non si verifica la morte, il soma della cellula può andare incontro ad una serie di modificazioni dette *reazione cromatolitica*: il soma si rigonfia, il nucleo assume una posizione eccentrica ed il reticolo endoplasmatico ruvido si frammenta (Figura 55.18B). La cromatolisi è accompagnata anche da modificazioni di natura metabolica, quali un aumento complessivo della sintesi di proteine e di RNA e variazioni dei geni espressi dal neurone. Queste modificazioni sono reversibili se avviene la rigenerazione, mentre se ciò non si verifica molti neuroni finiscono con l'andare incontro a morte.

L'assotomia si ripercuote anche sui neuroni postsinaptici. Quando l'assotomia interrompe le afferenze principali di una cellula, come accade per esempio nel muscolo denervato o nei neuroni del corpo genicolato laterale quando viene tagliato il nervo ottico, le conseguenze sono piuttosto serie. Quando invece i bersagli vengono denervati solo parzialmente le loro reazioni sono molto meno marcate.

L'assotomia si ripercuote non solo sui bersagli del neurone ma anche sulle sue afferenze. Frequentemente le terminazioni sinaptiche si retraggono dal soma o dai dendriti dei neuroni che vanno incontro a cromatolisi e lo spazio che lasciano libero viene occupato dai processi delle cellule gliali, cellule di Schwann alla periferia e microglia o astrociti a livello del sistema nervoso centrale (Figura 55.18B). Questo processo, detto di *spogliazione sinaptica*, deprime la funzionalità delle sinapsi e può costituire un ostacolo per il recupero funzionale. Il meccanismo responsabile della spogliazione sinaptica non è stato ancora chiarito, ma per spiegarlo sono state avanzate due ipotesi. La prima ipotesi è che le terminazioni assonali perdano la loro capacità di aderire ai siti sinaptici a causa della lesione del neurone postsinaptico e, di conseguenza, vengono avviluppate dalla glia. L'altra ipotesi è che la glia risponda a fattori liberati dal neurone leso o a modificazioni della superficie della cellula e, di conseguenza, avvii il processo di spogliazione sinaptica.

A causa di questi effetti transinaptici la degenerazione neuronale può propagarsi lungo il circuito sia in direzione anterograda che in direzione retrograda. Per esempio, un neurone denervato che diventi molto atrofico può non essere più in grado di attivare i suoi neuroni bersaglio, che perciò diventano anch'essi atrofici. Analogamente, quando la spogliazione sinaptica impedisce ad un neurone afferente di ottenere in quantità adeguata un sostegno trofico dal suo neurone bersaglio, le afferenze al neurone afferente vengono messe a rischio. Questa catena di reazioni spiega, almeno in parte, perché una lesione circoscritta del sistema nervoso centrale possa avere conseguenze anche in sedi lontane da quella della lesione.

Infine, l'assotomia interessa indirettamente diversi tipi di cellule non nervose. Come è stato fatto rilevare in precedenza, la degenerazione walleriana distrugge alcune cellule gliali che formano la mielina. In molti casi, tuttavia, l'assotomia innesca anche la generazione di nuovi oligodendrociti o di nuove cellule di Schwann, presumibilmente perché possa essere sintetizzata dell'altra mielina se si verifica la rigenerazione. Inoltre, l'assotomia di neuroni centrali provoca l'attivazione della microglia e degli astrociti. Entrambi questi tipi di cellule prendono parte alla spogliazione sinaptica e i cosiddetti *astrociti di reazione* contribuiscono anche alla formazione di una cicatrice (detta *cicatrice gliale*) a livello della sede della le-

sione. Se la lesione è sufficientemente estesa vengono reclutate anche cellule del sistema immunitario, inclusi i monociti e i macrofagi.

Le capacità rigenerative del sistema nervoso periferico sono maggiori di quelle del sistema nervoso centrale

Le lesioni dei nervi periferici possono essere spesso riparate. Anche se i segmenti distali degli assoni degenerano, elementi del tessuto connettivo del cosiddetto *moncone distale* generalmente sopravvivono. Gemmazioni assonali si sviluppano dal *moncone prossimale*, penetrano nel moncone distale e si estendono in direzione degli organi bersaglio del nervo. I meccanismi implicati in questo processo sono correlati con quelli che guidano gli assoni embrionali: fattori chemiotropici secreti dalle cellule di Schwann attraggono gli assoni verso il moncone distale, molecole di adesione presenti nel moncone distale promuovono l'accrescimento degli assoni lungo le membrane cellulari e attraverso le matrici extracellulari e molecole inibitorie del perinevrio impediscono che gli assoni in via di rigenerazione vadano fuori strada (v. Capitolo 54).

Una volta raggiunti i loro bersagli gli assoni che sono andati incontro a rigenerazione possono formare nuove terminazioni nervose funzionanti. Per esempio, gli assoni motori formano nuove giunzioni neuromuscolari (v. Figura 55.9). Analogamente, gli assoni del sistema nervoso autonomo sono in grado di reinnervare ghiandole, vasi sanguigni e visceri e le fibre sensitive reinnervano i fusi neuromuscolari. Infine, gli assoni che si erano demielinizzati riacquistano la guaina mielinica e i somi dei neuroni che erano andati incontro a cromatolisi riacquistano il loro aspetto originario. In tutte le suddivisioni del sistema nervoso periferico (motoria, sensitiva ed autonoma) gli effetti dell'assotomia sono perciò reversibili.

Ciò non implica che la rigenerazione sia perfetta. Nel sistema motorio il recupero della forza muscolare può essere cospicuo, mentre il recupero dei movimenti fini è incompleto perché alcuni assoni motori vengono guidati verso fibre muscolari diverse da quelle alle quali sono normalmente destinati e formano con queste sinapsi. Alcuni assoni possono non riuscire a trovare alcun bersaglio ed alcuni neuroni vanno incontro a morte. Nonostante ciò, le capacità rigenerative del sistema nervoso periferico sono sorprendentemente elevate.

Al contrario, nel sistema nervoso centrale dopo una lesione si verifica solo una modesta rigenerazione. I monconi prossimali degli assoni lesionati spesso emettono corte gemmazioni, ma la rigenerazione su lunghe distanze è rara e gli assoni lesionati formano poche nuove sinapsi. Questa incapacità di rigenerazione ha condotto alla triste conclusione che le lesioni del cervello e del midollo spinale sono in larga misura irreversibili e che la loro terapia deve limitarsi solo ad interventi di ordine riabilitativo. Tuttavia, per parecchi anni i neurobiologi hanno cercato sistematicamente di capire per quali motivi le capacità rigenerative del sistema nervoso centrale e di quello periferico siano così diverse. Lo scopo di queste ricerche è stato quello di identificare le barriere fondamentali che impediscono la rigenerazione in modo tale da poterle superare. Inoltre, i neurobiologi hanno cercato di capire perché la rigenerazione dei nervi centrali è molto più grande nei vertebrati inferiori come i pesci e le rane che nei mammiferi. Queste ricerche hanno cominciato a portare i primi frutti e attualmente vi è un cauto ottimismo circa la possibilità che nell'Uomo il cervello ed il midollo spinale lesionati abbiano capacità rigenerative latenti che possono essere sfruttate a scopo terapeutico.

A livello delle aree lesionate del sistema nervoso centrale la rigenerazione degli assoni può essere promossa da interventi terapeutici

Almeno quattro fattori possono contribuire alle maggiori capacità rigenerative del sistema nervoso periferico. In primo luogo, i nervi periferici sembrano fornire un ambiente più favorevole alla rigenerazione di quello degli assoni centrali. In un esperimento eseguito all'incirca un secolo fa, e che è stato replicato con successo in seguito, Tello trapiantò un segmento di nervo periferico nel cervello. Gli assoni centrali erano capaci di accrescersi nel nervo periferico anche se erano incapaci di rigenerare nel loro ambiente normale. Questi risultati implicano che le cellule di Schwann forniscono, alle aree lesionate, fattori che promuovono l'accrescimento, che normalmente non sono presenti nel cervello.

In effetti, numerosi studi condotti per tutto il secolo scorso hanno dimostrato che parecchi costituenti dei nervi periferici e delle cellule di Schwann sono potenti promotori dell'accrescimento dei neuriti. Questi promotori comprendono componenti delle lamine basali delle cellule di Schwann, quali la laminina, e molecole di adesione cellulare della superfamiglia delle immunoglobuline, quali la NgCAM/L1. Inoltre, i monconi distali denervati inducono un aumento della produzione di neurotrofine e di altre molecole trofiche. I neuroni centrali contengono poche molecole di questo tipo. Per esempio, essi contengono poca laminina e di norma producono solo piccole quantità di molecole trofiche. Nell'embrione sia il sistema nervoso centrale che quello periferico contribuiscono alla formazione di ambienti che promuovono l'accrescimento degli assoni. È probabile che nell'età adulta solo l'ambiente periferico conservi questa capacità o sia in grado di riacquistarla a seguito di una lesione.

Negli anni intorno al 1980 venne avanzata un'interpretazione completamente diversa per spiegare il fatto che gli assoni centrali sono in grado di rigenerare nei nervi periferici mentre non lo sono in quelli centrali. Secondo questa ipotesi entrambi gli ambienti contengono a sufficienza elementi che promuovono l'accrescimento, ma i nervi centrali contengono anche elementi inibitori. Infatti, la

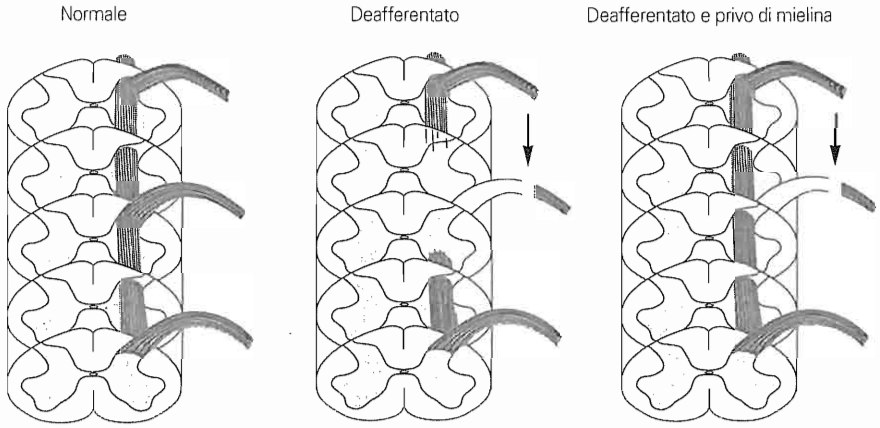


Figura 55.19 La rigenerazione degli assoni centrali viene inibita dalla mielina. (Modificata, da Schwegler e collaboratori, 1995.) In ratti normali di due settimane e in animali della stessa nidiata in precedenza sottoposti a irradiazioni con raggi X per bloccare la formazione della mielina, si è proceduto a sezionare alcune radici dorsali di destra. La rigenerazione delle afferenze è stata determinata mediante tecniche istochimiche 20 giorni dopo. In entrambi i gruppi di animali i rami centrali degli assoni sensitivi sezionati andavano incontro a degenerazione, lasciando denervata una parte del midollo spinale (schema centrale). La denervazione induceva la gemmazione delle fibre afferenti che penetravano nel midollo spinale attraverso radici vicine rimaste intatte. Negli animali ricchi di mielina la rigenerazione era estremamente modesta come estensione, per cui la regione centrale rimaneva deafferentata (schema centrale). Negli animali privi di mielina le gemmazioni si estendevano per lunghe distanze nella regione denervata della parte dorsale del midollo spinale (schema a destra).

mielina del sistema nervoso centrale è un potente inibitore dell'accrescimento degli assoni. Ciò può essere in rapporto con il fatto che la mielinizzazione avviene in fasi relativamente avanzate dello sviluppo, dopo che si sono già formati i principali fasci di fibre (Figura 55.19). Utilizzando la mielina come materiale di partenza, sono stati purificati due potenti inibitori dell'estensione degli assoni. Uno di questi è la *glicoproteina associata alla mielina*, una componente strutturale della mielina che è in grado di promuovere l'accrescimento di alcuni neuroni e di inibire quello di altri neuroni. Il secondo è una nuova proteina detta *inibitore del neurite di 35kDa* o NI-35. I neuroni centrali in coltura non riescono ad accrescersi su tappeti di mielina o di oligodendrociti, ma acquistano la capacità di accrescersi in presenza di anticorpi per la NI-35.

I due modelli descritti in precedenza mettono in risalto le differenze esistenti fra gli ambienti naturali degli assoni periferici e centrali. Un terzo modello mette in primo piano le differenze esistenti fra il sistema nervoso centrale e quello periferico. Infatti, anche se gli assoni centrali possono rigenerare nei nervi periferici, qualora si facciano crescere entrambi lungo la stessa via, la capacità di estensione di un assone centrale è notevolmente inferiore di quella di un assone periferico. Può darsi perciò che gli assoni centrali siano intrinsecamente incapaci di rigenerare. A supporto di questa interpretazione parecchi esperimenti condotti su neuroni in coltura hanno dimostrato che la capacità potenziale di accrescimento dei neuroni centrali diminuisce con l'età, mentre i neuroni periferici, anche quando hanno raggiunto la maturità, sono in grado di estendere i loro assoni in un ambiente favorevole. Una spiegazione di questa differenza può risiedere nelle caratteristiche di espressione di alcune proteine che si ritiene siano di importanza fondamentale per l'estensione degli assoni, quale la *proteina associata all'accrescimento di 43kDa* o GAP-43 (*growth-associated protein of 43 kDa*). Nell'embrione questa proteina viene espressa a livelli elevati sia nei neuroni centrali che in quelli periferici. Nei neuroni periferici il livello della GAP-43 rimane elevato anche nell'adulto ed aumenta ulteriormente dopo assotomia, mentre nei neuroni centrali diminuisce mano a mano che procede lo sviluppo e non aumenta che in misura modesta dopo assotomia.

Infine, un quarto modello enfatizza non tanto le differenze intrinseche fra neuroni centrali e neuroni periferici o fra i loro ambienti, ma piuttosto l'importanza delle modificazioni secondarie che si verificano dopo assotomia. Come è stato fatto rilevare in precedenza in questo capitolo, dopo una lesione cerebrale si verificano una serie di importanti eventi: la proliferazione degli astrociti, l'attivazione della microglia, la formazione di una cicatrice, la flogosi e l'invasione di cellule del sistema immunitario. Queste modificazioni possono rendere inospitale un ambiente che in precedenza non lo era. Infatti, quando si fa attenzione a sezionare gli assoni centrali senza traumatizzare i tessuti circostanti, la formazione della cicatrice e l'infiammazione sono modeste e la rigenerazione avviene in misura superiore rispetto a quella che si osserva quando le lesioni provocano la formazione di una cicatrice ben evidente e l'insorgenza di un'infiammazione più marcata.

Tutti e quattro i modelli sono stati utilizzati come punti di partenza per progettare interventi terapeutici. Il modello secondo il quale l'ambiente del sistema nervoso centrale sarebbe privo di fattori che promuovono l'accrescimento, che invece sono presenti a livello periferico, ha condotto naturalmente all'ipotesi di fornire questi fattori all'ambiente del sistema nervoso centrale. A tal fine, alcuni ricercatori hanno proceduto a fare infusioni di fattori

trofici, quali le neurotrofine, a livello delle aree lesionate e ad applicare, nel contesto delle zone lesionate, cordoni tessutali ricchi di molecole della matrice extracellulare come la laminina. In alcuni casi sono state trapiantate anche cellule di Schwann a livello dei siti lesionati e si è osservato che gli assoni centrali si accrescevano attraverso queste cellule trapiantate. Basandosi sull'ipotesi che l'ambiente centrale svolga un'azione inibitoria, Martin Schwab ed i suoi collaboratori hanno infuso anticorpi per l'NI-35 nei siti lesionati ed hanno osservato un aumento della rigenerazione. Altri ricercatori hanno cercato di scoprire i secondi messaggeri che vengono utilizzati dalle componenti inibitorie, con l'intento di potenziare la rigenerazione interferendo con l'apparato di trasduzione posto a valle del segnale inibitorio. Sul fondamento dell'ipotesi che i neuroni centrali dell'adulto siano intrinsecamente incapaci di rigenerare in maniera adeguata, si è tentato di trapiantare neuroni fetali. Infine, a seguito di lesioni del sistema nervoso centrale sono stati somministrati immunosoppressori, agenti antinfiammatori ed enzimi in grado di degradare le cicatrici. In effetti, uno steroide antinfiammatorio, il metilprednisolone, attualmente viene somministrato di routine, non appena è possibile, a pazienti con trauma del midollo spinale e gli effetti positivi di questa terapia sono stati documentati in maniera convincente.

Riassumendo, lo studio del processo di accrescimento degli assoni ha condotto all'individuazione di alcune vie ipotetiche attraverso le quali si cerca di incrementare la rigenerazione degli assoni centrali interessati da processi patologici o da lesioni. Le ricerche che attualmente si stanno conducendo in molti laboratori si prefiggono lo scopo di perfezionare e di usare in combinazione questi metodi. La prospettiva di un intervento utile dal punto di vista clinico è, per la prima volta, realistica.

Per il ristabilimento delle funzioni occorre che abbia luogo la rigenerazione delle sinapsi

I tentativi per incrementare la rigenerazione degli assoni centrali sarebbero di scarsa utilità se gli assoni rigenerati non fossero in grado di formare sinapsi funzionanti con i loro bersagli. Perciò, gli stessi interrogativi fondamentali che ci siamo posti sull'accrescimento degli assoni nell'adulto valgono anche per la sinaptogenesi: può aver luogo e, se non si verifica, per quali ragioni?

È stato difficile affrontare questi problemi soprattutto perché nella maggior parte dei casi la rigenerazione assonale conseguente a lesioni sperimentali è così modesta che gli assoni non raggiungono mai le zone dove si trovano i loro bersagli fisiologici. Tuttavia, parecchi studi suggeriscono che gli assoni centrali possono conservare la loro capacità di formare sinapsi anche quando diventano maturi. Per esempio, Albert Aguayo e collaboratori hanno condotto studi approfonditi sulla rigenerazione degli assoni retinici che proiettano al collicolo superiore.

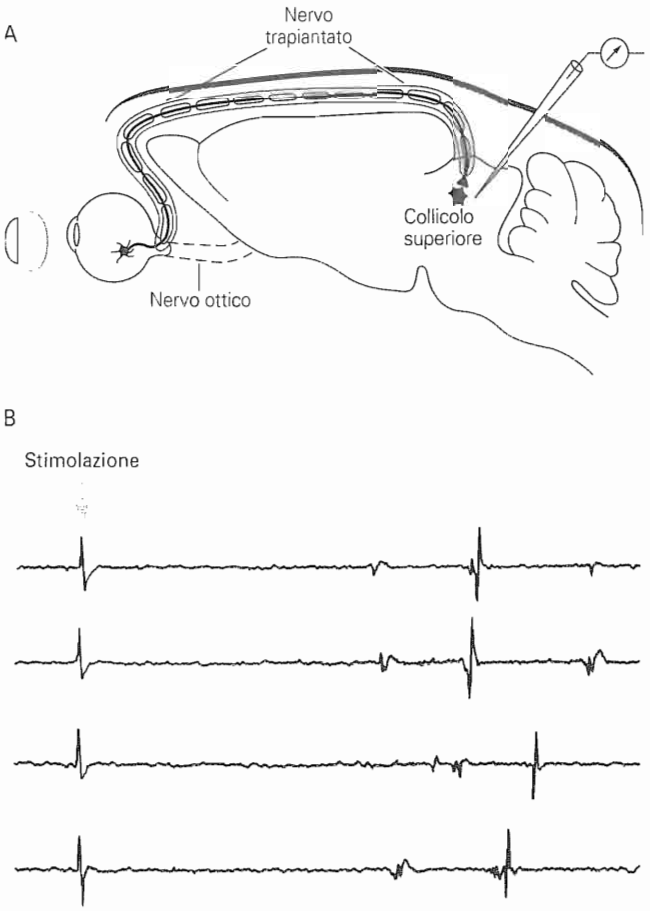


Figura 55.20 I nervi periferici trapiantati nel cervello forniscono agli assoni centrali un ambiente favorevole per la loro rigenerazione verso i rispettivi bersagli e per la formazione di nuove sinapsi. (Modificata, da Keirstead e collaboratori, 1989.)
A. Un segmento di nervo ottico di un ratto adulto veniva asportato e al suo posto veniva trapiantato un segmento di nervo sciatico. L'altra estremità del nervo sciatico veniva connessa al collicolo superiore. Alcune cellule gangliari della retina rigeneravano estendendosi nel nervo sciatico e penetravano nel collicolo superiore. Al contrario, nel nervo ottico non si verificava alcuna rigenerazione di rilievo.
B. Una volta avvenuta la rigenerazione degli assoni delle cellule gangliari della retina, si procedeva a registrare dai neuroni del collicolo superiore. Lampi di luce diretti all'occhio evocavano potenziali d'azione nei neuroni bersaglio.

Questi ricercatori hanno dimostrato innanzitutto che un certo numero di assoni era in grado di rigenerare in un nervo periferico trapiantato, fornendo in tal modo un convincente supporto alla teoria secondo la quale l'ambiente del sistema nervoso centrale non è idoneo per la rigenerazione (Figura 55.20A). Successivamente questi autori hanno registrato l'attività elettrica di neuroni del collicolo superiore nel corso della stimolazione della retina con lampi di luce e hanno osservato, e ciò costituisce un fatto di notevole importanza, che almeno alcuni neuroni del collicolo scaricavano potenziali d'azione quando l'occhio veniva illuminato; ciò fornisce una chiara dimostrazione che erano state ristabilite connessioni sinaptiche funzionanti (Figura 55.20B). Inoltre, studi di microscopia elettronica hanno messo in evidenza che le nuove

sinapsi si erano formate con cellule bersaglio appropriate disposte nelle lamine appropriate. Il numero delle sinapsi neoformate era modesto e l'organizzazione retinotopica delle afferenze al collicolo superiore non si era ristabilita, ma questi risultati ed altri ancora dimostrano che i neuroni maturi conservano capacità sinaptogenetiche.

Una visione d'insieme

Con la formazione delle sinapsi si completa lo sviluppo delle connessioni del sistema nervoso centrale, che diviene in tal modo funzionante. I requisiti necessari perché la sinapsi neoformata sia efficiente sono molto stringenti: la terminazione nervosa deve riconoscere la propria cellula bersaglio e spesso anche una porzione specifica della sua superficie. La membrana postsinaptica deve possedere elevate capacità di risposta al particolare neurotrasmettitore liberato dalla terminazione nervosa. L'apposizione degli elementi pre- e postsinaptici deve avvenire con un grado di precisione spaziale dell'ordine di frazioni di micrometri, in modo tale che la risposta possa manifestarsi su una scala temporale dell'ordine di millisecondi. Tutta la struttura, infine, dev'essere sufficientemente stabile per poter durare per tutta la vita, ma sufficientemente plastica da poter essere modificata con l'esperienza.

Perché vengano acquisite queste proprietà la sinaptogenesi dev'essere un processo interattivo. Anche se le cellule presinaptica e postsinaptica possono sintetizzare da sole le componenti sinaptiche, esse si scambiano numerosi segnali per coordinare le loro attività nello spazio e nel tempo. In questo capitolo abbiamo utilizzato la giunzione neuromuscolare per documentare queste interazioni. Le terminazioni nervose motorie utilizzano segnali chimici ed elettrici, combinati fra di loro, per guidare la formazione dell'apparato postsinaptico della fibra muscolare e, a sua volta, la fibra muscolare fornisce segnali retrogradi che organizzano la specializzazione sinaptica della terminazione nervosa.

Un segnale anterogrado di importanza fondamentale è l'agrina, che attiva una tirosin-chinasi detta MuSK, che, a sua volta, utilizza la proteina citoplasmatica rapsina per indurre l'addensamento dei recettori per l'ACh a livello della membrana postsinaptica. Simultaneamente, le neuroreguline e l'attività elettrica regolano la sintesi dei recettori per l'ACh. I segnali retrogradi sono costituiti sia da fattori trofici solubili che da proteine associate alla matrice extracellulare, quali le laminine. Alcune di queste molecole, come la neuroregulina, operano anche a livello di sinapsi centrali. La selettività della formazione delle sinapsi viene guidata, oltre che dalle molecole che dirigono la specializzazione delle sinapsi, anche da molecole che assicurano il riconoscimento dei bersagli, ma solo poche molecole che svolgono questa funzione sono state finora identificate.

Infine, dopo una lesione gli assoni sono in grado di rigenerare e formare nuove sinapsi. Questa capacità rigenerativa è molto più sviluppata nel sistema nervoso periferico che in quello centrale. Tuttavia, ricerche condotte recentemente hanno portato all'identificazione di parecchi fattori di fondamentale importanza che limitano la capacità rigenerativa degli assoni centrali. Manipolando questi fattori, dovrebbe essere possibile, dopo una lesione, potenziare queste capacità rigenerative in modo tale da ottenere il ristabilimento delle funzioni alterate dalla lesione stessa in molti pazienti per i quali attualmente vi sono modeste speranze di guarigione.

Joshua R. Sanes
Thomas M. Jessell

LETTURE SCELTE

Buonanno A, Fields RD. 1999. Gene regulation by patterned electrical activity during neural and skeletal muscle development. Curr Opin Neurobiol 9:110–120.

Duclert A, Changeux JP. 1995. Acetylcholine receptor gene expression at the developing neuromuscular junction. Physiol Rev 75:339–368.

Fischbach GD, Rosen KM. 1997. ARIA: a neuromuscular junction neuregulin. Annu Rev Neurosci 20:429–458.

Ide C. 1996. Peripheral nerve regeneration. Neurosci Res 25:101–121.

Kirsch J. 1999. Assembly of signaling machinery at the postsynaptic membrane. Curr Opin Neurobiol 9:329–335.

Sanes JR, Lichtman JW. 1999. Development of the vertebrate neuromuscular junction. Annu Rev Neurosci. 22:389–442.

Vaughn JE. 1989. Fine structure of synaptogenesis in the vertebrate central nervous system. Synapse 3:255–285.

BIBLIOGRAFIA

Anderson MJ, Cohen MW. 1977. Nerve-induced and spontaneous redistribution of acetylcholine receptors on cultured muscle cells. J Physiol 268:757–773.

Apel ED, Glass DJ, Moscoso LM, Yancopoulos GD, Sanes JR. 1997. Rapsyn is required for MuSK signaling and recruits synaptic components to a MuSK-containing scaffold. Neuron 18:623–635.

Balice-Gordon RJ, Lichtman JW. 1994. Long-term synapse loss induced by focal blockade of postsynaptic receptors. Nature 372:519-524.

Buller AJ, Eccles JC, Eccles RM. 1960. Interactions between motoneurons and muscles in respect of the characterisitc speeds of their responses. J Physiol (Lond) 150:419.

Butz S, Okamoto M, Sudhof TC. 1998. A tripartite protein complex with the potential to couple synaptic vesicle exocytosis to cell adhesion in brain. Cell 94:773–782.

Campagna J, Ruegg M, Bixby J. 1995. Agrin is a differentiation-inducing "stop signal" for motoneurons *in vitro*. Neuron 15:1365–1374.

Caroni P, Schwab ME. 1988. Antibody against myelin-associated inhibitor of neurite growth neutralizes nonper-

missive substrate properties of CNS white matter. Neuron 1:85–96.

Chin ER, Olson EN, Richardson JA, Yang Q, Humphries C, Shelton JM, Wu H, Zhu W, Bassel-Duby R, Williams RS. 1998. A calcineurin-dependent transcriptional pathway controls skeletal muscle fiber type. Genes Dev 12:2499–2509.

Cohen I, Rimer M, Lomo T, McMahan UJ. 1997. Agrin-induced postsynaptic-like apparatus in skeletal muscle fibers in vivo. Mol Cell Neurosci 9:237–253.

Colman DR. 1997. Neurites, synapses, and cadherins reconciled. Mol Cell Neurosci 10:1–6.

Craig AM, Blackstone CD, Huganir RL, Banker G. 1994. Selective clustering of glutamate and gamma-aminobutyric acid receptors opposite terminals releasing the corresponding neurotransmitters. Proc Natl Acad Sci U S A 91:12373–12377.

Davies SJA, Fitch MT, Memberg SP, Hall AK, Raisman G, Silver J. 1997. Regeneration of adult axons in white matter tracts of the central nervous system. Nature 390:680–684.

DeChiara TM, Bowen DC, Valenzuela DM, Simmons MV, Poueymirou WT, Thomas S, Kinetz E, Compton DL, Rojas E, Park JS, Smith C, DiStefano PS, Glass DJ, Burden SJ, Yancopoulos GD. 1996. The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation *in vivo*. Cell 85:501–512.

Ehlers MD, Mammen AL, Lau L-F, Huganir RL. 1996. Synaptic targeting of glutamate receptors. Curr Opin Cell Biol 8:484–489.

Fannon AM, Colman DR. 1996. A model for central synaptic junctional complex formation based on the differential adhesive specificities of the cadherins. Neuron 17:423–434.

Feng G, Tintrup H, Kirsch J, Nichol MC, Kuhse J, Betz H, Sanes JR. 1998. Dual requirement for gephyrin in glycine receptor clustering and molybdoenzyme activity. Science 282:1321–1324.

Frank E, Mendelson B. 1990. Specification of synaptic connections between sensory and motor neurons in the developing spinal cord. J Neurobiol 21:33–50.

Gautam M, Noakes PG, Moscoso L, Rupp F, Scheller RH, Merlie JP, Sanes JR. 1996. Defective neuromuscular synaptogenesis in agrin-deficient mutant mice. Cell 85:525–535.

Gautam M, Noakes PG, Mudd J, Nichol M, Chu GC, Sanes JR, Merlie JP. 1995. Failure of postsynaptic specialization to develop at neuromuscular junctions of rapsyn-deficient mice. Nature 377:232–236.

Glass DJ, Bowen DC, Stitt TN, Radziejewski C, Bruno J, Ryan TE, Gies DR, Shah S, Mattsson K, Burden SJ, Distefano PS, Valenzuela DM, Dechiara TM, Yancopoulos GD. 1996. Agrin acts via a MuSK receptor complex. Cell 85:513–523.

Glicksman MA, Sanes JR. 1983. Differentiation of motor nerve terminals formed in the absence of muscle fibres. J Neurocytol 12:661–671.

Hall ZW, Sanes JR. 1993. Synaptic structure and development: the neuromuscular junction. Cell 72:99–121.

Hume RI, Role LW, Fischbach GD. 1983. Acetylcholing release from growth cones detected with patches of acetylcholing receptor-rich membranes. Nature 305:632–634.

Irie M, Hata Y, Takeuchi M, Ichtchenko K, Toyoda A, Hirao K, Takai Y, Rosahl TW, Südhof TC. 1997. Binding of neuroligins to PSD-95. Science 277:1511–1515.

Jones G, Meier T, Lichtsteiner M, Witzemann V, Sakmann B, Brenner HR. 1997. Induction by agrin of ectopic and functional postsynaptic-like membrane in innervated muscle. Proc Natl Acad Sci U S A 94:2654–2659.

Keirstead SA, Rasminsky M, Fukuda Y, Carter DA, Aguayo AJ, Vidal-Sanz M. 1989. Electrophysiologic responses in hamster superior colliculus evoked by regenerating retinal axons. Science 246:255–257.

Lomo T, Westgaard RH. 1976. Control of ACh sensitivity in rat muscle fibers. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 40:263–274.

Mears SC, Frank E. 1997. Formation of specific monosynaptic connections between muscle spindle afferents and motoneurons in the mouse. J Neurosci 17:3128–3135.

McMahan UJ. 1990. The agrin hypothesis. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 55:407–418.

Noakes PG, Gautam M, Mudd J, Sanes JR, Merlie JP. 1995. Aberrant differentiation of neuromuscular junctions in mice lacking s-laminin/laminin-2. Nature 374:258–262.

Ozaki M, Sasner M, Yano R, Lu HS, Buonanno A. 1997. Neuregulin-β induces expression of an NMDA-receptor subunit. Nature 390:691–694.

Patton BL, Miner JH, Chiu AY, Sanes JR. 1997. Localization, regulation and function of laminins in the neuromuscular system of developing, adult and mutant mice. J Cell Biol 139:1507–1521.

Salmons S, Sreter FA. 1976. Significance of impulse activity in the transformation of skeletal muscle type. Nature 263:30–34.

Sandrock AW, Dryer SE, Rosen KM, Gozani SN, Kramer R, Theill LE, Fischbach GD. 1997. Maintenance of acetylcholine receptor number by neuregulins. Science 276:599–603.

Schwegler G, Schwab ME, Kapfhammer JP. 1995. Increased collateral sprouting of primary afferents in the myelin-free spinal cord. J Neurosci 15:2756–2767.

Svensson M, Aldskogius H. 1993. Synaptic density of axotomized hypoglossal motor neurons following pharmacological blockade of the microglial cell proliferation. Exp Neurol 120:123–131.

Uchida N, Honjo Y, Johnson KR, Wheelock MJ, Takeichi M. 1996. The catenin cadherin adhesion system is localized in synaptic. J Cell Biol 135:767–779.

Yamagata M, Herman JP, Sanes JR. 1995. Lamina-specific expression of adhesion molecules in developing chick optic tectum. J Neurosci 15:4556–4571.

Esperienze sensoriali e regolazione fine delle connessioni sinaptiche

- **Per lo sviluppo delle percezioni visive sono necessarie esperienze sensoriali**
- **Lo sviluppo dei circuiti corticali per la visione binoculare dipende dall'attività nervosa nel periodo postnatale**
  - Le colonne di dominanza oculare vengono organizzate dopo la nascita
  - Le colonne di dominanza oculare vengono organizzate dal sincronismo dell'attività delle vie che prendono origine da ciascun occhio
- **La segregazione delle afferenze retiniche a livello del talamo viene guidata dall'attività nervosa spontanea sincronizzata presente nella vita intrauterina**
- **L'attività presinaptica sincrona può provocare un aumento della liberazione di fattori neurotrofici da parte dei neuroni bersaglio**
- **Lo sviluppo delle colonne di orientamento può essere diretto dalle prime connessioni intracorticali che si formano nel corso dello sviluppo**
- **L'affinamento delle connessioni indotto dall'attività nervosa è una proprietà caratteristica di tutti i circuiti del sistema nervoso centrale**
- **Nello sviluppo del comportamento sociale esiste un periodo critico**
- **Una visione d'insieme**

La percezione è la sintesi di un'immagine mentale coerente delle informazioni specifiche che il sistema nervoso centrale riceve ed è mediata da decine di migliaia di cellule nervose interconnesse fra loro. Come viene ottenuta una tale precisione delle connessioni nervose? Come abbiamo visto nei Capitoli 54 e 55, la ricerca delle vie di accrescimento degli assoni verso le rispettive cellule bersaglio all'interno del sistema nervoso e la formazione di connessioni specifiche con i bersagli stessi vengono controllate in larga misura da programmi molecolari determinati geneticamente e indipendenti dall'attività nervosa o dall'esperienza. Questi segnali molecolari, tuttavia, non sempre sono sufficienti per determinare tutte le caratteristiche definitive delle connessioni sinaptiche. Il completo adeguamento dei neuroni presinaptici a bersagli postsinaptici specifici dipende, almeno in parte, dalle caratteristiche dell'attività nervosa ritrasmessa dalle afferenze sensoriali. La regolazione fine dei circuiti nervosi ad opera dell'attività nervosa non si verifica solo nelle prime fasi dello sviluppo. Come vedremo nel Capitolo 63, i circuiti nervosi sono in grado di adattarsi anche nei soggetti adulti. Si ritiene infatti che i meccanismi fisiologici dell'apprendimento si basino su modificazioni delle connessioni sinaptiche.

Cominceremo questo capitolo analizzando il ruolo dell'attività nervosa nella formazione dei circuiti visivi nel corso dello sviluppo prenatale e postnatale e prenderemo in esame il significato di quest'attività nervosa precoce sull'esperienza visiva dell'adulto. Concentreremo la nostra attenzione sul sistema visivo in quanto gli studi degli effetti dell'esperienza sulla percezione visiva hanno fornito informazioni molto utili che hanno contribuito a farci capire in che modo l'esperienza modifichi i circuiti nervosi di tutto il sistema nervoso centrale.

Per lo sviluppo delle percezioni visive sono necessarie esperienze sensoriali

Inizialmente la formazione delle vie afferenti del sistema visivo è guidata da segnali molecolari: nel nervo ottico dei mammiferi gli assoni dei neuroni gangliari della retina vengono guidati verso le loro cellule bersaglio del corpo genicolato laterale, i cui assoni, a loro volta, vengono guidati verso particolari strati della corteccia visiva. Tuttavia, una volta formati, questi circuiti visivi vengono affinati da interazioni fra l'organismo e l'ambiente. L'influenza dell'ambiente è in generale più profonda nelle prime fasi dello sviluppo postnatale che nell'età adulta.

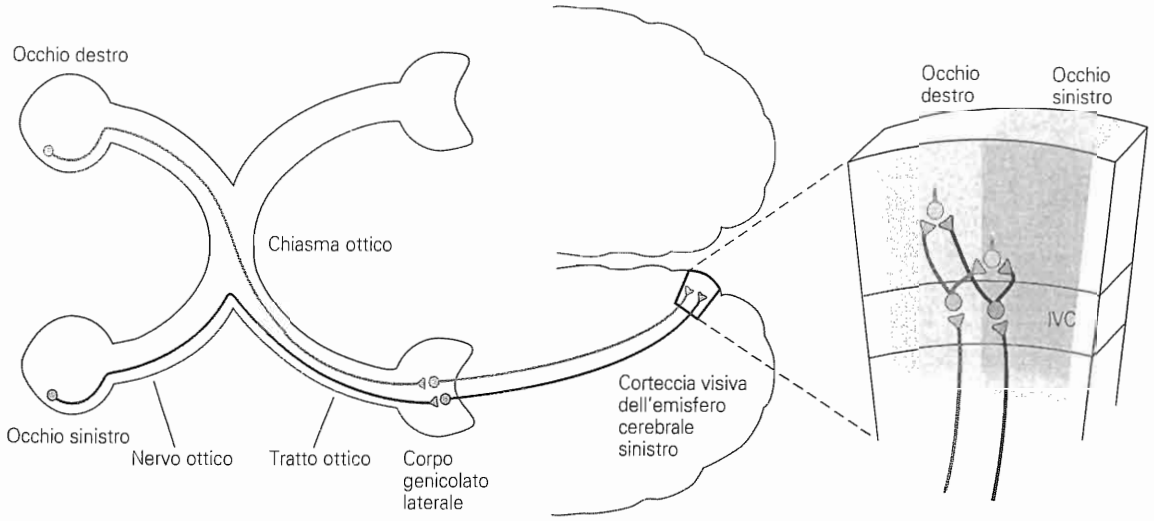


Figura 56.1 Le vie afferenti che provengono dai due occhi rimangono segregate fra di loro durante il loro percorso fino alla corteccia visiva. Le cellule gangliari della retina di ogni occhio inviano i loro assoni a strati distinti del corpo genicolato laterale. Gli assoni dei neuroni del corpo genicolato laterale proiettano e stabiliscono connessioni sinaptiche con i neuroni dello strato IVC della corteccia visiva primaria, denominata anche area 17. I neuroni dello strato IVC sono organizzati in due gruppi di colonne di dominanza oculare a disposizione alternata, ciascuno dei quali riceve afferenze da un solo occhio. Gli assoni dei neuroni dello strato IVC inviano proiezioni sia a colonne adiacenti (non riportate in figura) che agli strati sovrastanti e sottostanti della stessa colonna. Per effetto di queste connessioni la maggior parte dei neuroni degli strati sovrastanti e sottostanti allo strato IVC della corteccia riceve informazioni da entrambi gli occhi.

L'importanza degli effetti dell'esperienza sensoriale sul sistema nervoso e la capacità dell'esperienza di dar forma alle percezioni è diventata manifesta per la prima volta con lo studio di pazienti affetti da cataratta congenita. La cataratta è un'opacità del cristallino che interferisce con i mezzi diottrici dell'occhio, ma non interferisce direttamente con il sistema nervoso. È possibile rimuovere agevolmente la cataratta mediante un intervento chirurgico. Negli anni intorno al 1930 è stato dimostrato in maniera conclusiva che i pazienti nei quali la rimozione della cataratta congenita bilaterale veniva eseguita fra i 10 e i 20 anni di vita non acquisivano la capacità di percepire le forme degli oggetti. Anche molto tempo dopo l'asportazione della cataratta questi pazienti avevano difficoltà a riconoscere le forme e le configurazioni degli stimoli visivi. Risultati simili furono ottenuti in ricerche condotte in condizioni più controllate su scimmie neonate allevate al buio nei primi 3-6 mesi di vita. Quando, successivamente, queste scimmie venivano immesse in un mondo visivo normale, non erano più in grado di operare discriminazioni perfino fra forme geometriche semplici. Erano necessarie settimane e perfino mesi di addestramento per insegnar loro a distinguere un cerchio da un quadrato, mentre le scimmie normali apprendono ad operare tale discriminazione in pochi giorni. Attualmente, in parte per i risultati di queste ricerche, la cataratta congenita viene rimossa usualmente durante l'infanzia.

Nel corso di una serie di ricerche condotte negli anni intorno al 1960 David Hubel e Torsten Wiesel hanno esaminato i meccanismi cellulari attraverso i quali le caratteristiche degli stimoli visivi influenzano lo sviluppo della percezione visiva. Questi studiosi hanno analizzato, in gattini e in scimmie neonate, le caratteristiche delle risposte dei neuroni della corteccia visiva a stimoli visivi presentati ad un solo occhio o ad entrambi. Come abbiamo visto nel Capitolo 26, le cellule dello strato IVC della corteccia visiva della Scimmia rispondono esclusivamente a segnali provenienti da un solo occhio. I neuroni attivati dalla stimolazione di ciascun occhio, a loro volta, inviano segnali a cellule bersaglio comuni disposte al di sopra e al di sotto dello strato IVC della corteccia visiva (Figura 56.1). Perciò la maggior parte delle cellule degli strati sovrastanti e sottostanti lo strato IVC risponde ad uno stimolo appropriato presentato indifferentemente all'uno o all'altro occhio. Soltanto una piccola proporzione di cellule di questi strati risponde esclusivamente alla stimolazione dell'occhio destro o di quello sinistro. Questa convergenza costituisce il substrato delle interazioni binoculari.

In un esperimento i cui risultati hanno avuto grande rilevanza Hubel e Wiesel allevarono una scimmia, dalla nascita fino a 6 mesi di età, con le palpebre di un occhio chiuse da una sutura ed in questo modo privarono l'animale della visione da quell'occhio. Quando le suture vennero rimosse e l'occhio venne esposto alla luce, divenne subito evidente che l'animale era diventato cieco dall'occhio privato in precedenza della visione. La cecità era in larga misura di origine corticale. Le cellule gangliari della retina dell'occhio suturato e le cellule del corpo genicolato laterale che ricevevano le proiezioni da quest'occhio rispondevano efficacemente agli stimoli visivi ed avevano campi recettivi praticamente normali, ma la maggior parte delle cellule della corteccia visiva non rispondeva più agli stimoli presentati all'occhio suturato (Figura 56.2). Le poche cellule che potevano ancora venir attivate non erano sufficienti per la percezione

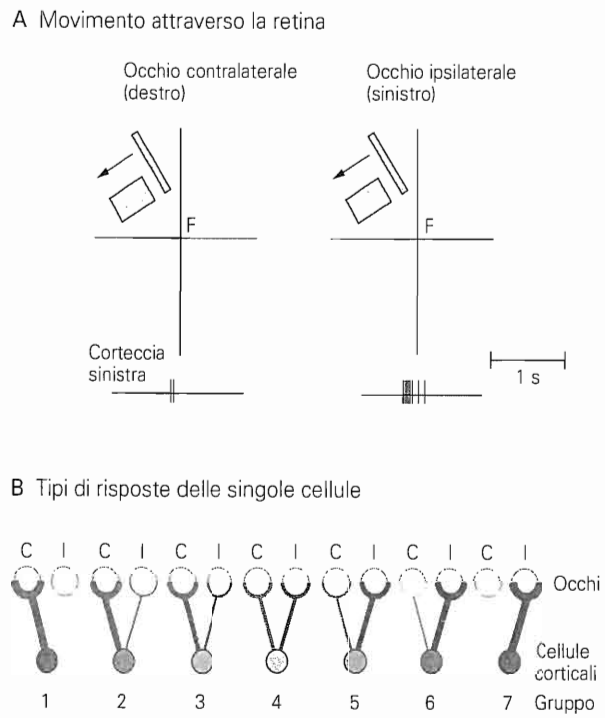


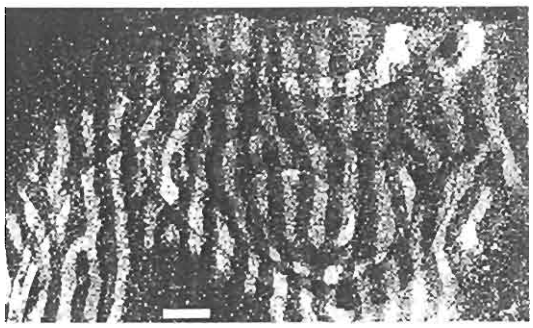
Figura 56.2 Risposte dei neuroni dell'area 17 della corteccia visiva di Scimmia a stimoli visivi. (Modificata, da Hubel e Wiesel, 1977.)
A. Una sbarretta diagonale di luce veniva spostata verso sinistra attraverso i campi recettivi (rettangoli colorati) di due cellule, ognuna delle quali riceveva afferenze da un solo occhio. I campi recettivi di queste due cellule hanno orientamento, posizione, forma e dimensioni simili ed entrambe le cellule vengono attivate da stimoli della medesima forma. Il centro del campo visivo cade all'interno della fovea (F), che è la regione di maggiore acuità visiva. Le immagini retiniche dell'occhio destro e di quello sinistro sono state disegnate separatamente per maggiore chiarezza. Le afferenze provenienti da queste cellule convergono su un neurone dell'area 17 della corteccia cerebrale. Le registrazioni dei potenziali d'azione (in basso) mostrano che il neurone corticale risponde più efficacemente alla stimolazione dell'occhio ipsilaterale che non a quella dell'occhio contralaterale.
B. Sulla base delle loro risposte i neuroni corticali dell'area 17 possono essere classificati in sette gruppi. I neuroni che ricevono afferenze solo dall'occhio contralaterale (C) vengono classificati nel gruppo 1 e quelli che ricevono afferenze solo dall'occhio ipsilaterale (I) vengono classificati nel gruppo 7. Gli altri neuroni vengono attivati da entrambi gli occhi, ma le afferenze provenienti da un occhio possono influenzare uno dei due neuroni in misura molto superiore all'altro (gruppi 2 e 6) ovvero le differenze di risposta possono essere modeste (gruppi 3 e 5). Infine, alcuni neuroni rispondono in modo uguale alla stimolazione di entrambi gli occhi (gruppo 4). Secondo questi criteri il neurone riportato in A dev'essere incluso nel gruppo 6.
C. Risposte dei neuroni dell'area 17 alla stimolazione di uno o dell'altro occhio. 1. Risposte di oltre 1000 neuroni dell'area 17 della corteccia cerebrale di sinistra di scimmie normali adulte e giovani. I neuroni dello strato IVC, che ricevono solo afferenze monoculari, non sono stati inclusi. La maggior parte dei neuroni rispondeva a segnali provenienti da entrambi gli occhi. 2. Risposte ottenute da neuroni della corteccia cerebrale di sinistra di una scimmia il cui occhio contralaterale (destro) era stato chiuso, per 18 mesi, a partire da 2 settimane dalla nascita e poi riaperto. La maggior parte di questi neuroni rispondeva solo alla stimolazione dell'occhio ipsilaterale.

visiva. L'occhio privato in precedenza della visione non solo non era più in grado di attivare la maggior parte dei neuroni corticali, ma presentava questo deficit in maniera irreversibile. Perciò per la maturazione ed il mantenimento delle connessioni del corpo genicolato laterale con la corteccia visiva è necessaria una visione pregressa adeguata.

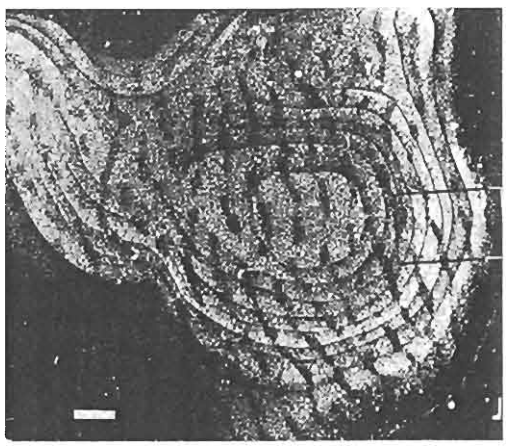
Ulteriori ricerche hanno prodotto due risultati inaspettati. In primo luogo, mentre la maggior parte delle cellule corticali viene attivata solo dall'occhio rimasto aperto, quando la privazione è monoculare, molte cellule, qualora la privazione sia *binoculare*, continuano a rispondere a stimoli presentati ad entrambi gli occhi. Questi risultati suggeriscono che la formazione di connessioni appropriate non dipende soltanto dall'attività delle vie afferenti ma anche dall'equilibrio dei segnali provenienti dai due occhi. In secondo luogo, mentre la privazione della vista da un solo occhio e per appena una settimana nel corso dei primi sei mesi di vita provoca la perdita quasi completa della visione da quell'occhio, nell'animale adulto un periodo molto più lungo di privazione visiva ha effetti modesti sulla responsività dei neuroni corticali o sulla percezione visiva. Questi risultati hanno portato alla conclusione che esiste un *periodo critico* per la maturazione delle connessioni corticali che controllano la percezione visiva.

Figura 56.3 La privazione della vista da un occhio durante un periodo critico dello sviluppo riduce le dimensioni delle colonne di dominanza oculare devolute a quell'occhio. (A-C: modificata, da Hubel e collaboratori, 1977; D: da LeVay, 1980).
A. Sezione tangenziale dell'area 17 della corteccia cerebrale di destra eseguita 10 giorni dopo l'iniezione nell'occhio destro di una scimmia adulta di un aminoacido marcato con un elemento radioattivo. L'autoradiografia dimostra che le tracce della radioattività formano bande circoscritte (aree bianche) a livello dello strato IVC della corteccia visiva ed indicano la sede di terminazione delle fibre provenienti dal corpo genicolato laterale che riceve afferenze dall'occhio in cui è stata iniettata la sostanza tracciante. Le bande scure non marcate, che si alternano alle prime, corrispondono alle regioni innervate dalle terminazioni provenienti dal corpo genicolato laterale che riceve proiezioni dall'occhio non iniettato. Le regioni marcate e quelle non marcate formano bande di larghezza uguale. (Sbarrette di calibrazione = 1 mm per le microfotografie riportate in A, B e C.)
B. Sezione corrispondente a quella riportata in A, passante per la corteccia visiva di una scimmia di 18 mesi il cui occhio destro era stato chiuso mediante un intervento chirurgico all'età di 2 settimane. La sostanza tracciante è stata iniettata nell'occhio sinistro. Le bande bianche marcate, che sono più larghe, corrispondono alle terminazioni delle fibre afferenti che trasportano segnali provenienti dall'occhio lasciato aperto (sinistro), mentre le bande scure, più piccole, corrispondono alle afferenze in rapporto con l'occhio tenuto chiuso (destro).
C. Sezione corrispondente a quella riportata in B ottenuta da un animale di 18 mesi il cui occhio destro era stato chiuso quando aveva 2 settimane di vita. In questo caso la sostanza marcante era stata iniettata nell'occhio destro, che era stato chiuso, e quindi nella corteccia visiva si osservano sottili bande bianche che si alternano a bande scure di maggiori dimensioni.
D. Ricostruzione delle colonne di dominanza oculare dell'area 17 dell'emisfero cerebrale destro di una scimmia normale che documenta la complessa organizzazione dell'intera rappresentazione corticale.

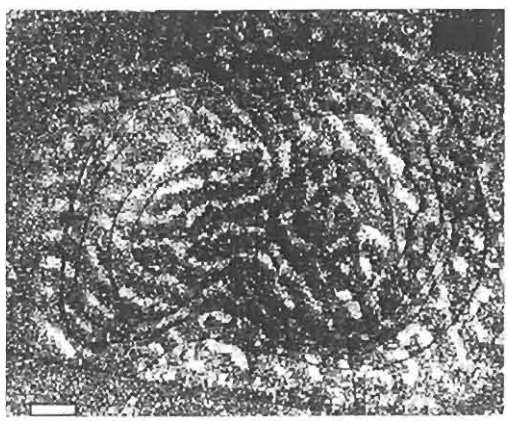
A Normale



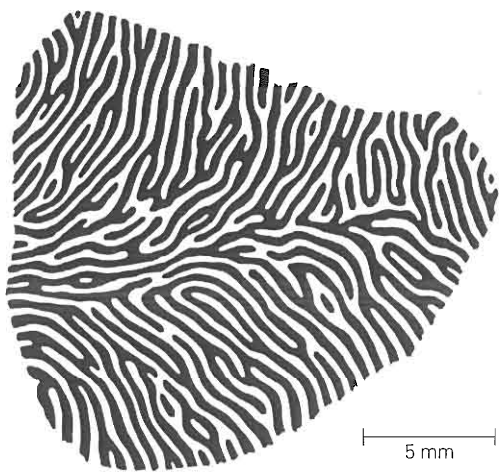
B Privazione della vista da un occhio: marcatura dell'occhio rimasto aperto (in bianco)



C Privazione della vista da un occhio: marcatura dell'occhio suturato



D Ricostruzione delle colonne di dominanza oculare normali



Lo sviluppo dei circuiti corticali per la visione binoculare dipende dall'attività nervosa nel periodo postnatale

Per quali ragioni le cellule della corteccia visiva non sono più in grado di rispondere agli stimoli sensoriali provenienti da un occhio privato transitoriamente della visione in un periodo precoce della vita postnatale? Questi deficit funzionali sono forse dovuti a modificazioni di natura strutturale? Come abbiamo visto nel Capitolo 27, le afferenze provenienti dai due occhi terminano nella corteccia visiva primaria in *colonne di dominanza oculare*, a disposizione alternata. Per appurare se la struttura di queste colonne venga alterata dalla sottrazione della vista nelle prime fasi della vita postnatale, Hubel e Wiesel privavano scimmie neonate dei segnali afferenti provenienti da un occhio e, successivamente, iniettavano aminoacidi marcati nell'occhio normale.

Nei somi delle cellule gangliari retiniche gli aminoacidi marcati venivano incorporati nelle proteine e trasportati lungo gli assoni del nervo ottico fino a livello del corpo genicolato laterale, dove venivano trasferiti ai neuroni di questo nucleo e poi trasportati fino alle loro terminazioni sinaptiche a livello dello strato IVC della corteccia visiva primaria. Dopo la chiusura di un occhio le colonne di dominanza oculare che ricevevano afferenze dall'oc-

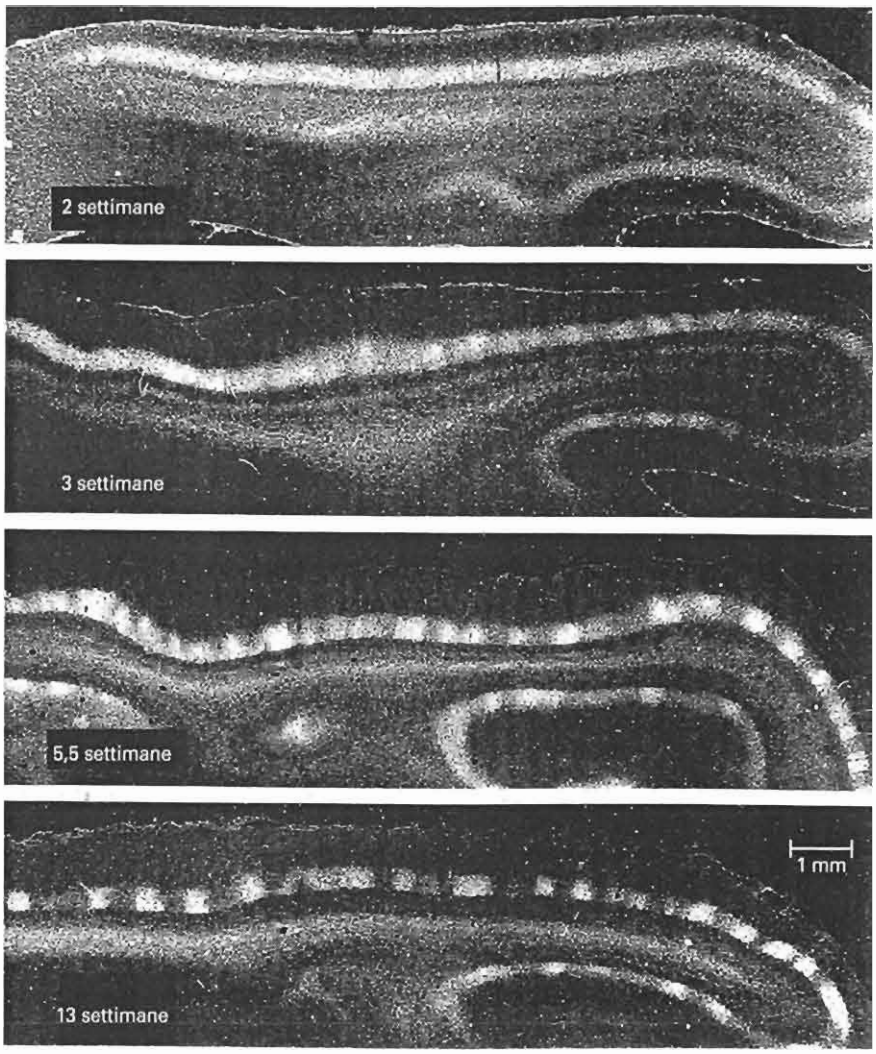


Figura 56.4 Autoradiografie della corteccia visiva del Gatto in quattro stadi diversi del suo sviluppo che documentano che lo sviluppo delle colonne di dominanza oculare avviene nel periodo postnatale. Le immagini si riferiscono a sezioni orizzontali passanti attraverso le colonne ipsilaterali all'occhio nel quale era stato iniettato un aminoacido marcato con un elemento radioattivo. Le fibre afferenti provenienti dal corpo genicolato laterale che ricevono proiezioni dall'occhio in cui era stata iniettata la sostanza tracciante sono state marcate attraverso trasporto transneuronale. A circa 2 settimane (15 giorni) dalla nascita, le fibre afferenti marcate sono distribuite in maniera relativamente uniforme nel IV strato e sono frammiste con le afferenze non marcate che ricevono proiezioni dall'occhio contralaterale. A 3 e 5,5 settimane cominciano a comparire i primi segni di segregazione delle fibre, che consistono in modeste fluttuazioni della densità della sostanza marcante. A 13 settimane i confini delle bande marcate sono diventati più nettamente definiti, in quanto le afferenze provenienti dai due occhi diventano segregate. (Modificata, da LeVay e collaboratori, 1978.)

chio che era stato privato della visione presentavano dimensioni ridotte, mentre le colonne che ricevevano afferenze dall'occhio normale erano ingrandite (Figura 56.3). Questi esperimenti perciò hanno dimostrato direttamente che la privazione sensoriale nelle prime fasi della vita altera la struttura della corteccia cerebrale.

Le colonne di dominanza oculare vengono organizzate dopo la nascita

Quali sono i meccanismi responsabili di queste modificazioni anatomiche? La privazione sensoriale interferisce con la formazione delle colonne di dominanza oculare o altera invece le colonne già formate? È stato ormai definitivamente dimostrato che nella Scimmia le colonne di dominanza oculare non diventano mature prima di 6 settimane dopo la nascita. È solo dopo questo periodo di tempo che si completa la segregazione delle afferenze provenienti dal corpo genicolato laterale (Figura 56.4). Perciò, quando la privazione visiva esercita i propri effetti, le colonne di dominanza oculare non sono ancora del tutto segregate ed è proprio questa privazione che perturba la segregazione delle afferenze in colonne.

Di conseguenza, per capire gli effetti della privazione visiva bisogna studiare in che modo si formano le colonne di dominanza oculare. Quando gli assoni in via di sviluppo provenienti dal corpo genicolato laterale raggiungono lo strato IVC, le loro terminazioni inizialmente sono ampiamente sovrapposte. Nel prosieguo dello sviluppo, le afferenze provenienti da ciascun occhio finiscono col segregarsi terminando su singole colonne di cellule corticali.

Lo sviluppo delle fibre afferenti provenienti dal corpo genicolato laterale può essere analizzato marcando gli assoni in fasi diverse del loro sviluppo. Inizialmente ciascuna fibra emette pochi rami che si distribuiscono ad un'area della corteccia visiva comprendente numerose future colonne di dominanza oculare. Mano a mano che ciascun neurone talamico matura, il suo assone retrae alcuni rami, ne espande altri e ne emette perfino di nuovi.

Gradualmente, il neurone finisce con lo stabilire connessioni quasi esclusivamente con un gruppo limitato di neuroni corticali (Figure 56.5 e 56.6). Nel corso dello sviluppo questi due processi, la retrazione degli assoni e l'accrescimento locale, si verificano in misura cospicua in tutto il sistema nervoso.

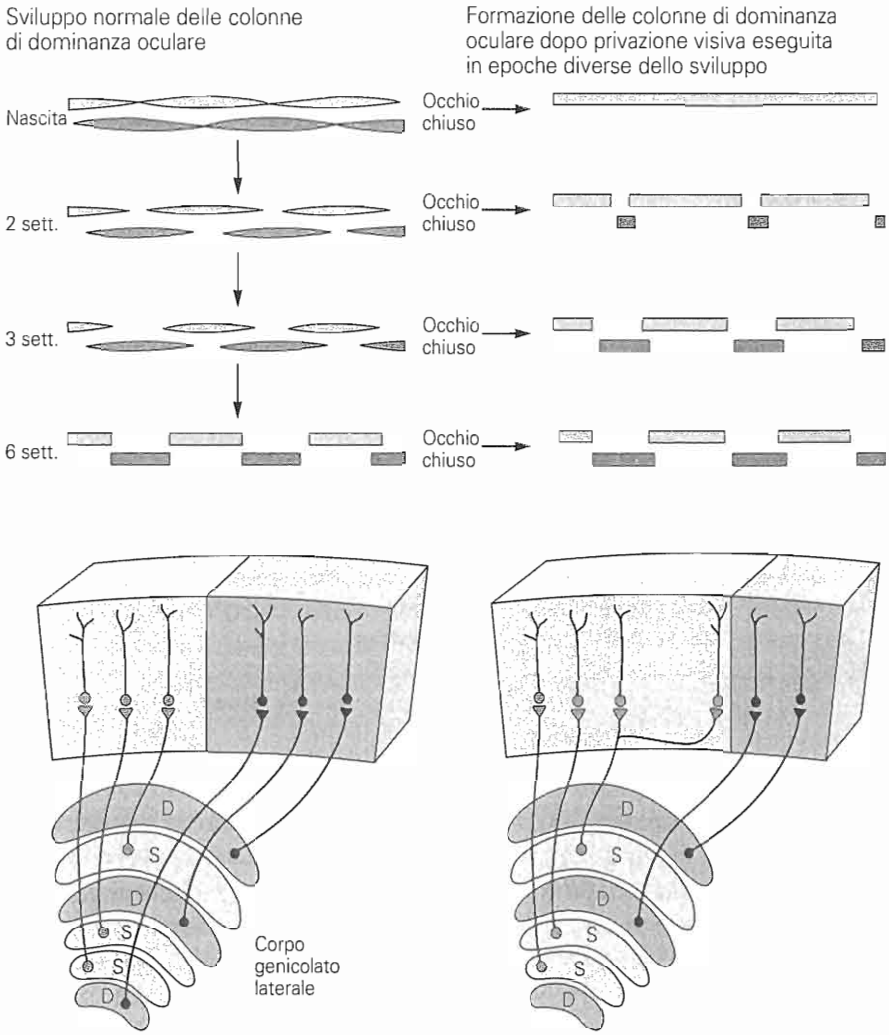


Figura 56.5 Effetti della chiusura di un occhio sulla formazione delle colonne di dominanza oculare a livello dello strato IVC. Le bande rosse rappresentano le terminazioni, nello strato IVC, delle fibre provenienti dal corpo genicolato laterale che sono in rapporto con un occhio; le bande blu rappresentano le terminazioni in rapporto con l'altro occhio. La lunghezza di ogni banda rappresenta la densità delle terminazioni a livello di ogni punto dello strato IVC. I due gruppi di colonne sono stati riportati l'uno sopra l'altro per maggior chiarezza, ma in realtà in corteccia essi sono disposti l'uno accanto all'altro. Nel corso dello sviluppo normale (a sinistra) lo strato IVC viene gradualmente suddiviso in zone alternate innervate da fibre in rapporto con ciascuno dei due occhi. Le conseguenze della privazione della vista da un occhio (a destra) dipendono dall'epoca in cui viene effettuata la chiusura dell'occhio. La chiusura dell'occhio effettuata alla nascita provoca la dominanza completa dell'occhio rimasto aperto (bande rosse), in quanto a quest'epoca era avvenuta soltanto una modesta segregazione. La chiusura effettuata dopo 2, 3 e 6 settimane ha effetti progressivamente minori sulla formazione delle colonne di dominanza oculare, in quanto, col tempo, queste si erano già progressivamente segregate. Gli schemi in basso documentano che dopo che le afferenze provenienti dall'occhio destro sono state private della visione gli assoni dei neuroni del corpo genicolato che sono in rapporto con l'occhio sinistro si arborizzano in misura maggiore. (Modificata, da Hubel e collaboratori, 1977.)

Le colonne di dominanza oculare vengono organizzate dal sincronismo dell'attività delle vie che prendono origine da ciascun occhio

Perché, nel corso della formazione delle colonne di dominanza oculare, alcune fibre si retraggono, mentre altre formano contatti sinaptici su un territorio più vasto? Nonostante su questo tema siano state condotte numerose ricerche, i meccanismi responsabili non sono ancora noti con certezza. Un'ipotesi plausibile si basa sull'assunzione che modeste differenze nella proporzione con cui le terminazioni assonali provenienti da ciascun occhio stabiliscono contatti con un bersaglio comune esistano già alla nascita. Se le afferenze provenienti da un occhio sono casualmente più numerose fin dall'inizio in una data regione corticale, avranno un vantaggio nel processo di conquista di quella regione.

Il vantaggio dell'occhio vincitore sul perdente, a sua volta, sembra essere la conseguenza di uno squilibrio della rispettiva attività elettrica. Nei gattini, le colonne di dominanza oculare non si formano se l'attività della retina di ciascun occhio viene bloccata prima del periodo critico dello sviluppo mediante iniezione di tetrodotossina, che è una tossina che blocca in modo selettivo i canali Na^+ voltaggio-dipendenti. Questa condizione sperimentale permette anche di stimolare in maniera controllata le fibre afferenti che provengono dai due occhi. Quando i due nervi vengono stimolati in modo sincrono, non si

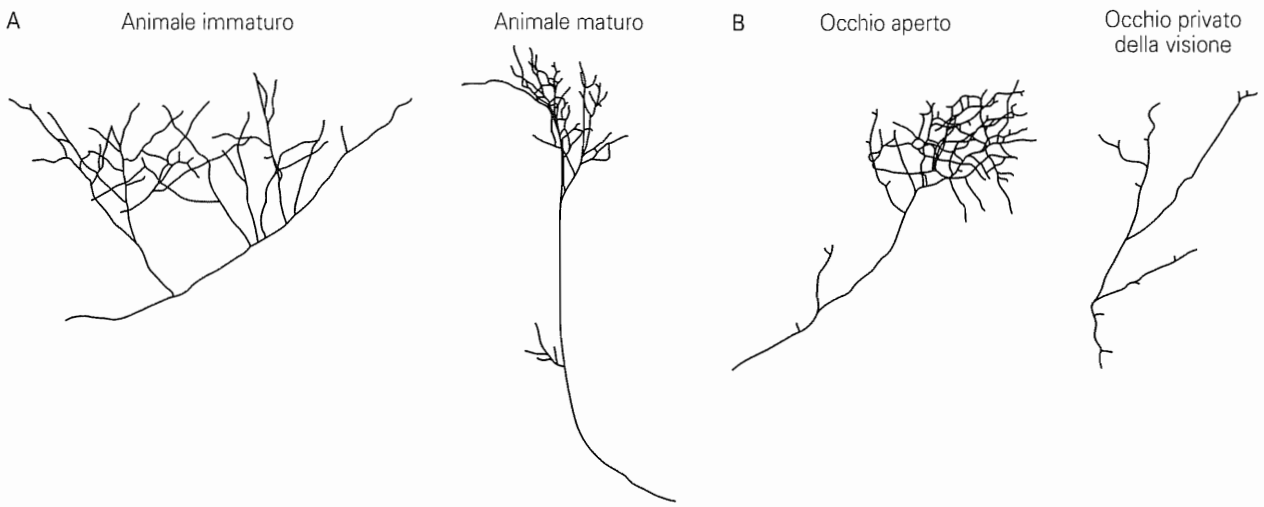


Figura 56.6 Caratteristiche dell'arborizzazione delle fibre genicolocorticali nel corso dello sviluppo normale e dopo privazione visiva.
A. Nel corso dello sviluppo postnatale le fibre genicolocorticali emettono, in punti diversi del loro decorso, numerosi rami. Nelle fasi avanzate dello sviluppo le terminazioni assonali si addensano a livello di una sola regione. B. Se in un gattino viene chiuso un occhio, l'arborizzazione terminale dei neuroni in rapporto con l'occhio privato della visione si riduce in misura cospicua rispetto a quella dei neuroni in rapporto con l'occhio normale.
(Modificata, da Antonini e Stryker, 1993.)

formano colonne di dominanza oculare, mentre, quando i due nervi vengono stimolati *in modo asincrono*, le colonne di dominanza oculare si formano. Quindi, la formazione e il mantenimento della segregazione delle colonne di dominanza oculare nonché la visione binoculare normale richiedono ben di più della semplice presenza di un'attività elettrica a livello delle vie afferenti, essi richiedono cioè la presenza di un'attività asincrona o con particolari caratteristiche temporali e spaziali a livello delle vie che prendono origine dai due occhi.

Attraverso quali meccanismi un gruppo di assoni proveniente da un occhio mantiene le connessioni che aveva con un bersaglio corticale mentre un altro gruppo di afferenze apparentemente simili, provenienti dall'altro occhio, viene eliminato? Una possibilità è che assoni vicini in rapporto con uno stesso occhio cooperino fra di loro nell'eccitamento di una cellula bersaglio attraverso la sincronizzazione della loro scarica. Secondo quest'ipotesi tale azione cooperativa potrebbe rafforzare i contatti sinaptici formati dagli assoni coinvolti nel processo di cooperazione a svantaggio degli assoni che non cooperano. Quest'attività di cooperazione fa sì che gli assoni coinvolti emettano nuovi rami e perciò crea l'opportunità di formare ulteriori connessioni sinaptiche con le cellule della regione bersaglio. Contemporaneamente, il rafforzamento delle terminazioni sinaptiche degli assoni provenienti da un occhio impedisce l'accrescimento degli assoni in rapporto con l'altro occhio. In questo senso si può concludere che le fibre provenienti dai due occhi competono per una cellula bersaglio comune. In associazione fra di loro, la cooperazione e la competizione fra gli assoni potrebbero costituire due meccanismi attraverso i quali due popolazioni di fibre afferenti finiscono con l'innervare regioni distinte della corteccia visiva primaria con un modesto grado di sovrapposizione locale.

La cooperazione e la competizione fra gli assoni sono in grado di spiegare la riorganizzazione delle colonne di dominanza oculare che si verifica dopo privazione visiva? La privazione monoculare interferisce con lo sviluppo normale delle colonne di dominanza oculare in quanto provoca una diminuzione dell'attività delle fibre afferenti provenienti dall'occhio sottoposto a privazione della vista. A causa dello squilibrio di attività, una proporzione abnormemente elevata di fibre provenienti dall'occhio privato della visione andrà incontro a retrazione, mentre le fibre provenienti dall'occhio normale formeranno ulteriori contatti a livello delle aree che dovevano essere occupate dalle afferenze in rapporto con l'altro occhio (Figura 56.6).

Le conseguenze specifiche di questo squilibrio dipendono dall'epoca in cui si verifica la privazione visiva. Se un animale viene sottoposto a privazione monoculare della vista durante le prime fasi del periodo critico di segregazione, le terminazioni assonali dei neuroni del corpo genicolato laterale che ricevono afferenze dall'occhio che era stato chiuso diventano meno attive e molte di esse si retraggono. Contemporaneamente, certe afferenze provenienti dalle fibre in rapporto con l'occhio indenne, che in condizioni normali avrebbero dovuto abbandonare le aree che innervavano, mantengono le loro terminazioni. Se invece l'animale viene sottoposto a privazione monoculare della vista durante una fase successiva del periodo critico, quando le colonne di dominanza oculare si sono quasi completamente segregate, entra in gioco un secondo meccanismo. Gli assoni dei neuroni della via che ritrasmette informazioni dall'occhio rimasto aperto cominciano ad emettere nuovi rami che vanno ad occupare le regioni della corteccia che avevano in precedenza lasciate libere nel periodo di segregazione delle afferenze in colonne (Figura 56.6).

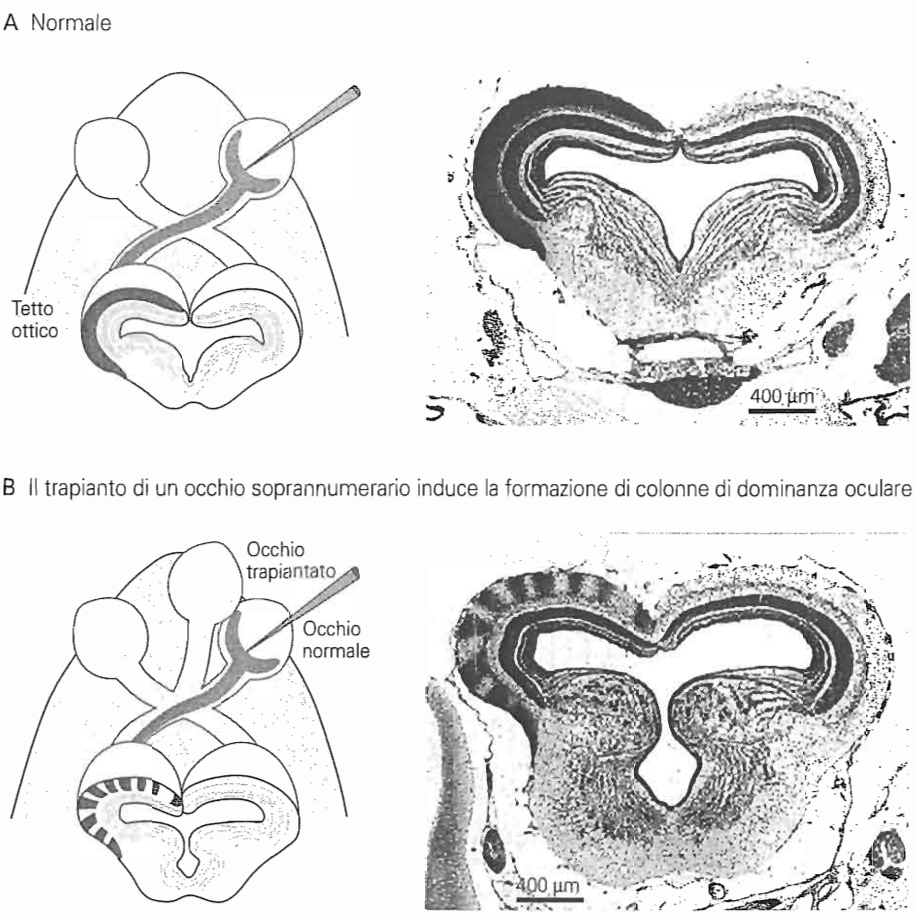


Figura 56.7 Induzione sperimentale di colonne di dominanza oculare nella Rana mediante il trapianto di un terzo occhio.
Autoradiografie di sezioni coronali passanti per il mesencefalo. (Modificata, da Constantine-Paton e Law, 1978.)
A. Nello schema si può osservare come, a seguito dell'iniezione in un occhio di una sostanza marcata con un elemento radioattivo, si abbia il trasporto di questa sostanza nel tetto ottico contralaterale. L'immagine autoradiografica (a **destra**) è stata ottenuta dopo iniezione di un aminoacido marcato con un elemento radioattivo, eseguita 3 giorni prima del trapianto, nell'occhio destro di una rana normale. La regione piena di granuli d'argento, che è costituita dall'intero neuropilo superficiale del lobo ottico sinistro (a **sinistra**) corrisponde alla regione che contiene le terminazioni sinaptiche provenienti dall'occhio che aveva ricevuto l'iniezione della sostanza marcante (contralaterale).
B. Lo schema illustra l'iniezione di una sostanza marcata con un elemento radioattivo nell'occhio di una rana nella quale era stato trapiantato un terzo occhio e la successiva comparsa di strisce di tessuto marcato nel tetto ottico contralaterale. L'immagine autoradiografica (a **destra**) è stata ottenuta dopo il trapianto di un terzo occhio in vicinanza dell'occhio normale destro, nel quale era stato iniettato un aminoacido marcato con un elemento radioattivo. Il lobo ottico sinistro riceve afferenze sia dall'occhio che era stato marcato che dall'occhio sovrannumerario. Di conseguenza, la regione del tetto che riceve connessioni sinaptiche dalle fibre afferenti dall'occhio contralaterale, che nell'animale normale ha un aspetto uniforme, è risultata suddivisa in zone, a disposizione alternata, formate dalle terminazioni provenienti da ciascun occhio.

Se lo sviluppo delle colonne di dominanza oculare dipende dalla competizione fra fibre afferenti, dovrebbe essere possibile indurre la formazione di colonne segregate in regioni dove, in condizioni normali, esse sono assenti, stabilendo una competizione fra due gruppi di assoni. Quest'ipotesi è stata sottoposta a verifica nella Rana. In questo animale le cellule gangliari retiniche di un occhio proiettano solo al lato contralaterale del sistema nervoso centrale e quindi le fibre afferenti provenienti dai due occhi non competono per le stesse cellule bersaglio. Per generare un'eventuale fonte di competizione Martha Constantine-Paton e Thomas Reh trapiantarono, nel periodo di sviluppo larvale, un terzo occhio in una regione del capo situata in vicinanza di un occhio normale. Le cellule gangliari retiniche dell'occhio trapiantato emettevano assoni che si portavano al tetto ottico contralaterale. Sorprendentemente, le terminazioni assonali provenienti dall'occhio trapiantato e da quello normale finiscono con il segregarsi terminando in modo regolare su colonne a disposizione alternata (Figura 56.7). Questi risultati suggeriscono che la competizione fra due gruppi di neuroni afferenti per la stessa popolazione di neuroni bersaglio sia sufficiente ad indurre la segregazione delle terminazioni delle cellule presinaptiche in territori distinti.

Le ricerche condotte su rane nelle quali era stato trapiantato un terzo occhio hanno fornito anche un'indicazione sui meccanismi attraverso i quali le cellule presinaptiche che cooperano fra di loro potrebbero avvantaggiarsi sulle afferenze allo stesso bersaglio che non cooperano fra di loro. Al pari di quanto avviene nel sistema visivo dei mammiferi, anche la segregazione delle fibre afferenti in colonne di dominanza oculare nelle rane con tre occhi richiede la presenza di attività sincrona fra neuroni vicini. Le cellule gangliari della retina liberano, a li-

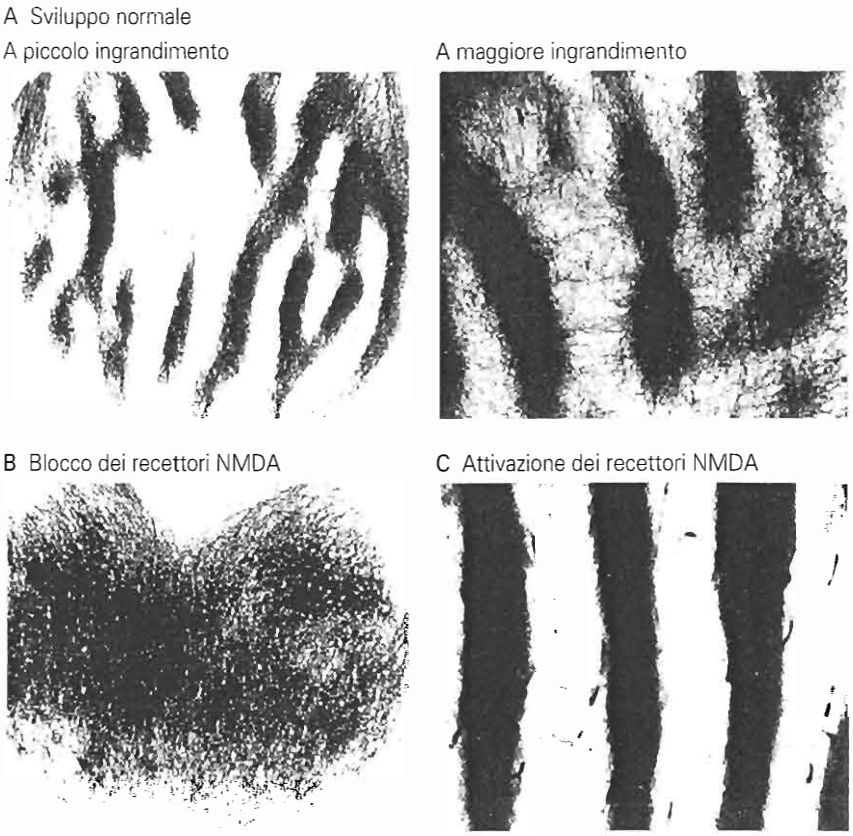


Figura 56.8 La segregazione delle fibre afferenti nel tetto ottico di Rana viene controllata dall'attività dei recettori per il glutammato del tipo NMDA. (Da Constantine-Paton e collaboratori, 1990.)
A. Segregazione delle proiezioni retiniche al tetto ottico in una rana sperimentalmente impiantata con un terzo occhio.
B. Il blocco dell'attività dei recettori NMDA mediante l'iniezione di MK801, che è un bloccante del canale NMDA, associata all'iniezione di NMDA impedisce la segregazione degli assoni gangliari della retina.
C. Il potenziamento dell'attività dei recettori NMDA mediante l'applicazione isolata di NMDA incrementa il grado di segregazione delle afferenze provenienti dall'occhio normale e da quello trapiantato (si confronti questa immagine con quelle riportate in A, ottenute in condizioni normali).
In questi esperimenti la segregazione è stata documentata marcando gli assoni provenienti da un occhio con il tracciante perossidasi di Rafano.

vello delle sinapsi che stabiliscono con i neuroni del tetto ottico, il neurotrasmettitore glutammato, che attiva sia recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) che recettori non-NMDA dei neuroni postsinaptici (v. Capitolo 26). In condizioni di riposo il canale ionico del recettore del tipo NMDA è bloccato dagli Mg^{2+}. Gli ioni Mg^{2+} fuoriescono dal canale ionico in seguito a depolarizzazioni intense e l'attività sincrona delle afferenze retiniche induce livelli di depolarizzazione sufficientemente ampi da provocare l'apertura dei canali dei recettori di tipo NMDA. Una volta che questi canali si sono aperti, gli ioni Ca^{2+} entrano all'interno della cellula ed attivano sistemi di secondo messaggero calcio-dipendenti.

Si ritiene che queste modificazioni intracellulari prodotte dall'attivazione dei recettori di tipo NMDA stabilizzino la sinapsi. A conferma di quest'ipotesi è stato dimostrato che nel cervello della Rana la segregazione in colonne delle afferenze retiniche viene bloccata dall'esposizione del tetto ottico ad antagonisti dei recettori per il glutammato del tipo NMDA, mentre l'esposizione dei neuroni del tetto ottico all'NMDA, che è un agonista di questo recettore, fa sì che emerga un'organizzazione colonnare ancora più netta (Figura 56.8). Nel cervello di Rana il fattore fondamentale che sta alla base dei processi di competizione e di cooperazione fra afferenze retiniche sembra costituito dalle caratteristiche dell'attività nervosa. Perciò sia nei mammiferi che nei vertebrati inferiori l'attività nervosa sembra svolgere un ruolo simile nella regolazione fine dei circuiti visivi.

Questi risultati possono essere interpretati come una prova dell'ipotesi avanzata per la prima volta da Donald Hebb negli anni intorno al 1940 che le sinapsi acquistano maggiore forza quando gli elementi pre- e postsinaptici diventano attivi in maniera sincrona. L'ipotesi di Hebb è stata inclusa in molti modelli di competizione e cooperazione neuronale. La prenderemo di nuovo in esame nel Capitolo 63 a proposito dei meccanismi cellulari dell'apprendimento e della memoria. Essa è anche alla base di parecchi modelli matematici di competizione attività-dipendente fra le fibre afferenti provenienti dai due occhi. Questi modelli sono in grado di simulare con notevole precisione il processo di segregazione delle colonne di dominanza oculare che ha luogo nel corso dello sviluppo.

La segregazione delle afferenze retiniche a livello del talamo viene guidata dall'attività nervosa spontanea sincronizzata presente nella vita intrauterina

Al pari di quanto avviene in corteccia, anche l'organizzazione delle afferenze retiniche al corpo genicolato laterale del talamo dipende dall'attività nervosa. In questo nucleo le afferenze provenienti dai due occhi sono segregate in strati disposti in maniera alternata, analogamente alle terminazioni degli assoni provenienti dal corpo genicolato laterale che formano nella corteccia cerebrale le colonne di dominanza oculare a disposizione alternata (Figura 56.9). Tuttavia, la segregazione delle afferenze negli strati del corpo genicolato laterale è già completa alla nascita. Attraverso quali meccanismi si verifica questa segregazione?

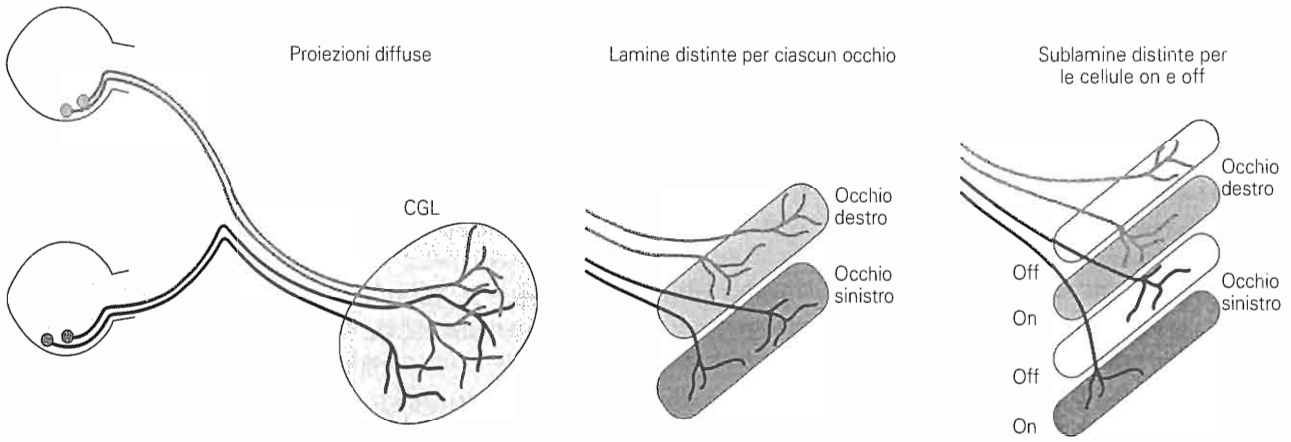


Figura 56.9 Segregazione delle terminazioni degli assoni dei neuroni retinici nel corpo genicolato laterale. Nelle prime fasi dello sviluppo gli assoni provenienti da ciascun occhio si mescolano fra di loro. Nelle fasi successive dello sviluppo gli assoni provenienti dagli occhi sinistro e destro si segregano. In fasi ancora più tardive dello sviluppo, in alcuni mammiferi, come il Furetto, si segregano in sublamine diverse anche gli assoni provenienti dalle cellule on e dalle cellule off di ciascun occhio. (Modificata, da Sanes e Yamagata, 1999.)

Analogamente a quanto avviene in corteccia, la segregazione delle afferenze provenienti dai due occhi può essere impedita con l'applicazione di tetrodotossina al chiasma ottico e questo fatto indica che l'attività è essenziale per la segregazione delle afferenze. Tuttavia, poiché la segregazione avviene prima della nascita, la fonte dell'attività nervosa necessaria per la segregazione non può essere costituita dagli stimoli visivi provenienti dalla retina. Al contrario, come per primi hanno dimostrato Lucia Galli e Lamberto Maffei, gli assoni dei neuroni retinici sono spontaneamente attivi già nella vita intrauterina, ben prima che gli occhi si aprano.

Nell'embrione le cellule gangliari vicine fra di loro tendono a diventare attive insieme, generando raffiche sincrone di potenziali d'azione che durano alcuni secondi, seguite da periodi silenti della durata di alcuni minuti (Figura 56.10). La scarica spontanea ma sincrona di un particolare gruppo di fibre afferenti eccita un gruppo circoscritto di neuroni del corpo genicolato laterale la cui attività sincrona rinforza le sinapsi stabilite dalle fibre afferenti con questi stessi neuroni, mentre le sinapsi vicine che sono inattive o che ricevono scariche afferenti asincrone finiscono col trovarsi in condizione di svantaggio. La scoperta che aggregati locali di neuroni gangliari della retina sono spontaneamente attivi nel corso della vita intrauterina ha importanti implicazioni per lo studio dello sviluppo del sistema visivo e di altre vie funzionali del sistema nervoso centrale.

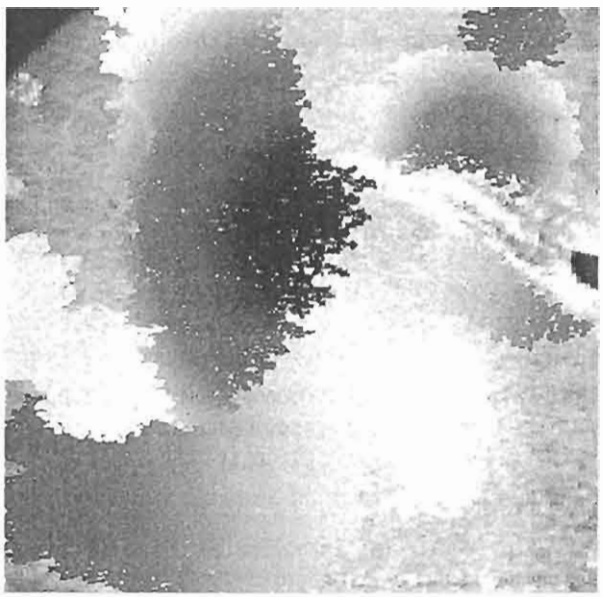


Figura 56.10 L'attività nervosa spontanea investe la retina ad ondate. Le onde di attività spontanea sono stare rilevate con una tecnica di fluorescenza che permette di determinare i livelli locali di ioni Ca^{2+} mediante un indicatore sensibile a questi ioni. Dall'esame della figura si possono rilevare le proprietà spaziali e temporali di numerose onde consecutive registrate durante un arco temporale di alcuni minuti. I diversi colori corrispondono a regioni diverse della retina. (Da Meister e collaboratori, 1991.)

L'attività presinaptica sincrona può provocare un aumento della liberazione di fattori neurotrofici da parte dei neuroni bersaglio

Attraverso quali meccanismi l'attività sincrona di fibre presinaptiche rinforza le sinapsi formate da queste fibre? Come abbiamo visto in precedenza, l'attivazione dei recettori NMDA delle cellule postsinaptiche può generare in queste cellule sia segnali chimici che segnali elettrici. In che modo perciò questi segnali possono influenzare il destino delle afferenze? Un'interessante possibilità è che le stesse neurotrofine che controllano la sopravvivenza dei neuroni nelle prime fasi dello sviluppo (v. Capitolo 53) influiscano anche sulla sopravvivenza delle connessioni sinaptiche nelle fasi successive.

I neuroni del sistema nervoso centrale liberano fattori neurotrofici a seguito della loro depolarizzazione, come avviene quando un gruppo di afferenze presinaptiche provenienti da un occhio attiva in maniera sincrona un

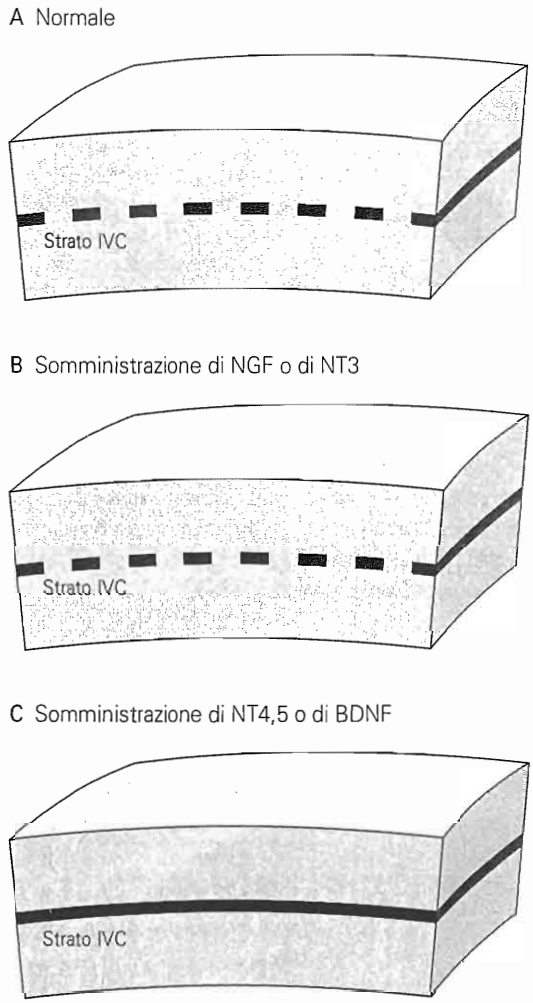


Figura 56.11 La formazione delle colonne di dominanza oculare viene modulata dalle neurotrofine. In un gruppo di gatti sono state somministrate neurotrofine mediante infusione intracorticale. Le fibre genicolo-corticali sono state marcate a seguito dell'iniezione di prolina nell'occhio ipsilaterale all'emisfero nel quale erano state infuse le neurotrofine. L'infusione di NGF o di NT3 non ha alcun effetto sulla formazione delle colonne di dominanza oculare, mentre, al contrario, l'infusione di NT-4, 5 o di BDNF determina la scomparsa delle colonne di dominanza oculare. (Modificata, da Cabelli e collaboratori, 1995.)

neurone corticale. Perciò scariche sincrone di afferenze che raggiungono la stessa cellula bersaglio possono indurre un livello di depolarizzazione sufficiente per aumentare la quantità di fattore neurotrofico liberato dalla cellula postsinaptica. Poiché gli assoni in competizione fra di loro provenienti da occhi diversi o anche da neuroni non vicini in rapporto con lo stesso occhio scaricano in maniera asincrona, non dovrebbero essere in grado di depolarizzare la cellula postsinaptica in misura tale da provocare un aumento della secrezione di fattore neurotrofico. In appoggio a quest'ipotesi sta l'osservazione che la somministrazione del fattore neurotrofico di origine cerebrale (BDNF) e di NT-4, che si legano al recettore trkB, blocca la formazione delle colonne di dominanza oculare (Figura 56.11). Inoltre, anche il blocco dei recettori trkB interferisce con la formazione delle colonne di dominanza oculare.

Tuttavia, se si accetta quest'ipotesi, si pone il problema che anche le terminazioni nervose disposte in vicinanza delle terminazioni che scaricano in maniera sincrona potrebbero essere in grado di assumere le neurotrofine liberate dalla cellula postsinaptica pur non essendo cooperativa la loro attività nervosa. Questa possibilità potrebbe tuttavia essere ridotta al minimo se l'endocitosi e il recupero delle membrane delle terminazioni attive aumentasse in via transitoria subito dopo la liberazione del neurotrasmettitore. Questi processi potrebbero facilitare l'assunzione dei fattori liberati dal neurone bersaglio (v. Capitolo 14), mettendo in condizioni di vantaggio i neuroni attivi (che cooperano fra di loro) rispetto a quelli inattivi (non cooperativi). Perciò, le terminazioni nervose che non scaricano in fase con le afferenze predominanti avrebbero maggiori probabilità di essere eliminate (Figura 56.12). Finora l'esattezza di quest'ipotesi non è stata dimostrata, ma essa fornisce un esempio di come elementi ben noti dei primi programmi di sviluppo embrionale potrebbero, qualora operino in maniera coordinata, fornire le basi della plasticità che si riscontra nelle fasi di sviluppo successive.

Lo sviluppo delle colonne di orientamento può essere diretto dalle prime connessioni intracorticali che si formano nel corso dello sviluppo

Oltre alle colonne di dominanza oculare, nella corteccia visiva sono presenti anche colonne che codificano l'orientamento degli stimoli visivi (v. Capitolo 27). Le colonne di orientamento si formano prima dell'apertura degli occhi e ciò suggerisce che per le prime fasi di formazione dell'asse di orientamento preferenziale delle cellule corticali non sia necessaria l'attività prodotta dagli stimoli visivi. Quest'ipotesi è suffragata da due ricerche. In una di queste ricerche è stato osservato che le colonne di orientamento si sviluppavano in maniera identica in gatti normali, di controllo, e in gatti privati della visione di entrambi gli occhi nel corso delle prime tre settimane di vita postnatale. Tuttavia, dopo questo periodo iniziale, nei gatti privati della visione le colonne di orientamento andavano incontro a degenerazione.

In un'altra ricerca le palpebre di ciascun occhio di un gruppo di gattini venivano suturate a settimane alterne, per cui nel periodo critico i due occhi non ricevevano mai simultaneamente stimoli visivi. Ciò nonostante, le mappe di orientamento dei due occhi erano virtualmente identiche. Questi risultati suggeriscono che gli stimoli visivi naturali non siano necessari per la formazione delle mappe di orientamento, mentre sono indispensabili per il loro mantenimento.

Quali sono i meccanismi responsabili della formazione delle prime mappe delle colonne di orientamento? I neuroni con orientamento simile di regioni diverse della corteccia cerebrale sono connessi in maniera selettiva at-

traverso sinapsi sia eccitatorie che inibitorie, ma ricevono afferenze relativamente modeste dalle cellule che hanno selettività di orientamento diversa. Queste connessioni intracorticali si sviluppano prima della formazione delle mappe funzionali e perciò possono essere implicate nella formazione iniziale dell'organizzazione di base delle colonne di orientamento. Queste connessioni intracorticali potrebbero fornire le prime informazioni necessarie per l'allineamento delle mappe di orientamento in rapporto con i due occhi. Lo sviluppo di queste connessioni intracorticali selettive potrebbe dipendere, a sua volta, dall'attività spontanea degli assoni che proiettano dal corpo genicolato laterale alla corteccia visiva.

L'affinamento delle connessioni indotto dall'attività nervosa è una proprietà caratteristica di tutti i circuiti del sistema nervoso centrale

Abbiamo visto finora che l'attività nervosa è di importanza fondamentale per la segregazione delle proiezioni provenienti dalle due retine in lamine distinte del corpo genicolato laterale e, successivamente, in colonne distinte della corteccia visiva. Come abbiamo cominciato a vedere nel Capitolo 54, l'attività nervosa contribuisce anche a delimitare più nettamente le proiezioni degli assoni retinici alle cellule bersaglio del cervello.

Ricerche istologiche e fisiologiche condotte nei vertebrati inferiori hanno dimostrato che la mappa che si forma inizialmente nel tetto ottico è grossolana e che i singoli assoni retinici vi formano arborizzazioni di grandi dimensioni che si sovrappongono a quelle di altri assoni. Successivamente, queste arborizzazioni si riducono e la mappa diventa più accurata. Nel Capitolo 54 abbiamo visto che gli assoni vengono guidati verso particolari siti bersaglio del tetto ottico da segnali molecolari quali le chinasi eph e le efrine. Tuttavia, questi segnali non sono sufficienti per la formazione di mappe molto precise. Se l'attività retinica viene inibita mediante l'iniezione intraoculare di tetrodotossina, si formano solo mappe grossolane. Perciò, quando manca l'attività nervosa i segnali molecolari sono in grado di fornire agli assoni retinici solo una guida topografica approssimativa mentre per l'affinamento delle mappe è necessaria l'attività nervosa.

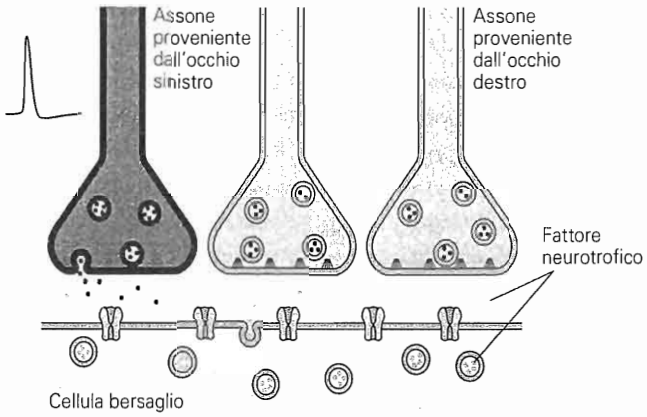
È sufficiente semplicemente che gli assoni siano attivi perché esprimano o rispondano in maniera ottimale ai segnali molecolari oppure sono importanti le caratteristiche dell'attività nervosa? Numerosi esperimenti hanno dimostrato che le caratteristiche dell'attività nervosa sono di importanza cruciale. Per esempio, la mappa retinotettale si sviluppa in modo diverso nei pesci allevati in un normale ambiente di laboratorio e nei pesci fatti crescere in vasche illuminate solo da brevi lampi di luce prodotti da un apparecchio stroboscopico. Sebbene la quantità totale di luce alla quale vengono esposti i pesci sia simile nelle due condizioni sperimentali, le caratteristiche della stimolazione visiva sono del tutto diverse. Nella condizione di controllo le immagini degli stimoli visivi cadono in parti diverse della retina mentre i pesci nuotano nella vasca in varie direzioni. Perciò gli stimoli producono un'attivazione sincrona di piccoli gruppi di cellule retiniche simile a quella generata dalle onde di attività spontanea della retina dei mammiferi, che abbiamo preso in considerazione in precedenza. Le cellule gangliari vicine tendono a scaricare insieme, mentre il grado di correlazione fra cellule lontane fra di loro è piuttosto modesto. In questi pesci di controllo si forma una mappa retinotopica molto precisa. Al contrario, nei pesci esposti ad illuminazione stroboscopica quasi tutte le cellule gangliari vengono attivate in maniera sincrona e, di conseguenza, la mappa retinotettale rimane grossolana.

È presumibile che la mappa topografica venga affinata dall'attività sincrona di fibre afferenti vicine. Quando tutti gli assoni scaricano in modo sincrono, i neuroni del tetto non sono in grado di determinare quali assoni sono vicini fra di loro, il processo di affinamento non si verifica e la mappa rimane grossolana. Perciò, per la formazione di mappe topografiche precise, oltre ai segnali molecolari, occorre sia presente un'attività nervosa sincrona.

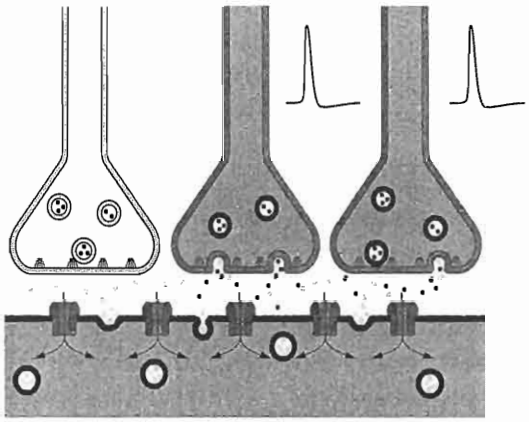
Anche se il sistema visivo dipende in misura considerevole dall'attività nervosa per lo sviluppo della sua organizzazione topografica, ciò non comporta che sia l'unico sistema a possedere questo meccanismo. Anche le connessioni del sistema uditivo possono essere affinate o modificate dall'esperienza. Le afferenze uditive formano mappe tonotopiche ordinate a livello dei neuroni del nucleo cocleare, del collicolo inferiore e della corteccia uditiva, cosicché i neuroni che rispondono in maniera ottimale alle basse frequenze occupano un'estremità di ciascuna di queste formazioni mentre i neuroni sensibili alle alte frequenze occupano l'altra estremità. È grazie a queste mappe che riusciamo a riconoscere suoni di tonalità diversa. Inoltre, la sensibilità di questi neuroni ai suoni provenienti dall'orecchio contralaterale e da quello ipsilaterale può essere diversa ed il rapporto fra i segnali provenienti dalle due orecchie contribuisce a determinare il punto, nel piano orizzontale, da cui provengono i suoni (v. Capitolo 30). Le rappresentazioni di queste caratteristiche dei suoni sono analoghe, rispettivamente, alle mappe retinotopiche e alla rappresentazione della disparità retinica presenti nel sistema visivo.

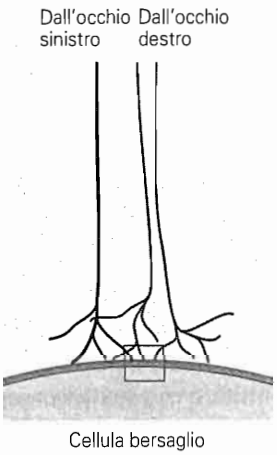
Anche se le mappe tonotopiche si possono formare in assenza completa di stimoli uditivi, l'esposizione di un animale ad un "rumore bianco" interferisce con l'affinamento delle curve di sintonizzazione dei neuroni del collicolo inferiore, mentre l'esposizione a suoni di particolari frequenze provoca un'espansione della rappresentazione di queste stesse frequenze a livello della mappa del collicolo inferiore. Analogamente, i neuroni del collicolo inferiore degli uccelli acquisiscono la capacità di rispondere a stimoli delle medesime frequenze provenienti dalle due orecchie con un meccanismo che è indipendente dall'esperienza, ma qualora la sensibilità di un orecchio

Un assone proveniente dall'occhio sinistro scarica isolatamente producendo nella cellula bersaglio una depolarizzazione piccola e inadeguata per l'attivazione dei recettori NMDA.
Le piccole quantità di fattori neurotrofici, che sono normalmente presenti in queste condizioni, non sono in grado di sostenere adeguatamente l'accrescimento dell'assone

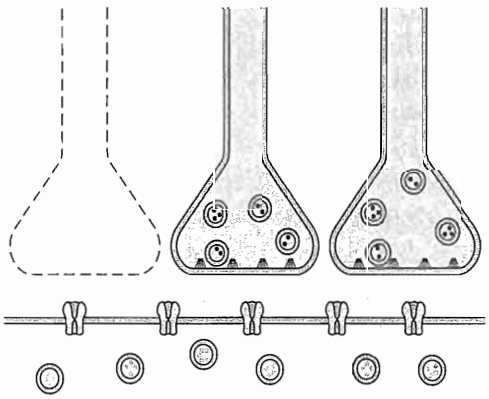


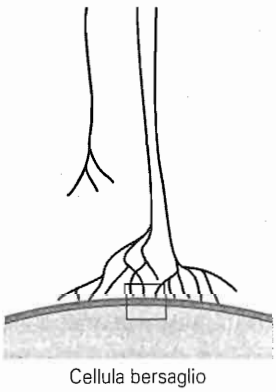
Gli assoni provenienti dall'occhio destro scaricano in maniera sincrona producendo nella cellula bersaglio una depolarizzazione di maggiore ampiezza e sufficiente per attivare i recettori NMDA. Ciò fa sì che la cellula bersaglio liberi maggiori quantità di fattori neurotrofici, che vengono assunti dalle terminazioni presinaptiche attive provenienti dall'occhio destro nel corso del processo di recupero per endocitosi delle membrane delle vescicole



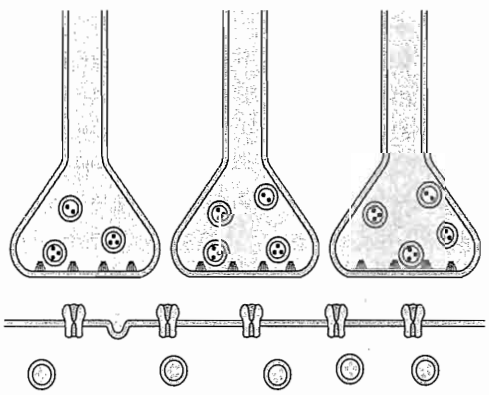


L'assone proveniente dall'occhio sinistro, che era inattivo e non aveva assunto fattori neurotrofici, si ritrae





Dagli assoni provenienti dall'occhio destro, stimolati dai fattori neurotrofici, vengono prodotti nuovi rami che vanno ad occupare il sito della cellula bersaglio rimasto libero



venga attenuata in maniera selettiva (mediante un tampone auricolare) compaiono alterazioni nel bilanciamento binaurale della loro attività. Pur essendo probabile che in questi casi le proprietà dei suoni di cui si fa esperienza agiscano, come avviene nel sistema visivo, mediante un meccanismo basato sull'attivazione sincrona delle cellule, l'esistenza di un tale meccanismo non è stata ancora dimostrata sperimentalmente.

Nello sviluppo del comportamento sociale esiste un periodo critico

È stato difficile dimostrare i legami diretti esistenti fra lo sviluppo del sistema nervoso e lo sviluppo delle forme complesse di comportamento. Tuttavia, le ricerche sulla formazione delle colonne di dominanza oculare hanno fornito un nesso importante fra questi due aspetti dello sviluppo. La visione binoculare, che è necessaria per la percezione delle forme e della profondità, si sviluppa dopo la nascita. Indagini di psicofisica hanno dimostrato che la visione stereoscopica (*stereopsi*) si sviluppa nello stesso periodo in cui avviene la maturazione delle colonne di dominanza oculare e che la stereopsi è assente quando vengono effettuate, a scopo sperimentale, manipolazioni che bloccano la formazione delle afferenze binoculari appropriate ai neuroni corticali. Questo periodo della vita postnatale è probabilmente un periodo critico per lo sviluppo della stereopsi perché l'esperienza sensoriale è di fondamentale importanza per lo sviluppo delle strutture nervose implicate in questo particolare tipo di comportamento.

Al pari dello sviluppo dell'apparato sensoriale del cervello, che dipende dalle esperienze sensoriali che vengono fatte in certe fasi critiche, anche il comportamento sociale dipende dalle esperienze sociali che vengono fatte nel corso di specifiche fasi dello sviluppo del sistema nervoso. Un esempio particolarmente significativo che documenta le strette relazioni che intercorrono fra sviluppo del sistema nervoso ed apprendimento è quello dell'*imprinting*, una forma di apprendimento presente negli uccelli che è stato esaminato in modo dettagliato nelle ricerche ormai classiche di Konrad Lorenz. Subito dopo la nascita gli uccelli vengono attratti, o impressionati in modo indelebile, da quasi qualunque oggetto di grandi dimensioni (generalmente, si tratta della madre) che si muova nell'ambiente circostante. Il processo dell'*imprinting* è importante per la protezione della covata. Sebbene venga acquisito rapidamente e diventi persistente, l'*imprinting* può essere acquisito solo durante un periodo critico subito dopo che è avvenuta la schiusa dell'uovo. In alcune specie il periodo critico dura appena alcune ore.

Il modo più chiaro per dimostrare che certe esperienze sociali o percettive sono importanti per lo sviluppo dell'Uomo è quello di studiare i bambini che sono stati privati di questi stimoli nelle prime fasi della loro vita. Le storie attendibili di bambini abbandonati allo stato selvaggio e successivamente ritornati a vivere nella società civile descrivono bambini che non sono in grado di parlare e che sono socialmente disadattati, in generale in modo irreversibile.

La prima prova convincente che le interazioni sociali precoci con altri esseri umani sono essenziali per lo sviluppo sociale normale è stata data dalle ricerche condotte dallo psicanalista René Spitz negli anni intorno al 1940. Spitz confrontò lo sviluppo di bambini allevati in un brefotrofio con quello di bambini allevati in un asilo annesso ad una prigione femminile. Entrambi gli istituti erano puliti e fornivano cibo a sufficienza ed adeguate cure mediche. Tutti i bambini dell'asilo della prigione venivano accuditi dalle loro madri, che, sebbene fossero in prigione e lontane dalle loro famiglie, tendevano a coprire di affetto i bambini nel limitato tempo concesso loro ogni giorno. Al contrario, i bambini del brefotrofio venivano accuditi dalle bambinaie, a ciascuna delle quali erano affidati parecchi bambini. Di conseguenza, i bambini del brefotrofio avevano molto meno contatti con altri esseri umani che non i bambini allevati nell'asilo della prigione.

I due istituti differivano anche per un'altra ragione. Nell'asilo della prigione i lettini erano aperti e i bambini potevano facilmente osservare l'attività del reparto; essi potevano vedere giocare gli altri bambini ed osservavano le madri e il personale di servizio attendere alle loro occupazioni. Nel brefotrofio le sbarre dei lettini erano ricoperte da un tessuto che impediva ai bambini di vedere fuori. Questo fatto riduceva notevolmente l'ambiente accessibile ai bambini. Di fatto, i bambini del brefotrofio vivevano in condizioni di privazione sensoriale e sociale.

Gruppi di neonati dei due istituti vennero seguiti nel corso dei primi anni di vita. Dopo 4 mesi di vita, nell'esecuzione di diversi test di sviluppo, i bambini del brefotrofio conseguivano punteggi più elevati di quelli dei bambini dell'asilo della prigione. Tuttavia, alla fine del

Figura 56.12 (Pagina di fronte) Modello ipotetico di come la competizione fra i neuroni potrebbe mediare la regolazione fine delle connessioni a livello della corteccia visiva in via di sviluppo. Secondo questo modello la sinapsi genicolo-corticale viene stabilizzata quando fattori liberati dalla cellula corticale postsinaptica stimolano o stabilizzano l'accrescimento delle terminazioni presinaptiche attive. Quando manca l'attività presinaptica, i neuroni corticali liberano spontaneamente solo modeste quantità di fattori neurotrofici. La liberazione dei fattori di accrescimento aumenta quando il neurone corticale postsinaptico viene depolarizzato in misura sufficiente da attivare i recettori NMDA. Viene prodotto un livello elevato di depolarizzazione solo quando a livello delle terminazioni presinaptiche è presente un'attività sincrona. I fattori di accrescimento vengono assunti dalle terminazioni presinaptiche solo quando queste ultime sono attive ed il recupero per endocitosi delle membrane delle vescicole è in corso di svolgimento. Perciò le terminazioni presinaptiche inattive, che sono in competizione con quelle attive, non saranno in grado di ottenere quantità adeguate di fattori di accrescimento e, di conseguenza, si ridurranno di dimensioni e, alla fine, si retrarranno. Le terminazioni presinaptiche attive, che assumono i fattori neurotrofici, si accrescono, aumentando la forza dei loro contatti con il neurone corticale bersaglio.

primo anno di vita, le capacità motorie ed intellettive dei bambini del brefotrofio erano diventate di gran lunga inferiori di quelle dei bambini dell'asilo della prigione. Molti bambini del brefotrofio presentavano una sindrome che Spitz denominò *ospitalismo* (che ora viene detta *depressione anaclitica*). Questi bambini erano introversi e presentavano scarsa curiosità e poca gaiezza. Va anche sottolineato che questi bambini andavano incontro facilmente a processi infettivi.

Durante il secondo ed il terzo anno di vita i bambini allevati nell'asilo della prigione erano simili a quelli allevati in case di famiglie normali: camminavano bene e parlavano attivamente. Al contrario, lo sviluppo dei bambini del brefotrofio risultava ritardato. Pochissimi bambini del brefotrofio erano in grado di camminare e di parlare; quelli che parlavano riuscivano a dire solo poche parole. I bambini normali di quest'età sono agili, possiedono un vocabolario di centinaia di parole e parlano formando delle frasi.

Queste ricerche furono ulteriormente sviluppate negli anni intorno al 1960, quando due psicologi, Harry e Margaret Harlow, studiarono il comportamento di scimmie allevate in isolamento. Questi ricercatori osservarono che scimmie neonate tenute in isolamento per 6-12 mesi erano fisicamente sane, ma presentavano profonde alterazioni comportamentali. Queste scimmie stavano rannicchiate in un angolo della gabbia e si dondolavano in avanti e indietro, come fanno i bambini autistici. Esse non interagivano con le altre scimmie, né si azzuffavano, giocavano o mostravano interessi sessuali. Perciò, un periodo di isolamento sociale di 6 mesi durante i primi 18 mesi di vita provocava persistenti e seri disturbi comportamentali, mentre l'isolamento di animali più grandi per un equivalente periodo di tempo non provocava conseguenze così gravi.

È plausibile che le profonde conseguenze indotte dalle privazioni sociali precoci siano causate da difetti strutturali dello sviluppo del cervello, analogamente a quanto accade nello sviluppo dell'organizzazione della corteccia visiva a seguito della privazione visiva nelle prime fasi della vita.

Una visione d'insieme

Le connessioni fra i neuroni delle aree sensoriali del cervello vengono stabilite attraverso due programmi di sviluppo fondamentalmente diversi: segnali molecolari di guida e caratteristiche dell'attività nervosa. I segnali molecolari controllano l'identità neuronale, guidano gli assoni provenienti da regioni periferiche particolari verso regioni bersaglio ancora poco differenziate e danno l'avvio al processo di formazione delle connessioni sinaptiche. Tuttavia, dopo che sono stati stabiliti i contatti sinaptici, la continuazione dello sviluppo dipende dalla coordinazione dell'attività nervosa fra neuroni pre- e postsinaptici.

Nel sistema visivo le caratteristiche dell'attività nervosa determinano la cooperazione fra le fibre afferenti che provengono dallo stesso occhio e la competizione fra le fibre afferenti provenienti dai due occhi. Le fibre afferenti che provengono da regioni circoscritte della retina di un occhio e terminano su un neurone bersaglio corticale comune si trovano in condizione di vantaggio se scaricano in modo sincrono. L'attività sincrona rafforza le sinapsi di tutte le fibre che cooperano fra di loro, mentre le sinapsi formate dalle fibre che non cooperano regrediscono e alla fine le terminazioni assonali si retraggono del tutto. Di conseguenza, le sovrapposizioni delle afferenze provenienti dai due occhi vengono eliminate e le terminazioni delle fibre afferenti dai due occhi finiscono con il segregarsi nelle colonne, a disposizione alternata, della corteccia cerebrale.

La cooperazione e la competizione fra i neuroni influenza lo sviluppo delle colonne di dominanza oculare durante un periodo critico dello sviluppo. Durante questo periodo, la segregazione delle fibre afferenti e lo sviluppo delle colonne di dominanza oculare possono essere alterati in misura considerevole modificando l'equilibrio dell'attività delle fibre afferenti provenienti dai due occhi. Alla fine del periodo critico le connessioni diventano stabili e molto meno suscettibili ai fattori che tendono a modificarle.

Le ricerche sullo sviluppo della corteccia cerebrale prese in esame in questo capitolo, oltre all'aver contribuito all'identificazione dei meccanismi che governano lo sviluppo, hanno avuto rilevanza anche in campo clinico. Per esempio, gli indirizzi terapeutici seguiti per la cura dello strabismo, che è una forma patologica caratterizzata dal disallineamento degli assi visivi dei due occhi, sono stati cambiati a seguito dei risultati delle ricerche che hanno documentato gli effetti che questa condizione patologica aveva sullo sviluppo della percezione visiva. Inoltre, le ricerche sullo sviluppo delle colonne di dominanza oculare suggeriscono in che modo altre esperienze sensoriali più complesse fatte in fasi precoci dello sviluppo potrebbero modificare i circuiti e la struttura del sistema nervoso in via di sviluppo. Le ricerche sullo sviluppo sensoriale forniscono generalmente un esempio di grande rilevanza sui meccanismi attraverso i quali i fattori genetici e l'esperienza, che agisce nelle fasi successive della maturazione del sistema nervoso centrale, possono alterare lo sviluppo cerebrale.

Eric R. Kandel
Thomas M. Jessell
Joshua R. Sanes

LETTURE SCELTE

Constantine-Paton M, Cline HT, Debski E. 1990. Patterned activity, synaptic convergence, and the NMDA receptor in developing visual pathways. Annu Rev Neurosci 13:129–154.

Crair MC. 1999. Neuronal activity during development: permissive or instructive? Curr Opin Neurobiol 9:88–93.

Goodman CS, Shatz CJ. 1993. Developmental mechanisms that generate precise patterns of neuronal connectivity. Cell 72:77–98.

Katz LC, Schatz CJ. 1996. Synaptic activity and the construction of cortical circuits. Science 274:1133–1138.

Knudsen EI. 1984. The role of auditory experience in the development and maintenance of sound localization. Trends Neurosci 7:326–330.

Rakic P. 1981. Development of visual centers in the primate brain depends on binocular competition before birth. Science 214:928–931.

Shatz CJ. 1997. Neurotrophins and visual system plasticity. In: WM Cowan, TM Jessell, SL Zipursky (eds). *Molecular and Cellular Approaches to Neural Development*, pp. 509–524. New York: Oxford Univ. Press.

Wong ROL. 1999. Retinal waves and visual system development. Annu Rev Neurosci 22:29–47.

BIBLIOGRAFIA

Antonini A, Stryker MP. 1993. Rapid remodeling of axonal arbors in the visual cortex. Science 260:1819–1821.

Bonhoeffer T. 1996. Neurotrophins and activity-dependent development of the neocortex. Curr Opin Neurobiol 6:119–126.

Cabelli RJ, Hohn A, Shatz CJ. 1995. Inhibition of ocular dominance column formation by infusion of NT 4/5 or BDNF. Science 267:1662–1666.

Cohen-Corey S, Fraser S. 1995. Effects of brain-derived neurotrophic factor on optic axon branching and remodeling in vivo. Nature 378:192–196.

Constantine-Paton M, Law MI. 1978. Eye-specific termination bands in tecta of three-eyed frogs. Science 202:639–641.

Crair MC, Gillespie DC, Stryker MP. 1998. The role of visual experience in the development of columns in cat visual cortex. Science 279:566–570.

Feller MB, Wellis DP, Stellwagen D, Werblin S, Shatz CJ. 1996. Requirement for cholinergic synaptic transmission in the propagation of spontaneous retinal waves. Science 272:1182–1187.

Frith V. 1989. *Autism: Explaining the Enigma*. Oxford: Basil Blackwell.

Galli L, Maffei L. 1988. Spontaneous impulse activity of rat retinal ganglion cells in prenatal life. Science 242:90–91.

Gödecke I, Bonhoeffer T. 1996. Development of identical orientation maps for two eyes without common visual experience. Nature 379:251–254.

Harlow HF. 1958. The nature of love. Am Psychol 13:673–685.

Hata Y, Stryker MP. 1994. Control of thalamocortical afferent rearrangement by postsynaptic activity in the developing visual cortex. Science 265:1732–1735.

Hebb DO. 1949. *Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. New York: Wiley.

Held R. 1989. Perception and its neuronal mechanisms. Cognition 33:139–154.

Hubel DH, Wiesel TN. 1977. Ferrier lecture: functional architecture of macaque monkey visual cortex. Proc R Soc Lond B 198:1–59.

Hubel DH, Wiesel TN, LeVay S. 1977. Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 278:377–409.

Kang H, Schuman EM. 1995. Long-lasting neurotrophin-induced enhancement of synaptic transmission in the adult hippocampus. Science 267:1658–1662.

Leiderman PH. 1981. Human mother-infant social bonding: Is there a sensitive phase? In: K Immelmann, GW Barlow, L Petrinovich, M Main (eds). *Behavioral Development: The Bielefeld Interdisciplinary Project*, pp. 454–468. Cambridge, England: Cambridge Univ. Press.

LeVay S, Stryker MP, Shatz CJ. 1978. Ocular dominance columns and their development in layer IV of the cat's visual cortex: a quantitative study. J Comp Neurol 179:223–244.

LeVay S, Wiesel TN, Hubel DH. 1980. The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. J Comp Neurol 191:1–51.

Lindholm D, Castren E, Berzaghi MP, Blochl A, Thoenen H. 1994. Activity-dependent and hormonal regulation of neurotrophin mRNA levels in the brain—implications for neuronal plasticity. J Neurobiol 25:1362–1372.

Meister M, Wong ROL, Baylor DA, Shatz CJ. 1991. Synchronous bursts of action potentials in ganglion cells of the developing mammalian retina. Science 252:939–943.

Miller KD, Chapman B, Stryker MP. 1989. Visual responses in adult cat visual cortex depend on N-methyl-D-aspartate receptors. Proc Natl Acad Sci U S A 856: 5183–5187.

Miller KD, Keller JB, Stryker MP. 1989. Ocular dominance column development: analysis and simulation. Science 245:605–615.

Moreau E. 1913. Histoire de la guerison d'un aveugle-ne. Ann Ocul 149:81–118.

Riddle DR, Lo DC, Katz LC. 1995. NT-4 mediated rescue of lateral geniculate neurons from effects of monocular deprivation. Nature 378:189–191.

Riesen AH. 1958. Plasticity of behavior: psychological aspects. In: HF Harlow, CN Woolsey (eds). *Biological and Biochemical Bases of Behavior*, pp. 425–450. Madison: Univ. Wisconsin Press.

Sanes JR, Yamagata M. 1999. Formation of lamina-specific synaptic connections. Current Opinion Neurobiology 9:79–87.

Shatz CJ. 1990. Impulse activity and the patterning of connections during CNS development. Neuron 5:745–756.

Shatz CJ, Stryker MP. 1988. Prenatal tetrodotoxin infusion blocks segregation of retino-geniculate afferents. Science 242:87–89.

Spitz RA. 1945. Hospitalism: an inquiry into the genesis of psychiatric conditions in early childhood. Psychoanal Study Child 1:53–74.

Spitz RA. 1946. Hospitalism: a follow-up report on investigation described in Volume 1, 1945. Psychoanal Study Child 2:113–117.

Udin SB, Fawcett JW. 1989. Formation of topographic maps. Annu Rev Neurosci 11:289–327.

Weliky M, Katz LC. 1997. Disruption of orientation tuning in visual cortex by artificially correlated neuronal activity. Nature 386:680–685.

La differenziazione sessuale del sistema nervoso

- **La differenziazione sessuale del sistema riproduttivo è una caratteristica fondamentale dello sviluppo**
  - Lo sviluppo dei testicoli dipende da un fattore del testicolo
  - La differenziazione sessuale dei genitali interni ed esterni dipende da ormoni prodotti dai testicoli
- **Anche il cervello va incontro ad una differenziazione sessuale controllata da meccanismi ormonali**
  - Gli ormoni delle gonadi esercitano effetti permanenti sul sistema nervoso centrale in via di sviluppo ed effetti transitori sul cervello dell'adulto
  - L'esposizione agli ormoni testicolari nel corso dello sviluppo provoca la comparsa di differenze legate al sesso a livello del sistema nervoso centrale
  - L'estradiolo agisce da ormone mascolinizzante di molte caratteristiche cerebrali sessualmente dimorfiche
- **Gli ormoni esercitano azioni diverse sullo sviluppo del sistema nervoso centrale**
  - L'estradiolo è in grado di impedire la morte cellulare per apoptosi nel nucleo sessualmente dimorfico dell'area preottica
  - Gli ormoni delle gonadi possono indurre morte cellulare per apoptosi nel nucleo periventricolare anterolaterale
  - L'azione del testosterone sui muscoli periferici può impedire la morte dei neuroni del nucleo spinale del muscolo bulbo-cavernoso
- **Le modificazioni della struttura cerebrale indotte dagli ormoni non si manifestano solo nel corso dello sviluppo**
- **Alcune forme di comportamento sono controllate da differenze cerebrali specifiche legate al sesso**
- **Ipotetiche basi genetiche ed anatomiche dell'omosessualità**
- **Una visione d'insieme**

La differenziazione sessuale del sistema nervoso centrale è stata dimostrata in maniera conclusiva in molte specie di mammiferi. Esistono anche nel cervello dell'Uomo differenze strutturali legate al sesso? Se esistono, vengono determinate nel corso della vita prenatale o in quella postnatale? Qual è il significato funzionale di queste differenze? La differenziazione sessuale del cervello è un fattore che contribuisce allo sviluppo del comportamento? In caso affermativo, questa differenziazione può fornire una spiegazione del fenomeno dell'omosessualità?

In molte specie di mammiferi il cervello è intrinsecamente femminile (o forse di genere neutro). Le caratteristiche maschili della sua struttura e delle sue funzioni vengono imposte al sistema nervoso centrale in via di sviluppo dall'azione degli ormoni del testicolo nel corso di un periodo critico, o molto probabilmente di parecchi periodi critici, dello sviluppo. Anche se nella struttura del sistema nervoso centrale sono state identificate molte differenze legate al sesso che dipendono dall'azione di ormoni, il significato funzionale di molte differenze non è stato ancora chiarito. Alcune differenze, quali il controllo delle funzioni delle gonadi o del comportamento sessuale, sono chiaramente in rapporto con la riproduzione. Di altre differenze, quali quelle che sono in rapporto con le funzioni cognitive dell'Uomo, non è stata data ancora una spiegazione soddisfacente.

La differenziazione sessuale del sistema riproduttivo è una caratteristica fondamentale dello sviluppo

Cominciamo esaminando la differenziazione sessuale degli organi della riproduzione, che è stata documentata in maniera dettagliata in molte specie di mammiferi, compreso l'Uomo.

Lo sviluppo dei testicoli dipende da un fattore del testicolo

Le gonadi dei mammiferi si sviluppano dal mesoderma che riveste la cavità del celoma. Dal mesoderma si formano cordoni di cellule che invadono il mesenchima.

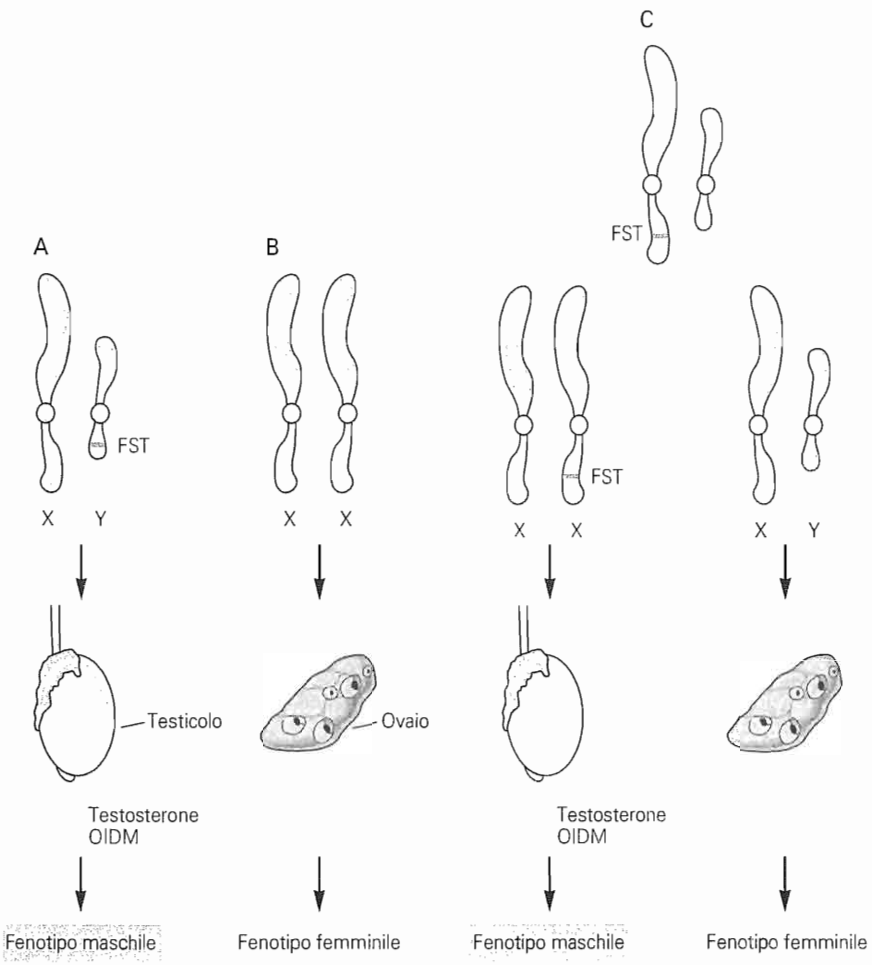


Figura 57.1 Rappresentazione schematica della determinazione del sesso.
A. Il cromosoma Y possiede un gene (o un gruppo di geni) detto *fattore di sviluppo del testicolo* (FST). Un individuo con un corredo cromosomico XY diventa fenotipicamente un maschio.
B. Un individuo con un corredo cromosomico XX normale sviluppa ovaie. La freccia nera in questa parte della figura e in C indica il "programma di default", cioè il programma che viene eseguito quando manca l'FST.
C. *Crossing over* che interessa una regione omologa del cromosoma X e del cromosoma Y a seguito del quale l'FST finisce con l'essere localizzato nel cromosoma X. Se uno di questi cromosomi alterati si trova in uno spermatozoo che feconda una cellula uovo, l'individuo che si sviluppa può essere un maschio XX o una femmina XY. OIDM = ormone inibente il dotto di Müller.

Nelle prime fasi dello sviluppo embrionale le gonadi sono identiche, dal punto di vista strutturale, nei maschi e nelle femmine e ciascuna di esse è composta da uno strato esterno di cellule mesodermiche, che costituisce la corteccia della gonade indifferenziata, e da uno strato interno di mesenchima, che ne costituisce il midollo. Questo tessuto viene invaso dai cordoni di mesoderma (i cosiddetti cordoni sessuali). A loro volta, i cordoni sessuali vengono invasi dalle cellule germinative primitive, che sono la fonte della linea cellulare germinativa (*spermatogonia* nel maschio o *oogonia* nella femmina) che si differenzieranno nei tubuli seminiferi (nel maschio) e nei follicoli (nella femmina).

Quali fattori determinano il tipo di cellula germinativa? Il braccio corto del cromosoma Y contiene un gene, o un gruppo di geni, detto fattore di sviluppo del testicolo (FST), che è responsabile della differenziazione in testicolo della gonade indifferenziata. I meccanismi attraverso i quali l'FST provoca la formazione dei testicoli non sono stati ancora chiariti.

La regione del cromosoma Y che contiene l'FST è l'omologo di una regione del cromosoma X e perciò può verificarsi un *crossing over* di materiale cromosomico. In questi casi un individuo femmina con cromosomi XX svilupperà testicoli e diventerà maschio se uno dei cromosomi X contiene l'FST, che è il fattore indispensabile per la differenziazione in senso maschile. Analogamente, un individuo XY, che sarebbe dovuto diventare un maschio, svilupperà le ovaie e diventerà femmina se si è verificata la delezione dell'FST dal cromosoma Y (Figura 57.1). Perciò, il sesso cromosomico non predice sempre correttamente il sesso delle gonadi o, come vedremo in seguito, il sesso fenotipico. Ciò che conta è la presenza in uno dei due cromosomi di un FST attivo.

Negli individui XX (o XY) senza il FST parecchie settimane dopo l'inizio della differenziazione dei testicoli i cordoni sessuali vengono invasi dalle cellule germinative primitive che formeranno oogoni. Perciò, quando mancano le istruzioni fornite dall'FST. si sviluppano le ovaie.

La differenziazione sessuale dei genitali interni ed esterni dipende da ormoni prodotti dai testicoli

Come non si può predire il sesso di un embrione di mammifero dalla struttura delle gonadi indifferenziate, così non è possibile determinare il sesso di un animale dai precursori degli organi riproduttivi interni. Per un certo tempo sono presenti sia il dotto mesonefrico (o di Wolff), che dà origine alle strutture maschili (dotto deferente, vescicole seminali ed epididimo), che il dotto paramesonefrico (o dotto di Müller), che dà origine alle strutture femminili (Figura 57.2). Quali fattori sono inizialmente responsabili di queste decisioni dello sviluppo? I testicoli producono

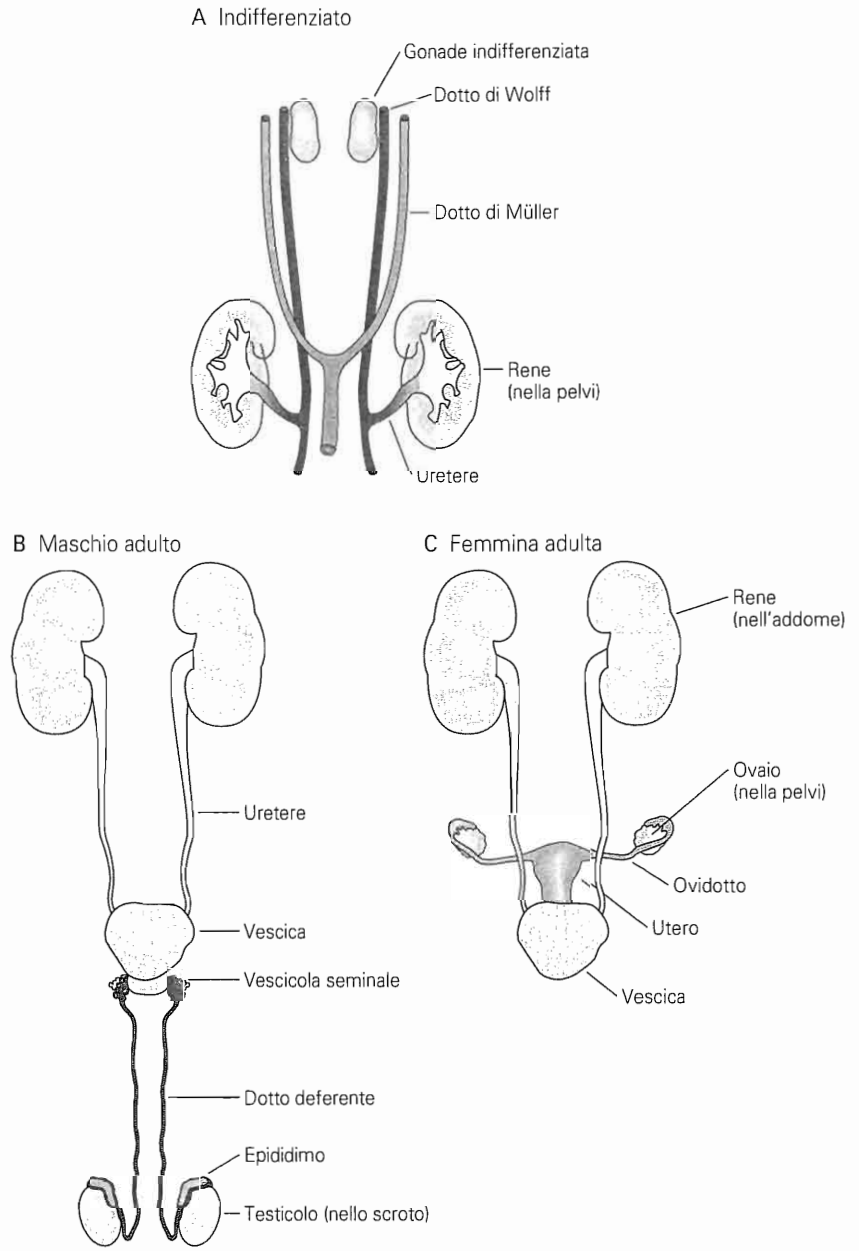


Figura 57.2 Differenziazione sessuale dei dotti genitali.
A. Rappresentazione schematica dei dotti di Wolff e di Müller in entrambi i sessi prima dell'inizio dell'attività dei testicoli. Si noti che gli ureteri e, alla fine, il sistema collettore renale derivano dal dotto di Wolff.
B. Nel maschio adulto, dal dotto di Wolff si sono formati l'epididimo, la vescicola seminale ed il dotto deferente. Il dotto di Müller è scomparso, ad eccezione di un piccolo residuo dell'uretra prostatica (non riprodotta in figura). I testicoli sono discesi nello scroto ed i reni sono risaliti nella regione addominale superiore. (L'uretere ed il dotto deferente finiscono con l'aprirsi separatamente nella vescica in conseguenza delle modalità di sviluppo della vescica.)
C. Nella femmina adulta dai dotti di Müller derivano gli ovidotti, l'utero e la parte più profonda della vagina. Senza stimolazione ormonale il dotto di Wolff finisce con lo scomparire, ad eccezione di numerosi piccoli residui (non riprodotti in figura). I reni risalgono nella regione addominale superiore, come nel maschio, e le ovaie discendono nella pelvi.

l'*ormone inibente il dotto di Müller* (OIDM), che impedisce lo sviluppo e la differenziazione degli organi riproduttivi interni femminili, ed il *testosterone*, che stimola lo sviluppo e la differenziazione del dotto di Wolff.

Tuttavia, lo sviluppo del dotto di Wolff non è molto semplice. In entrambi i sessi il dotto di Wolff funge funzionalmente per un po' di tempo da dotto urinario. L'uretere ed il sistema collettore del rene dell'adulto si sviluppano dal dotto di Wolff. Questo sistema collettore renale rimane funzionante in entrambi i sessi per tutta la vita. Non è stata ancora chiarita la ragione per la quale questo particolare derivato urinario del dotto di Wolff, a differenza della parte dalla quale deriva l'apparato riproduttivo, non dipenda dal testosterone per la sua sopravvivenza. Nessuno stimolo ormonale, come il testosterone o gli estrogeni, è necessario per lo sviluppo e la differenziazione di quelle parti dell'apparato riproduttivo che derivano dal dotto di Müller o delle parti dell'apparato urinario che derivano dal dotto di Wolff.

Lo sviluppo dei genitali esterni presenta caratteristiche simili, ma con un'importante differenza. I dotti riproduttivi interni potenziali dell'embrione sono rappresentati da due *primordi*, uno "femminile" e l'altro "maschile", mentre i genitali esterni potenziali sono rappresentati solo da un unico tubercolo fallico mediano, dalle pliche uretrali bilaterali e dalle protuberanze genitali. In risposta agli ormoni del testicolo questi primordi si differenziano nel pene, nella parte dell'uretra del pene e nello scroto; quando mancano questi stimoli ormonali, dagli stessi tessuti si sviluppano il clitoride e le labbra. Perciò gli stessi tessuti possono differenziarsi nei genitali esterni sia del maschio che della femmina. È interessante rilevare che la differenziazione dei genitali esterni del maschio viene innescata dal *diidrotestosterone* (DIT), e non dal testosterone, che funge semplicemente da preormone del DIT (Figura 57.3). Come vedremo in seguito, il testosterone funge da preormone anche per l'estradiolo, che è un ormone essenziale per la mascolinizzazione del cervello del Ratto.

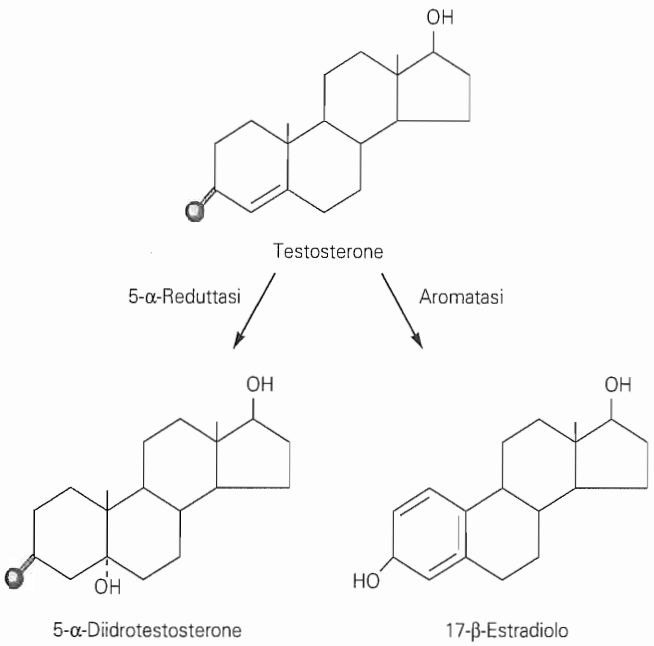


Figura 57.3 Il testosterone è un preormone del diidrotestosterore e dell'estradiolo. Viste su un piano, le differenze fra le due molecole di steroidi non sembrano rilevanti, ma di fatto determinano modificazioni altamente significative e di grande rilievo nella struttura tridimensionale dei due ormoni, per es. nella capacità di legame dei recettori.

Per capire i meccanismi che stanno alla base della differenziazione degli organi riproduttivi e forse anche del cervello è opportuno prendere in esame tre sindromi cliniche (Tabella 57.1). Nella *sindrome da insensibilità agli androgeni* i soggetti XY possiedono l'FST, e perciò sviluppano testicoli che producono testosterone, ma non possiedono recettori funzionanti per gli androgeni a causa di mutazioni genetiche autosomiche. Di conseguenza, i tessuti non possono rispondere al testosterone e al diidrotestosterone e i pazienti sviluppano genitali esterni femminili. Poiché l'ormone inibente il dotto di Müller è un polipeptide, la sua azione non viene influenzata dalla mancanza dei recettori per gli androgeni e perciò le formazioni che derivano da questo dotto non si sviluppano. Pertanto queste donne XY non hanno ovidotti, utero e cervice e la loro vagina è iposviluppata.

La seconda sindrome, la cosiddetta *sindrome da carenza della 5-α-reduttasi*, si manifesta anch'essa in individui XY. L'enzima 5-α-reduttasi converte il testosterone in diidrotestosterone. Gli individui che presentano carenza di quest'enzima hanno testicoli ormonalmente attivi, ma i loro genitali esterni non si mascolinizzano e perciò all'inizio vengono generalmente classificati come femmine.

La terza sindrome, l'*iperplasia congenita del surrene*, può manifestarsi sia nei maschi che nelle femmine. Nei maschi provoca pubertà precoce mentre nelle femmine altera lo sviluppo normale dei genitali. In questa condizione patologica la corteccia del surrene è priva di uno o più enzimi specifici necessari per la sintesi del cortisolo, il cui livello è regolato dall'asse ipotalamo-ipofisario. A causa della mancanza di cortisolo il surrene risponde all'aumento del livello di ormone adrenocorticotropo (ACTH) e libera ormoni androgeni in quantità elevata e ciò determina mascolinizzazione dei genitali. La mascolinizzazione dei genitali può indurre i medici a sbagliare nell'attribuzione del sesso, scambiando un individuo geneticamente femmina con un maschio nel quale non si è verificata la discesa dei testicoli nello scroto!

Queste tre sindromi confermano il principio secondo il quale il sistema riproduttivo è intrinsecamente femminile e che è necessaria l'azione degli ormoni steroidei per indurne la differenziazione in senso maschile.

Anche il cervello va incontro ad una differenziazione sessuale controllata da meccanismi ormonali

Se il programma di base del sistema riproduttivo è intrinsecamente di tipo femminile, lo è anche quello del sistema nervoso centrale? Negli ultimi decenni è diventato sempre più chiaro che il sistema riproduttivo dipende dal sistema nervoso centrale. Perciò, è logico attendersi che anche le regioni del sistema nervoso centrale implicate direttamente nella riproduzione vadano incontro ad una differenziazione sessuale che dipende dagli ormoni circolanti.

Particolari regioni del sistema nervoso centrale svolgono ruoli importanti nel controllo del comportamento riproduttivo, della funzione delle gonadi e dell'ovulazione. Infatti, il concetto di differenziazione sessuale del sistema nervoso centrale ha cominciato ad affermarsi con lo studio della funzione riproduttiva. Nel 1936 Carroll Pfeiffer dimostrò che l'impianto di particolari tessuti in ratti neonati di sesso femminile bloccava l'ovulazione in maniera permanente e sulla base di queste osservazioni trasse la conclusione, che in seguito si rivelò errata, che a livello dell'ipofisi anteriore vi fosse una differenza sessuale di origine ormonale. Successivamente fu dimostrato che il trapianto di un'ipofisi prelevata da un animale di sesso maschile, al di sotto dell'ipotalamo di una femmina ipofisectomizzata, non consente l'ovulazione. Perciò, la differenza sessuale è nel sistema nervoso centrale piuttosto che nell'ipofisi.

In seguito, Geoffrey Harris, Roger Gorski e Jackson Wagnor dimostrarono che la capacità di ovulare dipende dalla mancanza di testicoli nel periodo neonatale. In ratti maschi castrati da adulti un impianto di ovaio nella camera anteriore dell'occhio non è in grado di ovulare. Al contrario, nei maschi castrati nei primi giorni dopo la nascita e nei quali viene effettuato lo stesso trapianto, quando gli animali sono diventati adulti, l'ovaio è in grado di ovulare. L'iniezione di testosterone nella prima settimana di vita in ratti femmine altera permanentemente l'attività funzionale dell'area preottica mediale dell'ipotalamo. Il trattamento con testosterone induce sterilità da mancata ovulazione e tale sterilità non viene corretta dalla stimolazione elettrica dell'area preottica mediale, che invece si ri-

Tabella 57.1 Rilevanti informazioni sulla differenziazione sessuale del sistema riproduttivo e del sistema nervoso centrale vengono fornite da tre sindromi cliniche

	Sindrome da insensibilità agli androgeni (testicolo femminilizzante)	Sindrome da carenza della 5-α-reduttasi	Iperplasia congenita del surrene (sindrome surreno-genitale)
Sesso cromosomico	XY	XY	XX
Caratteristica principale	Assenza di recettori funzionanti per gli androgeni	Assenza dell'enzima	Assenza dell'enzima (o di più enzimi) necessari per la sintesi di cortisolo e a volte di aldosterone, da parte del surrene
Gonadi/loro stato funzionale	Testicoli/normali	Testicoli/normali	Ovaie/normali
Aspetto dei genitali			
Alla nascita	Femminili	Femminili	Virilizzazione di grado variabile
Dopo la pubertà	Femminili	Virilizzazione con caratteristiche da minime a marcate	Virilizzazione di grado variabile (femminile se corretta mediante terapia chirurgica o con cortisolo)
Organi sessuali interni	Solo le formazioni che derivano dal dotto di Wolff	Solo le formazioni che derivano dal dotto di Wolff	Solo le formazioni che derivano dal dotto di Müller
Identità psicosessuale	Femminile	Femminile o maschile	Femminile con alcuni segni di mascolinizzazione

vela efficace in femmine normali nelle quali l'ovulazione spontanea era stata bloccata farmacologicamente.

Queste ricerche condotte sulle cosiddette femmine *androgenizzate* suggeriscono che la secrezione di ormone luteinizzante (LH) viene regolata da un sistema neurale che agisce sia in maniera ciclica che in maniera tonica (v. Tabella 57.2). Nel Ratto, sia i soggetti geneticamente maschi che le femmine androgenizzate sono privi dei meccanismi nervosi di controllo che generano la scarica ovulatoria dell'ormone liberante l'ormone luteinizzante (LHRH). Come vedremo in seguito, questa differenza legata al sesso nel controllo della liberazione di LHRH può avere un fondamento neuroanatomico.

L'esposizione ad ormoni delle gonadi durante lo sviluppo è responsabile anche del dimorfismo dei meccanismi nervosi che regolano il comportamento sessuale. Anche se il dimorfismo sessuale nella regolazione dell'LHRH è particolarmente evidente, i ratti maschi normali esibiscono occasionalmente componenti del comportamento sessuale femminile, come il riflesso di lordosi, e le femmine normali il comportamento di monta tipico dei maschi. Tuttavia, la castrazione dei ratti maschi durante le prime fasi dello sviluppo postnatale sopprime il comportamento sessuale maschile dell'adulto e potenzia in maniera marcata quello femminile. Al contrario, l'esposizione di ratti femmina al testosterone nel periodo neonatale sopprime in maniera permanente il comportamento sessuale femminile ed esalta quello maschile. La differenziazione sessuale della regolazione ciclica della secrezione di LHRH e, in misura minore, i diversi meccanismi che controllano il comportamento sessuale, è paragonabile a quella di altre componenti del sistema riproduttivo. Perciò, anche la via intrinseca che controlla questi aspetti della funzione cerebrale è di tipo femminile.

L'osservazione che i maschi esibiscono occasionalmente lordosi e le femmine comportamenti di monta ha spinto in passato alcuni ricercatori ad ipotizzare che le differenze sessuali di natura funzionale fossero determinate da una "soglia" di attivazione ormonale o dalla disinibizione di circuiti nervosi che si supponeva esistessero in entrambi i sessi. A quel tempo, tuttavia, non era stata ancora data alcuna prova sperimentale dell'esistenza di differenze sessuali di natura strutturale dipendenti da meccanismi ormonali. Invece, come vedremo in seguito, nella struttura cerebrale sono presenti numerose differenze legate al sesso che probabilmente stanno alla base di molte delle differenze che si osservano nel comportamento sessuale.

Gli ormoni delle gonadi esercitano effetti permanenti sul sistema nervoso centrale in via di sviluppo ed effetti transitori sul cervello dell'adulto

La distinzione fra effetti transitori (*da attivazione*) degli steroidi delle gonadi sul cervello dell'adulto ed effetti permanenti (*di natura organizzativa*) di questi ormoni durante le prime fasi dello sviluppo è concettualmente importante. Questa distinzione fu proposta nel 1959 da Charles Phoenix e collaboratori sulla base di ricerche sugli effetti esercitati sul comportamento sessuale dell'adulto dall'esposizione al testosterone nelle prime fasi dello sviluppo.

Tabella 57.2 Conseguenze di manipolazioni ormonali

Trattamento	Età del trattamento	Caratteristiche della secrezione di LH	Responsività del comportamento sessuale		Numero di spine sinaptiche nell'APOM
			Femminile	Maschile	
Femmine					
Controlli	—	Ciclica	Elevata	Bassa	Elevato
Testosterone	4 giorni dalla nascita[1]	*Aciclica*	*Bassa*	*Elevata*	*Basso*
Testosterone	16 giorni dalla nascita[2]	Ciclica	Elevata	Bassa	Elevato
Maschi					
Controlli	—	Aciclica	Bassa	Elevata	Basso
Castrazione	1 giorno dalla nascita[1]	*Ciclica*	*Elevata*	*Bassa*	*Elevato*
Castrazione	7 giorni dalla nascita[2]	Aciclica	Bassa	Elevata	Basso

Abbreviazioni: LH = ormone luteinizzante; APOM = area preottica mediale.
1. Durante il periodo critico di differenziazione sessuale.
2. Dopo il periodo critico di differenziazione sessuale.

Il testosterone viene spesso considerato come un ormone sessuale maschile e gli estrogeni ed il progesterone come ormoni sessuali femminili. Tuttavia, in realtà, ogni sesso possiede entrambi i tipi di ormoni in particolari rapporti quantitativi anche se il testosterone predomina nei maschi e gli estrogeni ed il progesterone sono predominanti nelle femmine. Tutte le differenze nella struttura e nelle funzioni del sistema nervoso centrale che si sono prodotte nel corso della differenziazione sessuale persistono dopo gonadectomia eseguita nell'età adulta o dopo esposizione dei soggetti adulti di entrambi i sessi allo stesso regime ormonale. Al contrario, le differenze indotte dall'attivazione di ambienti ormonali diversi scompaiono dopo gonadectomia, o dopo esposizione dei soggetti di entrambi i sessi al medesimo ambiente ormonale, qualora non siano in rapporto con la differenziazione sessuale stessa del sistema nervoso centrale.

Attraverso quali meccanismi gli steroidi delle gonadi esercitano azioni permanenti o transitorie sul sistema nervoso centrale? Gli steroidi agiscono sui neuroni in almeno due modi. Uno di questi è costituito dalla classica via dei recettori degli steroidi che attivano o inibiscono, a seguito del loro legame con gli steroidi stessi, particolari geni. Questo è il meccanismo che si presume eserciti gli effetti di natura organizzativa degli ormoni. Il secondo meccanismo attraverso il quale gli steroidi agiscono sui neuroni comporta la loro azione diretta sulla membrana cellulare, ma di questo meccanismo conosciamo ancora assai poco.

L'esposizione agli ormoni testicolari nel corso dello sviluppo provoca la comparsa di differenze legate al sesso a livello del sistema nervoso centrale

Le differenze sessuali nelle funzioni del sistema nervoso che dipendono dagli ormoni sono assai più variegate di quelle rappresentate dagli esempi presi in esame fin qui. Differenze legate al sesso nel comportamento materno o parentale nonché nell'aggressività e nei comportamenti relativi al controllo del territorio sono state trovate in molte specie. Tutti questi comportamenti sono in stretto rapporto con la riproduzione ma esistono tuttavia anche differenze legate al sesso che riguardano la regolazione dell'assunzione di cibo e del peso corporeo, il comportamento nell'ambiente, nei giochi e nelle relazioni sociali, nonché le facoltà di apprendimento e le capacità di prestazione.

Le differenze legate al sesso nelle funzioni cerebrali possono derivare, almeno in parte, da differenze sessuali di struttura del sistema nervoso centrale. A livello di una particolare regione dell'area preottica mediale dell'ipotalamo vi è una differenza legata al sesso che concerne la proporzione fra sinapsi disposte in corrispondenza di spine dendritiche e sinapsi situate sui rami dendritici che si manifesta a seguito della sezione della stria terminale che proietta a quest'area. Nei ratti che sono stati trattati con ormoni subito dopo la nascita, questa differenza strutturale legata al sesso va nella stessa direzione (mascolinizzazione o femminilizzazione) del controllo nervoso della liberazione di LHRH o del comportamento sessuale (Tabella 57.2). Sebbene questa differenza strutturale fra maschi e femmine non sia particolarmente pronunciata, l'effetto del trattamento con ormoni testicolari è invece considerevole.

Nei ratti è presente una differenza particolare legata al sesso in un gruppo di neuroni che formano il cosiddetto *nucleo sessualmente dimorfico dell'area preottica*. Nei maschi il volume di questo nucleo è all'incirca cinque volte più grande di quello delle femmine (Figura 57.4). Come vedremo in seguito, il volume di questo nucleo dipende dall'azione degli ormoni delle gonadi nel periodo perinatale. Esistono anche differenze sessuali nello spessore di varie regioni della corteccia cerebrale: lo spessore della corteccia di sinistra è maggiore di quello della corteccia di destra nei ratti maschi, che presentano quindi un mag-

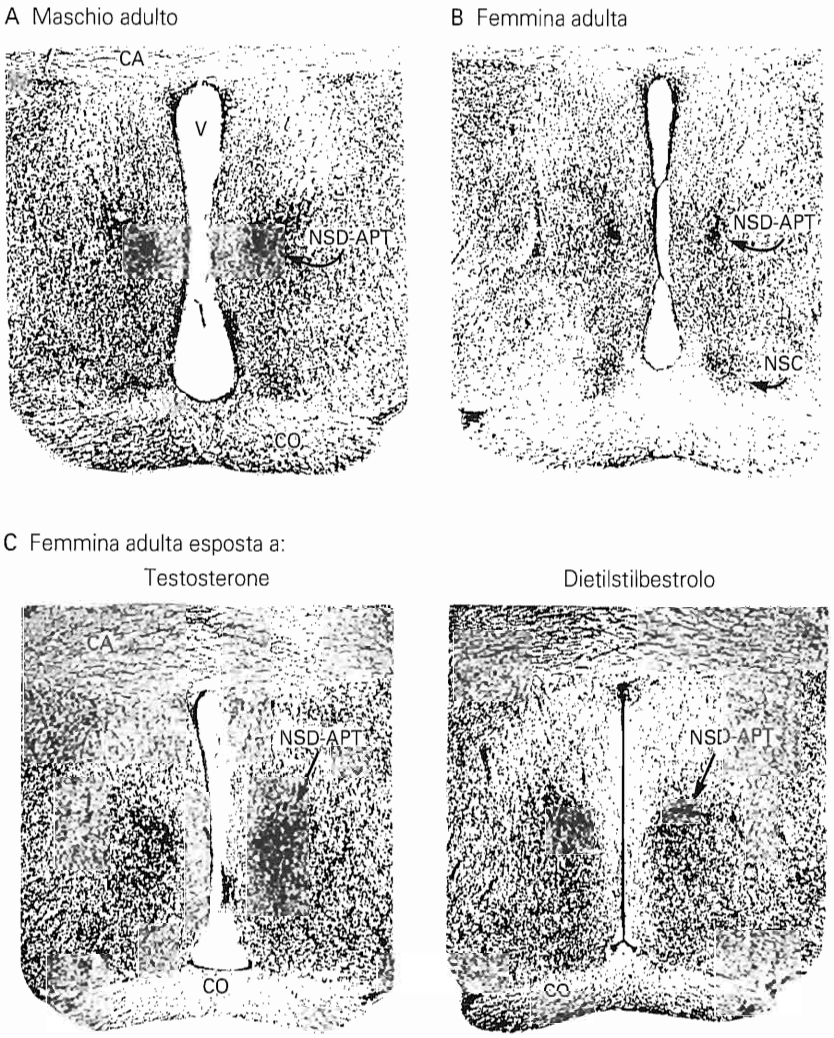


Figura 57.4 Gli ormoni sono in grado di modificare la morfologia di aggregati neuronali. (Da Gorski, 1987.)
A, B. Come risulta da queste sezioni istologiche coronali, il nucleo sessualmente dimorfico dell'area preottica è più grande nei ratti adulti maschi che in quelli di sesso femminile. Abbreviazioni: CA = commessura anteriore; CO = chiasma ottico; NSC = nucleo sovrachiasmatico; NSD-APT = nucleo sessualmente dimorfico dell'area preottica; V = ventricolo. C. Ratti adulti di sesso femminile esposti, nel periodo perinatale, al testosterone o all'estrogeno di sintesi dietilstilbestrolo. In entrambi i casi il volume ed il numero dei neuroni del nucleo sessualmente dimorfico dell'area preottica risultava aumentato a seguito dell'esposizione a questi ormoni.

gior grado di asimmetria fra i due emisferi cerebrali. Inoltre, il numero delle fibre presenti nello splenio del corpo calloso è più elevato nei ratti di sesso femminile. Sono state documentate anche differenze legate al sesso nei neurotrasmettitori, nei neuropeptidi e nei neuromodulatori di varie regioni cerebrali. Le differenze strutturali legate al sesso identificate fino ad ora a livello del sistema nervoso centrale sono elencate nella Tabella 57.3.

L'estradiolo agisce da ormone mascolinizzante di molte caratteristiche cerebrali sessualmente dimorfiche

Sulle funzioni cerebrali gli estrogeni esercitano un'azione mascolinizzante a dosi minori di quelle del testosterone. Infatti, l'aromatizzazione del testosterone ad estrogeno è del tutto indispensabile perché esso possa agire in senso mascolinizzante. Ma qual è il ruolo degli estrogeni nello sviluppo del sistema nervoso centrale nelle femmine?

Nei ratti neonati di entrambi i sessi i livelli plasmatici di estrogeni sono elevati. Se gli estrogeni sono gli ormoni mascolinizzanti ed i loro livelli plasmatici sono elevati durante il periodo critico della differenziazione sessuale sia nei maschi che nelle femmine, per quale motivo il sistema nervoso centrale delle femmine non si mascolinizza?

Nei ratti, durante le prime settimane di vita postnatale, è presente nel plasma a titoli elevati una proteina epatica che si lega agli estrogeni ma non al testosterone. Questa proteina, la α-fetoproteina, si lega agli estrogeni del plasma e, a livelli fisiologici, li sequestra completamente, proteggendo così il sistema nervoso centrale delle femmine dall'esposizione a questi ormoni mascolinizzanti (anche se si ritiene che l'iniezione di estrogeni esogeni riesca a vincere questo meccanismo protettivo). Nei

Tabella 57.3 Differenze di natura strutturale legate al sesso nel sistema nervoso centrale del Ratto

Volume o dimensioni	
Più grande nel maschio che nella femmina	**Più grande nella femmina che nel maschio**
Bulbo olfattivo accessorio anteroventrale	Nucleo periventricolare
Nucleo proprio del tratto olfattivo	Locus coeruleus
Nucleo proprio della stria terminale	Nucleo parastriatale
Nucleo mediale dell'amigdala	
Nucleo preottico mediale	
Nucleo sessualmente dimorfico dell'area preottica	
Nucleo spinale del muscolo bulbo-cavernoso	
Nucleo sopraottico*	
Nucleo ventromediale	
Corteccia visiva*	
Organo vomeronasale	

Morfologia delle sinapsi
Nucleo arcuato
Corpo calloso*
Ippocampo*
Setto laterale
Nucleo mediale dell'amigdala
Area preottica mediale
Nucleo sessualmente dimorfico dell'area preottica
Nucleo sovrachiasmatico*
Nucleo ventromediale
Corteccia visiva*

*L'influenza perinatale dell'ambiente ormonale su queste differenze legate al sesso non è stata ancora studiata. Pertanto è possibile che esse dipendano da effetti di attivazione dell'ambiente ormonale piuttosto che da effetti di natura organizzativa.

maschi il testosterone prodotto dai testicoli non si lega alla α-fetoproteina e perciò può entrare all'interno dei neuroni, a livello dei quali viene aromatizzato ad estrogeni che esercitano la loro azione mascolinizzante. L'*ipotesi della protezione* è in accordo con l'osservazione che nei ratti neonati di sesso femminile l'ovariectomia non ha alcun effetto evidente sulla regolazione della liberazione di LHRH o sul comportamento sessuale femminile. Essa è in accordo anche con l'idea che in assenza di interventi fisiologici la via di sviluppo del cervello è di tipo femminile.

Tuttavia, parecchie osservazioni sperimentali tendono a limitare la portata di questa interpretazione. In primo luogo, gli estrogeni stimolano l'accrescimento dei neuriti in colture di espianti di ipotalamo e la loro presenza è necessaria per l'accrescimento degli assoni dei neuroni sensibili agli estrogeni (Figura 57.5). Inoltre, il trattamento anti-estrogeni di ratti neonati di sesso femminile inibisce l'ovulazione normale ed il comportamento di lordosi senza però potenziare il comportamento sessuale maschile (cioè, le femmine vengono "defemminizzate" e non mascolinizzate). Com'è logico attendersi, il trattamento anti-estrogeni nel periodo neonatale provoca una riduzione delle differenze legate al sesso che si osservano allo stato adulto nel volume del nucleo sessualmente dimorfico dell'area preottica nei maschi ma anche nelle femmine. Infine, la α-fetoproteina può anche penetrare all'interno di alcuni neuroni ed indurre la liberazione di estrogeni.

Queste osservazioni possono essere interpretate come fatti indicativi che il sistema nervoso centrale del Ratto non sarebbe intrinsecamente femminile, ma piuttosto neutro. Nelle specie in cui la differenziazione sessuale del sistema nervoso centrale avviene nel periodo postnatale la α-fetoproteina potrebbe fungere dopo il parto da fonte di estrogeni, che permetterebbero al sistema nervoso centrale delle femmine di svilupparsi normalmente. Secondo quest'*ipotesi dell'erogazione*, un certo livello di esposizione agli estrogeni è necessario per il normale sviluppo del sistema nervoso centrale delle femmine. Gli estrogeni necessari per la mascolinizzazione del sistema nervoso centrale, che derivano dall'aromatizzazione del testosterone, si sommerebbero perciò agli estrogeni già presenti nel plasma.

Gli ormoni esercitano azioni diverse sullo sviluppo del sistema nervoso centrale

L'estradiolo è in grado di impedire la morte cellulare per apoptosi nel nucleo sessualmente dimorfico dell'area preottica

Nei ratti maschi il volume del nucleo sessualmente dimorfico dell'area preottica è circa cinque volte maggiore di quello delle femmine. Per la maggior parte questa differenza è dovuta al maggior numero di neuroni presenti nel nucleo dei maschi. È improbabile che questa differenza legata al sesso sia programmata nel genoma maschile in quanto l'esposizione, nel periodo perinatale, al testosterone o all'estrogeno di sintesi dietilstilbestrolo capovolge completamente questa differenza (v. Figura 57.4). Perciò, bisogna concludere che gli ormoni sono in grado da soli di mascolinizzare del tutto il nucleo sessualmente dimorfico dell'area preottica.

Attraverso quali meccanismi si verifica l'aumento del numero dei neuroni di questo nucleo? È noto che gli steroidi inibiscono la morte cellulare programmata per apoptosi. Nelle femmine il numero delle cellule a livello della parte posteriore di questo nucleo diminuisce in misura significativa fra il giorno 4 ed il giorno 10 della vita postnatale. Questa diminuzione non si verifica nei maschi intatti e nelle femmine sottoposte ad un regime di testosterone in grado di invertire il sesso. Inoltre, l'incidenza della morte cellulare per apoptosi all'interno di una subregione di questo nucleo è maggiore e più prolungata

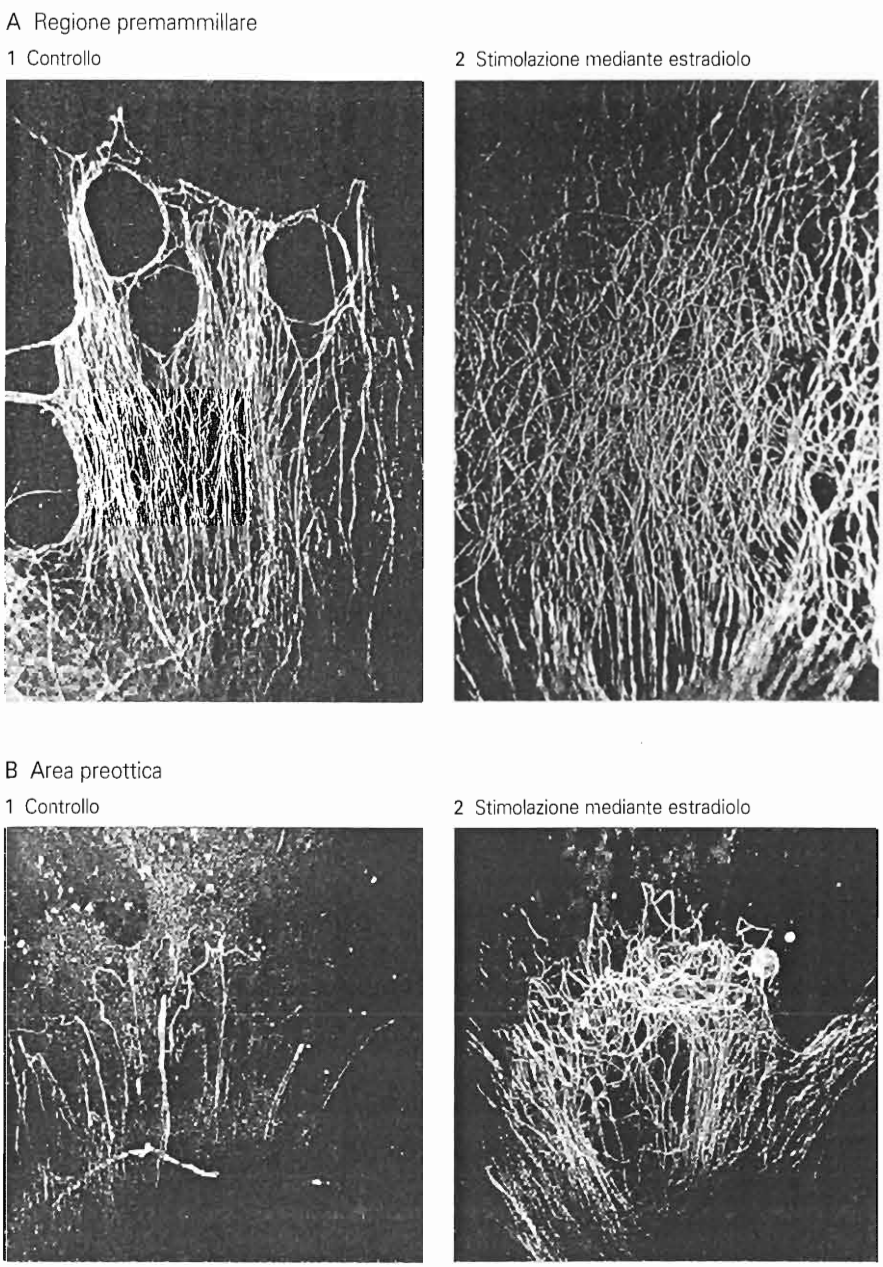


Figura 57.5 L'estradiolo stimola l'accrescimento dei neuriti. Microfotografie in campo oscuro di colture di ipotalamo di un topo neonato, tenute *in vitro* per circa tre settimane, colorate con un metodo di impregnazione argentica. In tutte e quattro le microfotografie gli espianti si trovano immediatamente al di sotto dell'area in cui si accrescono i neuriti. (Da Toran-Allerand, 1976.) A. Coltura della regione premammillare. 1. Incubazione in un mezzo di controllo composto da siero fetale di Vitello che conteneva estradiolo. 2. Incubazione della stessa regione prelevata dal lato contralaterale del cervello in presenza di una concentrazione più elevata di estradiolo. Il campo ricoperto dai neuriti in crescita è circa tre volte più esteso di quello della coltura di controllo. B. Coltura dell'area preottica. 1. Incubazione in presenza di anticorpi per l'estradiolo. 2. Incubazione in presenza di anticorpi per l'albumina del siero di Vitello.

nelle femmine. Infine, la somministrazione di testosterone esogeno in maschi castrati nel periodo postnatale sopprime in misura marcata la morte cellulare per apoptosi (Figura 57.6).

Gli ormoni delle gonadi possono indurre morte cellulare per apoptosi nel nucleo periventricolare anterolaterale

Il nucleo periventricolare anterolaterale è uno dei pochi nuclei il cui volume nelle femmine è maggiore di quello dei maschi. Questa differenza scompare se i maschi vengono castrati subito dopo la nascita oppure se alle femmine viene somministrato testosterone. Sebbene nei maschi sia evidente una maggiore incidenza di cellule che vanno incontro a morte nel corso delle fasi avanzate dello sviluppo embrionale, non è possibile rilevare fino alla pubertà alcuna differenza legata al sesso nel volume di questo nucleo. Perciò, in questo nucleo lo sviluppo della differenza legata al sesso può essere dovuto ad apoptosi indotta da ormoni durante lo sviluppo perinatale associato ad ulteriori modifiche che si verificano nel periodo della pubertà.

L'azione del testosterone sui muscoli periferici può impedire la morte dei neuroni del nucleo spinale del muscolo bulbo-cavernoso

Il nucleo spinale del muscolo bulbo-cavernoso è formato da un piccolo numero di motoneuroni che innervano la muscolatura del pene. Questo nucleo è quasi completamente assente nel midollo spinale delle femmine (Figura 57.7). Nel Ratto la muscolatura del pene ed i neuroni del nucleo spinale del muscolo bulbo-cavernoso sono pre-

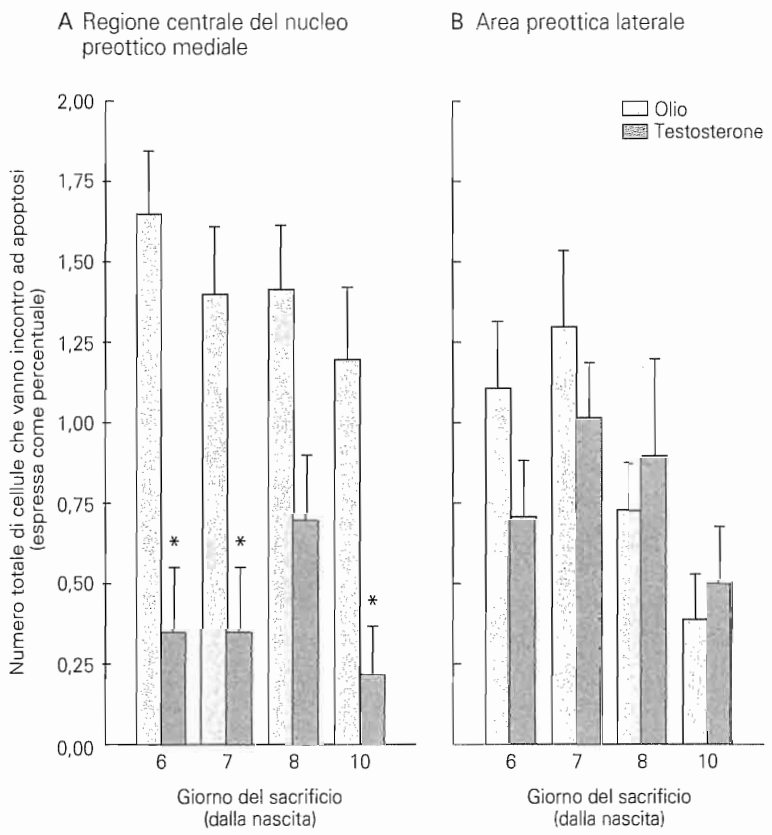


Figura 57.6 Nei ratti di sesso maschile castrati nel periodo postnatale l'apoptosi viene soppressa dalla somministrazione di testosterone. Nei grafici è stata messa a confronto l'incidenza dell'apoptosi a livello di due regioni dell'ipotalamo in due gruppi di ratti maschi sacrificati ad età diverse. Tutti i ratti erano stati castrati il giorno in cui erano nati. Dopo 5 giorni dalla nascita un gruppo di ratti venne trattato con olio e l'altro con 500 μg di proprionato di testosterone. L'apoptosi è stata valutata con un metodo di marcatura dei gruppi terminali di desossi-uridintrifosfato, che permette di identificare la frammentazione del DNA prima che avvenga la morte delle cellule. (Modificata, da Davis e collaboratori, 1996.)
A. Livello di apoptosi in una parte del nucleo sessualmente dimorfico dell'area preottica (regione centrale del nucleo preottico mediale). Gli asterischi indicano le differenze statisticamente significative rispetto al gruppo di animali della stessa età trattati con olio.
B. Livello di apoptosi nell'area preottica laterale, che, come è noto, non è sessualmente dimorfica.

senti in entrambi i sessi alla nascita, ma scompaiono nelle femmine nella prima settimana di vita postnatale. I risultati di parecchie ricerche indicano con chiarezza che la muscolatura del pene viene conservata per azione del testosterone e non degli estrogeni e che la sopravvivenza dei motoneuroni del muscolo bulbo-cavernoso è promossa dall'elevato grado di differenziazione della muscolatura.

Le modificazioni della struttura cerebrale indotte dagli ormoni non si manifestano solo nel corso dello sviluppo

Gli ormoni delle gonadi generano modificazioni strutturali nel sistema nervoso centrale non solo durante lo sviluppo ma anche nell'età adulta. L'esempio più interessante di questo genere è forse la marcata variazione stagionale del comportamento di canto degli uccelli giovani di sesso maschile. Ad ogni nuova stagione di riproduzione, con l'inizio dell'attività dei testicoli, i dendriti si estendono e si formano nuove sinapsi. Nei ratti di sesso femminile, nel periodo dell'estro, che in questa specie ha una durata di quattro giorni, si verificano significative variazioni del numero di sinapsi nell'ippocampo (Figura 57.8). Anche nell'Uomo, viste le marcate modificazioni della struttura corporea, della personalità e della consapevolezza delle differenze sessuali che si verificano nella pubertà, è probabile che in questo periodo della vita si verifichino modificazioni strutturali del sistema nervoso centrale.

Alcune forme di comportamento sono controllate da differenze cerebrali specifiche legate al sesso

Qual è il significato funzionale delle differenze legate al sesso del sistema nervoso centrale? Le differenze sessuali nella struttura anatomica del sistema di controllo del canto degli uccelli svolgono una funzione ben evidente. Le femmine non cantano a meno che non vengano trattate durante lo sviluppo con ormoni delle gonadi, che inducono mascolinizzazione di particolari nuclei cerebrali. Anche le differenze sessuali nella struttura del sistema nervoso centrale della rana *Xenopus laevis* sono in rapporto con la vocalizzazione. Nel Topo del deserto l'area sessualmente dimorfica dell'area preottica dell'ipotalamo potrebbe essere in rapporto con la marcatura del territorio. Nel Ratto il nucleo periventricolare anteroventrale potrebbe prendere parte alla regolazione della secrezione ciclica di LHRH in quanto lesioni di quest'area alterano l'ovulazione.

Nel sistema nervoso centrale dell'Uomo sono state documentate parecchie differenze strutturali legate al sesso (Tabella 57.4), ma queste differenze ed il loro significato funzionale sono state analizzate in misura meno approfondita di quelle dei roditori. È stato dimostrato che nell'Uomo il nucleo sessualmente dimorfico dell'area preottica è significativamente più grande nei maschi che nelle femmine e contiene un numero di neuroni più elevato. Tuttavia, queste differenze compaiono solo dopo i cinque anni di età. Anche un altro nucleo, il terzo nucleo interstiziale dell'ipotalamo anteriore

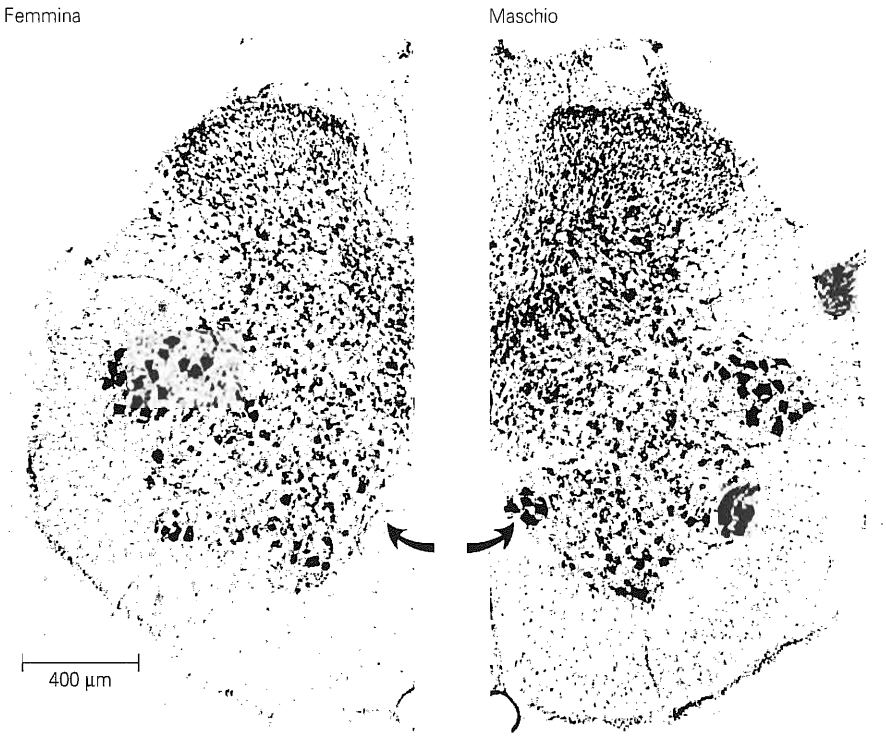


Figura 57.7 Importante differenza anatomica fra ratti maschi e femmine. Queste microfotografie del quinto segmento lombare del midollo spinale documentano che il nucleo spinale del muscolo bulbo-cavernoso (frecce) è praticamente assente nelle femmine. (Da Breedlove e Arnold, 1981.)

(INAH-3), è più grande negli uomini che nelle donne (Figura 57.9).

È stata dimostrata anche l'esistenza di alcune differenze legate al sesso nell'esecuzione di compiti cognitivi. Gli uomini eseguono meglio delle donne i compiti visuospaziali e le donne sono più portate degli uomini nei compiti verbali. Sebbene queste differenze siano statisticamente significative, i risultati di queste ricerche si basano sull'analisi dei dati ottenuti da numeri piuttosto elevati di soggetti e si osserva un notevole grado di sovrapposizione delle prestazioni dei soggetti appartenenti ai due sessi. Una differenza molto evidente legata al sesso si riscontra nella capacità di ragionamento matematico avanzato, nella quale i ragazzi sono numericamente superiori alle ragazze secondo un rapporto di 13:1. Inoltre, le funzioni cerebrali sono più lateralizzate negli uomini che nelle donne. Questo fatto è stato dimostrato per la prima volta in un'indagine clinica: dopo un ictus cerebrale che aveva interessato le aree corticali del linguaggio, le donne tendevano a recuperare i disturbi del linguaggio in misura maggiore degli uomini. Altre differenze sono state messe in evidenza da ricerche su pazienti affetti da patologie che alterano le normali relazioni fra sesso genetico ed identità psicosessuale. I soggetti geneticamente maschi affetti da sindrome da insensibilità agli androgeni (Tabella 57.1) sono femmine dal punto di vista psicosessuale. Queste "donne" quando raggiungono la pubertà sviluppano fenotipi femminili a causa dell'attività dei loro testicoli e dell'aromatizzazione del testosterone. La loro psicosessualità femminile è apparentemente in accordo con l'ipotesi che nel corso dello sviluppo la differenziazione sessuale è intrinsecamente femminile. Tuttavia, questa interpretazione è in contraddizione con l'ipotesi secondo la quale nel processo di differenziazione del sistema nervoso centrale gli estrogeni fungono da ormoni mascolinizzanti. È possibile che l'Uomo abbia un sistema protettivo, simile alla α-fetoproteina, che protegge il sistema nervoso centrale in via di sviluppo dall'esposizione agli estrogeni, oppure che, nell'Uomo, gli estrogeni non siano gli ormoni mascolinizzanti. Non sono state compiute ancora ricerche sulle attitudini cognitive e sulla struttura del sistema nervoso centrale di questi soggetti.

Tabella 57.4 Ipotetiche differenze di natura strutturale legate al sesso del sistema nervoso centrale dell'Uomo

Di dimensioni maggiori nell'uomo che nella donna
Regione centrale del nucleo proprio della stria terminale
Regione che si colora di scuro del nucleo proprio della stria terminale
Secondo nucleo interstiziale dell'ipotalamo anteriore
Terzo nucleo interstiziale dell'ipotalamo anteriore
Nucleo sessualmente dimorfico dell'area preottica
Nucleo di Onuf del midollo spinale
Di dimensioni maggiori nella donna che nell'uomo
Commessura anteriore (area mediosagittale)
Corpo calloso (area mediosagittale)
Istmo del corpo calloso (confronto soltanto con quello di uomini completamente destrimani)
Massa intermedia (incidenza ed area della superficie mediosagittale)
Maggiore asimmetria nell'uomo
Planum temporale
Differenze di forma
Splenio del corpo calloso (più bulboso nelle donne)
Nucleo sovrachiasmatico (allungato nelle donne, più sferico negli uomini)

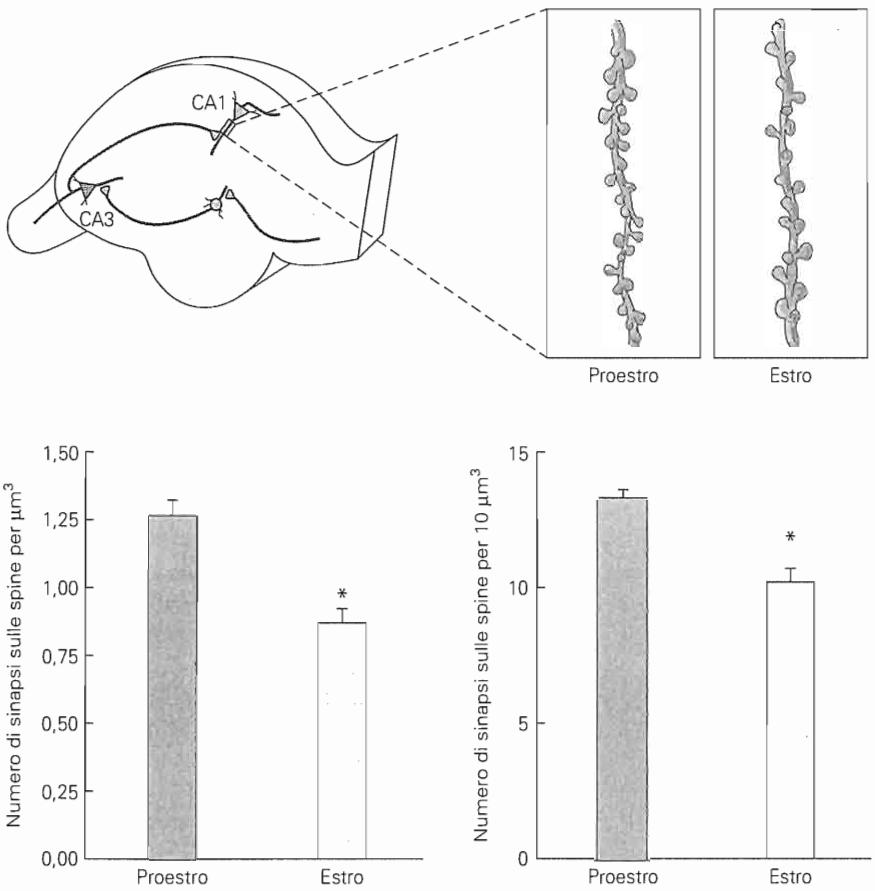


Figura 57.8 La densità delle sinapsi che si formano sulle spine dendritiche a livello dello striato radiato (regione CA1 dell'ippocampo) è diversa a seconda dello stadio del ciclo dell'estro. L'asterisco indica le differenze statisticamente significative. (Modificata, da Woolley e McEwen, 1992.)

Un gruppo interessante di pazienti è quello costituito da soggetti cromosomicamente maschi (XY) affetti da carenza di 5-α-reduttasi (Tabella 57.1). Quando manca questo enzima, il testosterone non viene convertito in diidrotestosterone e i genitali esterni non si mascolinizzano: al contrario l'uretra si apre formando un seno urogenitale simile ad una vagina. Un esame superficiale dell'aspetto dei genitali esterni induce a considerare questi soggetti di sesso femminile, ma un esame più accurato dei genitali porta a concludere che non si tratta di femmine normali. Uno dei trattamenti più comuni è la castrazione; in questo caso si continua ad indicare questi individui come femmine (non fertili).

Quando gli individui portatori di questo deficit enzimatico raggiungono la pubertà, i testicoli discendono, il clitoride si espande e l'aspetto tende a divenire maschile. In un gruppo di 18 individui della Repubblica Dominicana che, come risultava dai resoconti, erano cresciuti senza esitazioni come ragazze, è stato osservato che 17 "cambiarono" la loro identità psicosessuale da donne ad uomini e ciò suggerisce che anche nell'Uomo l'azione degli ormoni nelle prime fasi dello sviluppo, e forse anche nella pubertà, può vincere gli effetti psicologici del fatto di essere stati cresciuti come femmine. Questa interpretazione è in accordo con l'ipotesi che la differenziazione sessuale del sistema nervoso centrale dipenda dagli ormoni.

La storia clinica di questi individui è stata fonte di controversie. Essi venivano presi continuamente in giro e molti studiosi hanno avuto seri dubbi che fossero stati allevati senza ambiguità come ragazze, una conclusione, questa, che è stata tratta in base ad un'analisi retrospettiva di ricerche che si sono protratte per decenni. Inoltre, nella Repubblica Dominicana è socialmente vantaggioso essere maschi ed adottare un'identità psicosessuale maschile costituisce un modo per adattarsi alla mascolinizzazione del proprio corpo. In altre parti del mondo i pazienti sono più inclini ad accettare la castrazione e a continuare ad essere femmine dal punto di vista psicosessuale. Forse ciò che questa sindrome ci insegna è che le reazioni umane variano da individuo ad individuo e che gli ormoni, le esperienze personali, l'aspetto corporeo e probabilmente l'atteggiamento dei medici sono tutti fattori che contribuiscono a queste reazioni. Anche in questo caso, non è stata compiuta alcuna ricerca sulle capacità cognitive o sulla struttura cerebrale di pazienti affetti da carenza della 5-α-reduttasi che avevano o non avevano adottato un'identità psicosessuale maschile.

Nella iperplasia congenita del surrene uno o più difetti enzimatici interferiscono con la produzione di ormoni corticosurrenalici (per es., il cortisolo) e di conseguenza i pazienti di questa sindrome sono esposti a livelli eccessivi di androgeni. L'aumento compensativo della secrezione del surrene provoca la liberazione di steroidi surrenalici dotati di attività androgena a livelli sufficienti da produrre mascolinizzazione dei genitali. Quando questa condizione patologica viene diagnosticata, eventualmente anche alla nascita in ospedale, la sintomatologia può essere contrastata mediante la somministrazione degli ormoni surrenalici mancanti. Questi individui, che sono stati esposti ad un eccesso di androge-

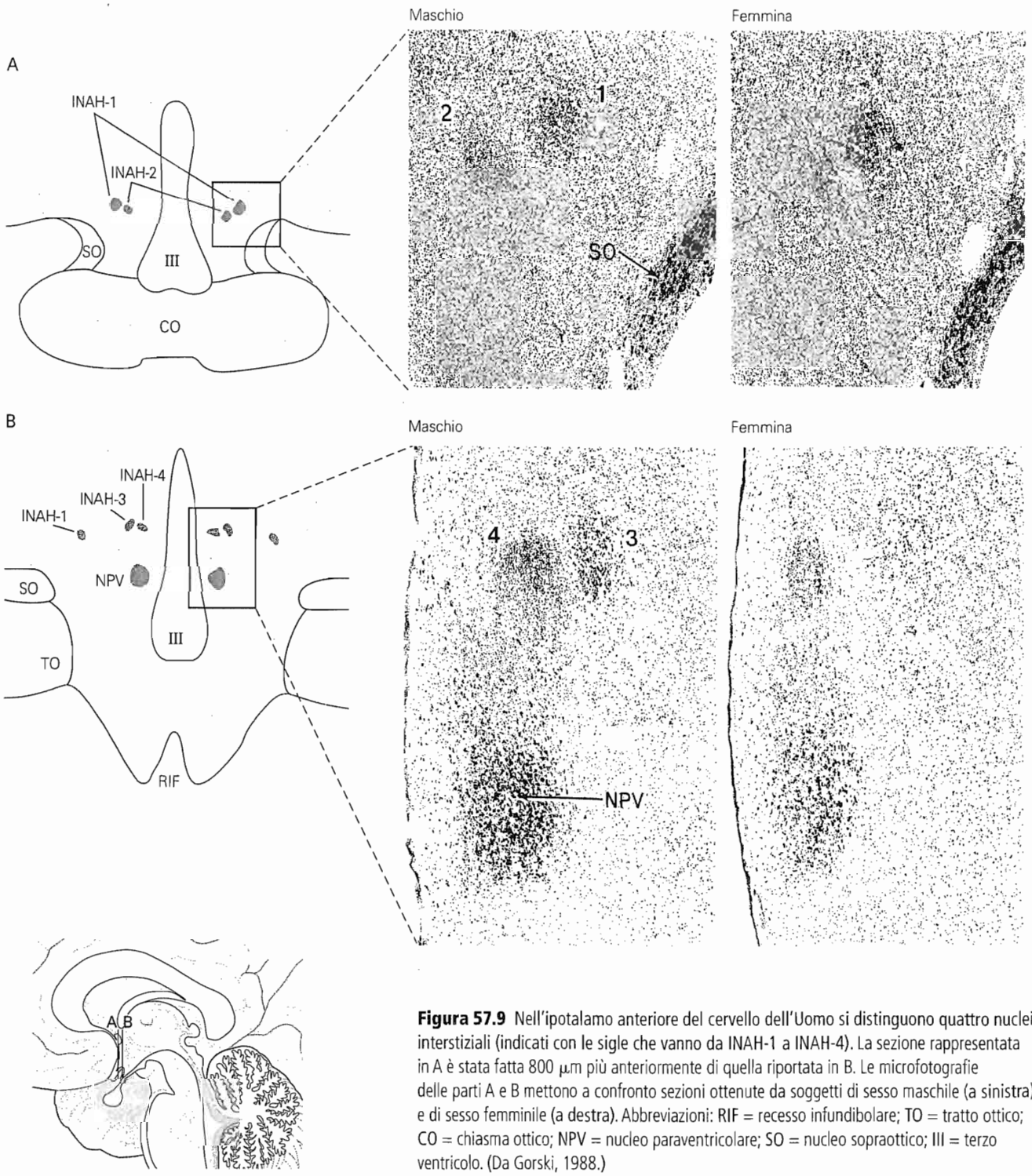


Figura 57.9 Nell'ipotalamo anteriore del cervello dell'Uomo si distinguono quattro nuclei interstiziali (indicati con le sigle che vanno da INAH-1 a INAH-4). La sezione rappresentata in A è stata fatta 800 μm più anteriormente di quella riportata in B. Le microfotografie delle parti A e B mettono a confronto sezioni ottenute da soggetti di sesso maschile (a sinistra) e di sesso femminile (a destra). Abbreviazioni: RIF = recesso infundibolare; TO = tratto ottico; CO = chiasma ottico; NPV = nucleo paraventricolare; SO = nucleo sopraottico; III = terzo ventricolo. (Da Gorski, 1988.)

ni prima della nascita, debbono essere trattati con cortisolo per tutta la vita e questa condizione potrebbe avere conseguenze di tipo psicologico sul loro comportamento. Queste ragazze sono spesso dei "maschiacci" e giocano più frequentemente con i giocattoli preferiti comunemente dai ragazzi. Quando diventano adulte, fra queste donne si osserva una maggiore incidenza del comportamento di tipo lesbico.

Fino ad ora, lo studio di queste condizioni patologiche non ha fornito con chiarezza alcun supporto a favore di un ruolo degli ormoni nella differenziazione sessuale del sistema nervoso centrale dell'uomo.

Ipotetiche basi genetiche ed anatomiche dell'omosessualità

Una delle caratteristiche più sessualmente dimorfiche del comportamento dell'Uomo è proprio la sessualità. È la differenziazione sessuale del sistema nervoso centrale responsabile di questa fondamentale differenza nel comportamento dell'Uomo?

Ancora una volta, lo studio di un problema come questo è difficile, ma è forse possibile fare progressi in questa direzione studiando individui che presentano comportamenti atipici.

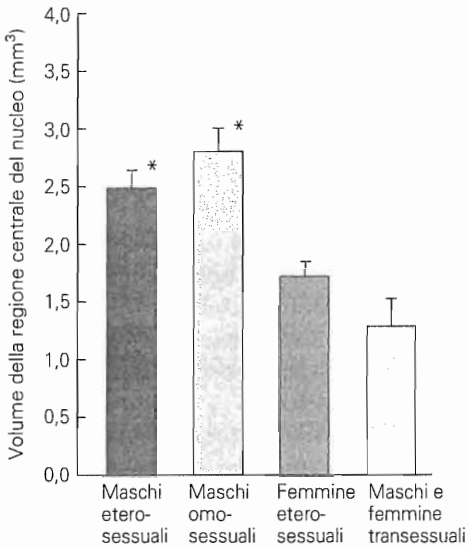


Figura 57.10 Volume della regione centrale del nucleo proprio della stria terminale (BSTc) in quattro gruppi sessualmente diversi: uomini presumibilmente eterosessuali ed omosessuali, donne presumibilmente eterosessuali e 6 transessuali maschi operati per diventare femmine. Il volume del nucleo è stato valutato in base alla densità delle terminazioni afferenti contenenti peptide intestinale vasoattivo, che, a sua volta, è stato valutato mediante una tecnica immunoistochimica. (Basata sui dati di Zhou e collaboratori, 1995.)
*Significativamente maggiore rispetto alle femmine o ai transessuali.

Uno di questi comportamenti è il transessualismo. Il transessuale è un individuo di un dato sesso genetico e fenotipico che psicologicamente si considera dell'altro sesso e che sceglie di sottoporsi ad un intervento chirurgico per cambiare sesso. Dick Swaab e collaboratori hanno studiato la regione centrale del nucleo proprio della stria terminale, che all'esame autoptico è risultata di maggiori dimensioni negli uomini che nelle donne. Il volume di questa regione non cambia in funzione dell'orientamento sessuale degli uomini, ma nei transessuali che, a seguito di un intervento chirurgico, da uomini sono diventati donne, il suo volume si riduce e diviene uguale a quello delle donne (Figura 57.10). Sebbene queste osservazioni vadano incontro alle stesse difficoltà interpretative di quelle che si basano sull'esame autoptico del cervello dell'Uomo, esse fanno intravedere la possibilità che il transessualismo possa derivare da disturbi della differenziazione del sistema nervoso centrale.

Numerose indagini si sono indirizzate recentemente allo studio dei correlati nervosi dell'omosessualità. Gli uomini e le donne omosessuali considerano se stessi rispettivamente maschi o femmine. Perciò, a differenza del transessualismo, non vi è alcuna discordanza fra "sesso cerebrale" e sesso fenotipico. Tuttavia, il processo di differenziazione sessuale del sistema nervoso centrale non è necessariamente del tipo tutto-o-nulla. Infatti, esso è costituito da numerosi processi fra di loro indipendenti, quali la mascolinizzazione o la femminilizzazione, ciascuno dei quali presenta caratteristiche temporali, dipendenze da ormoni e coinvolgimento di strutture anatomiche differenti. È plausibile ipotizzare che una variazione della produzione di certi ormoni o della loro risposta possa alterare la differenziazione di una parte del sistema nervoso centrale senza modificare quella di altre ed in questo modo possa contribuire all'orientamento omosessuale.

Sono state identificate finora tre differenze strutturali fra i cervelli di uomini omosessuali e quelli di uomini manifestamente eterosessuali. È stato osservato che il nucleo sovrachiasmatico è di maggiori dimensioni e contiene più neuroni negli uomini omosessuali di quello di un gruppo di controlli eterosessuali. Il nucleo ipotalamico INAH-3, il cui volume è maggiore negli uomini che nelle donne, è di maggiori dimensioni nei maschi eterosessuali che negli omosessuali. Infine, la sezione trasversa a livello mediosagittale della commessura anteriore, che è maggiore nelle donne che negli uomini, è risultata essere ancora maggiore in un gruppo di uomini omosessuali. Tuttavia, nella distribuzione dei parametri relativi a queste tre caratteristiche vi è una considerevole sovrapposizione fra i gruppi messi a confronto e, perciò, questi dati richiedono ulteriori conferme.

Sebbene rimanga plausibile che alterazioni della differenziazione sessuale del sistema nervoso centrale dipendenti da ormoni possano contribuire allo sviluppo dell'omosessualità, esistono prove sperimentali che suggeriscono che possono essere implicati anche fattori genetici. Il grado di concordanza fra gemelli, cioè la presenza di omosessualità in entrambi i gemelli, è molto più elevato nei gemelli identici che fra quelli non identici ed è ancora minore nei figli adottivi di individui omosessuali (Tabella 57.5).

Mediante analisi della genealogia, Dean Hamer e collaboratori hanno trovato un'incidenza insolitamente elevata di omosessualità solo fra gli zii materni ed i cugini maschi di uomini omosessuali. Quest'osservazione ha spinto Hamer ad eseguire un'analisi di associazione genetica del cromosoma X in 40 coppie di fratelli omosessuali. Di queste 40 coppie, 33 avevano ereditato gli stessi marcatori cromosomici di una regione di un'estremità del cromosoma X denominata Xq28. Perciò è possibile che all'in-

Tabella 57.5 Concordanza per l'omosessualità nei gemelli

	Maschi[1]	Femmine[2]
Gemelli monozigoti	(29/56) 52%	(34/71) 48%
Gemelli dizigoti	(12/54) 22%	(6/37) 16%
Fratelli adottati dello stesso sesso	(6/57) 11%	(2/35) 6%
	Maschi[3]	**Femmine[3]**
Gemelli monozigoti	(22/34) 65%	(3/4) 75%
Gemelli dizigoti		
Maschi/maschi	(4/14) 29%	
Maschi/femmine	(3/9) 33%	

1. Bailey e Pillard, 1991.
2. Bailey e collaboratori, 1993.
3. Whitman, Diamond e Martin, 1993.

terno della regione Xq28 vi siano uno o più geni che predispongono all'omosessualità un individuo maschio.

Per molti anni il dibattito sulle cause dell'omosessualità si è svolto contrapponendo la natura all'educazione: si è discusso cioè se l'omosessualità fosse determinata da una libera scelta dovuta alle esperienze personali o da fattori biologici quali gli ormoni o i geni. È probabile che *entrambi* questi meccanismi siano coinvolti. È improbabile che un tratto comportamentale complesso come l'orientamento sessuale sia governato da un unico gene, da un'unica alterazione della struttura cerebrale indotta da ormoni o da un'unica esperienza fatta nel corso della vita. L'etiologia dell'omosessualità, e dell'eterosessualità, dev'essere multifattoriale. Resta però da appurare se la differenziazione sessuale del sistema nervoso centrale sia uno di questi fattori.

Una visione d'insieme

In molti animali da laboratorio il sistema nervoso centrale è intrinsecamente femminile, anche se è necessaria un'esposizione minima agli estrogeni perché il sistema nervoso centrale delle femmine si sviluppi in modo del tutto normale. Tuttavia, è del tutto chiaro che, perché il sistema nervoso centrale dei mammiferi acquisisca le caratteristiche funzionali e strutturali tipiche del maschio, esso *deve* essere esposto agli ormoni del testicolo e, in molte specie, specificatamente ad estrogeni derivati dall'aromatizzazione del testosterone.

Tuttavia, gli effetti morfologici degli steroidi delle gonadi non si manifestano solo nel corso dello sviluppo (che è il periodo in cui compaiono i classici effetti organizzativi degli steroidi delle gonadi). L'attività delle gonadi può indurre modificazioni stagionali di natura neuroanatomica ed anche di andamento più rapido, come avviene nel caso del ciclo estrale della femmina di Ratto, che dura appena quattro giorni. È probabile che anche nella pubertà si verifichino marcate modificazioni della struttura del sistema nervoso centrale, sia transitorie che permanenti. L'influenza degli ormoni sul sistema nervoso centrale è perciò *dinamica*.

Le ricerche condotte sugli animali da esperimento suggeriscono con forza che anche il sistema nervoso centrale dell'Uomo vada incontro durante lo sviluppo a differenziazione sessuale indotta dagli ormoni. Anche se attualmente le differenze legate al sesso che si osservano nelle funzioni cognitive dell'Uomo appaiono non correlate con la funzione riproduttiva, è plausibile ritenere che i biologi dell'evoluzione un giorno riusciranno a spiegare gli effetti piuttosto diffusi degli ormoni dei testicoli sullo sviluppo del sistema nervoso centrale mediante una teoria coerente in grado di fornire una spiegazione circa il ruolo che gli ormoni hanno nello sviluppo sia delle funzioni cognitive che della funzione riproduttiva.

Roger A. Gorski

LETTURE SCELTE

Byne W, Parsons B. 1993. Human sexual orientation. The biologic theories reappraised. Arch Gen Psychiatry 50:228–239.

De Vries GJ. 1990. Sex differences in neurotransmitter systems. J Neuroendocrinol 2:1–13.

De Vries GJ, De Bruin JPC, Uylings HBM, Corner MA (eds). 1984. Sex differences in the brain. Prog Brain Res 61:1–516.

Dörner G, Poppe I, Stahl F, Kolzsch J, Uebelhack R. 1991. Gene and environment-dependent neuroendocrine etiogenesis of homosexuality and transsexualism. Exp Clin Endocrinol 98:141–150.

Gorski RA. 1996. Gonadal hormones and the organization of brain structure and function. In: D Magnusson (ed). *Lifespan Development of Individuals: Behavioral, Neurobiological, and Psychosocial Perspectives*, pp. 315–340. New York: Cambridge Univ. Press.

Goy RW, McEwen BS. 1980. *Sexual Differentiation of the Brain*. Cambridge, MA: MIT Press.

Guillamón A, Segovia S. 1996. Sexual dimorphisms in the CNS and the role of steroids. In: TW Stone (ed). *CNS Neurotransmitters and Neuromodulators: Neuroactive Steroids*, pp. 127–152. Boca Raton, FL: CRC Press.

Hines M. 1993. Hormonal and neural correlates of sex-typed behavioral development in human beings. In: M. Havg (ed). *The Development of Sex Differences and Similarities in Behavior*, pp. 131–149. Netherlands: Kluwer.

Kelly DB. 1988. Sexually dimorphic behaviors. Annu Rev Neurosci 11:225–251.

Kawata M. 1995. Roles of steroid hormones and their receptors in structural organization in the nervous system. Neuroscience Res 24:1–46.

Kimura D. 1996. Sex, sexual orientation and sex hormones influence human cognitive function. Curr Opin Neurobiol 6:259–263.

Matsumoto A, Arai Y, Urano A, Hyodo S. 1995. Molecular basis of neuronal plasticity to gonadal steoids. Funct Neurol 10:59–76.

McCormick CM, Witelson SF, Kingstone E. 1990. Left-handedness in homosexual men and women: neuroendocrine implications. Psychoneuroendocrinology 15:69–76.

Nass R, Baker S. 1991. Androgen effects on cognition: congenital adrenal hyperplasia. Psychoneuroendocrinology 16:189–201.

Reinisch JM, Sanders SA. 1992. Prenatal hormonal contributions to sex differences in human cognitive and personality development. In: AA Gerall, H Moltz, IL Ward (eds). *Handbook of Behavioral Neurobiology*. Vol. 11, *Sexual Differentiation*, pp. 221–243. New York: Plenum.

BIBLIOGRAFIA

Allen LS, Gorski RA. 1992. Sexual orientation and the size of the anterior commissure in the human brain. Proc Natl Acad Sci U S A 89:7199–7202.

Allen LS, Hines M, Shryne JE, Gorski RA. 1989. Two sexually dimorphic cell groups in the human brain. J Neurosci 9:497–506.

Allen LS, Richey MF, Chai YM, Gorski RA. 1991. Sex differences in the corpus callosum of the living human being.

J Neurosci 11:933–942.
Arendash GW, Gorski RA. 1982. Enhancement of sexual behavior in female rats by neonatal transplantation of brain tissue from males. Science 217:1276–1278.
Bailey JM, Pillard RC. 1991. A genetic study of male sexual orientation. Arch Gen Psych 48:1089–1096.
Bailey JM, Pillard RC, Neale MC, Agyei Y. 1993. Heritable factors influence sexual orientation in women. Arch Gen Psych 50:217–223.
Barraclough CA, Gorski RA. 1961. Evidence that the hypothalamus is responsible for androgen-induced sterility in the female rat. Endocrinology 68:68–79.
Benbow CP, Benbow RM. 1984. Biological correlates of high mathematical reasoning ability. Prog Brain Res 61:468–490.
Berenbaum SA, Hines M. 1992. Early androgens are related to childhood sex-typed toy preferences. Psychol Sci 3:203–206.
Breedlove SM, Arnold AP. 1981. Sexually dimorphic motor nucleus in the rat lumbar spinal cord: response to adult hormone manipulation, absence in androgen-insensitive rats. Brain Res 225:297–307.
Davis EC, Popper P, Gorski RA. 1996. The role of apoptosis in sexual differentiation of the rat sexually dimorphic nucleus of the preoptic area. Brain Res 734:10–18.
Davis EC, Shryne JE, Gorski RA. 1996. Structural sexual dimorphisms in the anteroventral periventricular nucleus of the rat hypothalamus are sensitive to gonadal steroids, but develop peripubertally. Neuroendocrinology 63: 142–148.
de Lacoste-Utamsing C, Holloway RL. 1982. Sexual dimorphism in human corpus callosum. Science 216:1431–1432.
DeVoogd TJ. 1991. Endocrine modulation of the development and adult function of the avian song system. Psychoneuroendocrinology 16:41–66.
Diamond MC. 1991. Hormonal effects on the development of cerebral lateralization. Psychoneuroendocrinology 16:121–129.
Dodson RE, Gorski RA. 1993. Testosterone propionate administration prevents the loss of neurons within the central part of the medial preoptic nucleus. J Neurobiol 24:80–88.
Döhler KD, Coquelin A, Davis F, Hines M, Shryne JE, Gorski RA. 1984. Pre- and postnatal influence of testosterone propionate and diethylstilbestrol on differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in male and female rats. Brain Res 302:291–295.
Goldstein LA, Sengelaub DR. 1994. Differential effects of dihydrotestosterone and estrogen on the development of motoneuron morphology in a sexually dimorphic rat spinal nucleus. J Neurobiol 25:878–892.
Gorski RA. 1987. Sex differences in the rodent brain: their nature and origin. In: JM Reinisch, LA Rosenblum, SA Sanders (eds). *Masculinity/Feminity: Basic Perspectives*, pp. 37–67. New York: Oxford Univ. Press.
Gorski RA. 1988. Hormone-induced sex differences in hypothalamic structure. Bulletin of the Tokyo Metropolitan Institute of Neuroscience 16(Suppl 3):67–90.
Gorski RA, Harlan RE, Jacobsen CD, Shryne JE, Southam AM. 1980. Evidence for the existence of a sexually dimorphic nucleus in the preoptic area of the rat. J Comp Neurol 193(2):529–539.
Gorski RA, Wagner JW. 1965. Gonadal activity and sexual differentiation of the hypothalamus. Endocrinology 77:226–239.
Gubbay J, Collignon J, Koopman P, Capel B, Economou A, Munsterberg A, Vivian N, Goodfellow P, Lovell-Badge R. 1990. A gene mapping to the sex-determining region of the mouse Y chromosome is a member of a novel family of embryonically expressed genes. Nature 346:245–250.
Hamer DH, Hu S, Magnuson VL, Hu N, Pattatucci AML. 1993. A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. Science 261:321–327.
Harris GW. 1964. Sex hormones, brain development and brain function. Endocrinology 75:627–648.
Hines M, Chiu L, McAdams LA, Bentler PM, Lipcamon J. 1992. Cognition and the corpus callosum: verbal fluency, visuospatial ability, and language lateralization related to midsagittal surface areas of callosal subregions. Behav Neurosci 106(1):3–14.
Imperato-McGinley J, Peterson RE, Gautier T, Sturla E. 1979. Androgens and the evolution of male-gender identity among male pseudohermaphrodites with 5-alpha-reductase deficiency. N Engl J Med 300:1233–1237.
Juraska JM. 1993. Sex differences in the rat cerebral cortex. In: M Haug (ed). *Development of Sex Differences and Similarities in Behavior*, pp. 377–388. Netherlands: Kluwer Academic.
LeVay S. 1991. A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. Science 253:1034–1037.
McPhaul MJ, Marcelli M, Tilley WD, Griffin JE, Wilson JD. 1991. Androgen resistance by mutations in the androgen receptor gene. FASEB J 5:2910–2915.
Money J, Schwartz M, Lewis VG. 1984. Adult erotosexual status and fetal hormonal masculinization and demasculinization: 46, XX congenital virilizing adrenal hyperplasia and 46, XY androgen-insensitivity syndrome compared. Psychoneuroendocrinology 9:405–414.
Nass R, Baker S. 1991. Androgen effects on cognition: congenital adrenal hyperplasia. Psychoneuroendocrinology 16:189–201.
Nottebohm F. 1981. A brain for all seasons: cyclical anatomical changes in song control nuclei of the canary brain. Science 214:1368–1370.
Nottebohm F, Arnold AP. 1976. Sexual dimorphism in vocal control areas of the songbird brain. Science 194:211–213.
Pfeiffer CA. 1936. Sexual differences of the hypophyses and their determination by the gonads. Am J Anat 58:195–226.
Phoenix CH, Goy RW, Gerall AA, Young WC. 1959. Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. Endocrinology 65:369–382.
Raisman G, Field PM. 1973. Sexual dimorphism in the neuropil of the preoptic area of the rat and its dependence on neonatal androgen. Brain Res 54:1–29.
Reinisch JM, Ziemba-Davis M, Sanders SA. 1991. Hormonal contributions to sexually dimorphic behavioral development in humans. Psychoneuroendocrinology 16:213–278.
Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Constable RT, Skuklarski P, Fulbright RK, Bronen RA, Fletcher JM, Shankweller DP, Katz L, Gore JC. 1995. Sex differences in the functional organization of the brain for language. Nature 373:607–609.
Swaab DF, Fliers E. 1985. A sexually dimorphic nucleus in

the human brain. Science 228:1112–1115.
Swaab DF, Gooren LJG, Hofman MA. 1992. The human hypothalamus in relation to gender and sexual orientation. Prog Brain Res 93:205–219.
Swaab DF, Hofman MA. 1990. An enlarged suprachiasmatic nucleus in homosexual men. Brain Res 537:141–148.
Terasawa E, Davis GA. 1983. The LHRH neuronal system in female rats: relation to the medial preoptic nucleus. Endocrinol Jpn 30:405–417.
Toran-Allerand CD. 1976. Sex steroids and the development of the newborn mouse hypothalamus and preoptic area in vitro: implications for sexual differentiation. Brain Res 106:407–412.
Toran-Allerand CD. 1984. On the genesis of sexual differentiation of the central nervous system: morphogenetic consequences of steroidal exposure and possible role of α-fetoprotein. Prog Brain Res 61:63–98.
Whitman FL, Diamond M, Martin J. 1993. Homosexual orientation in twins: a report on 61 pairs and three triplet sets. Arch Sex Behav 22:187–206.
Williams CL, Meck WH. 1991. The organizational effects of gonadal steroids on sexually dimorphic spatial ability. Psychoneuroendocrinology 16:155–176.
Witelson SF. 1991. Neural sexual mosaicism: sexual differentiation of the human-temporo-parietal region for functional asymmetry. Psychoneuroendocrinology 16: 131–153.
Woolley CS, McEwen BS. 1992. Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. J Neurosci 12:2549–2554.
Zhou J, Hofman MA, Gooren LJG, Swaab DR. 1995. A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. Nature 378:68–70.

58 Invecchiamento cerebrale e demenza di tipo Alzheimer

- **Sono state avanzate molte ipotesi circa i processi molecolari che determinano l'invecchiamento cerebrale**
- **L'invecchiamento si accompagna a modificazioni funzionali e strutturali del cervello**
- **Esistono numerosi tipi di demenza senile**
- **Il morbo di Alzheimer è caratterizzato da numerose alterazioni strutturali del tessuto cerebrale**
  - Nel morbo di Alzheimer si osservano diverse alterazioni del citoscheletro dei neuroni
  - La presenza di depositi di sostanza amiloide è uno dei segni caratteristici del morbo di Alzheimer
- **Sono stati identificati diversi fattori genetici di rischio per il morbo di Alzheimer**
  - Alcune mutazioni accentuano il rischio di una comparsa precoce del morbo di Alzheimer
  - Alcuni alleli genici accentuano il rischio di una comparsa tardiva del morbo di Alzheimer
- **Esistono modelli animali che permettono di approfondire le nostre conoscenze dei meccanismi molecolari che provocano questa malattia**
- **Il trattamento del morbo di Alzheimer è oggi puramente sintomatico**
- **Una visione d'insieme**

Sebbene la massima età raggiungibile dall'Uomo non sia cresciuta nei periodi storici a noi vicini, l'aspettativa media di vita è invece aumentata notevolmente, in particolare dall'inizio del '900. Negli Stati Uniti nel 1900 l'aspettativa media di vita si aggirava sui cinquant'anni; essa è attualmente di 73 anni per gli uomini e di 78 per le donne (Figura 58.1). Tale aumento dipende in gran parte dalla diminuzione della mortalità infantile, dall'introduzione dei vaccini e degli antibiotici, dai miglioramenti dei servizi sanitari e dai progressi nella prevenzione e nel trattamento delle malattie cardiache e degli ictus vascolari. A tale aumento, tuttavia, è andata accompagnandosi una nuova forma epidemica, tipica del soggetto anziano; nei vecchi, in sostanza, è cresciuto a dismisura il rischio di andare incontro a una *demenza*, vale a dire a una sindrome caratterizzata dalla perdita della memoria e delle capacità cognitive.

L'allungamento dell'arco della vita ha ben poco valore se non viene preservata anche la qualità della vita. Uno degli scopi principali delle ricerche condotte sull'anziano non è soltanto quello di allungare la vita, ma soprattutto quello, ugualmente importante, di migliorarne appunto la qualità. In questo capitolo passeremo in rassegna le alterazioni delle capacità cognitive, della struttura e del biochimismo cerebrale che si manifestano nei soggetti di età avanzata e prenderemo particolarmente in considerazione il morbo di Alzheimer, che è la causa più comune della perdita grave della memoria e del deterioramento delle facoltà intellettuali nei soggetti anziani.

Sono state avanzate molte ipotesi circa i processi molecolari che determinano l'invecchiamento cerebrale

Diversi tipi di prove sperimentali tendono a suggerire che alcune caratteristiche senili dipendano dall'alterazione delle macromolecole (DNA, RNA e proteine) da cui prende origine l'informazione genetica. Secondo alcuni, le mutazioni e le alterazioni cromosomiche tendono ad accumularsi con l'età. Secondo un'altra ipotesi, gli errori che si producono nel corso dei processi di duplicazione del DNA aumentano con l'età per via di alterazioni casuali che si verificano nel tempo (per uso e logoramento, per effetto di radiazioni, ecc.); quando il numero degli errori genetici che si sono accumulati diviene sufficientemente grande, si formano tipi anomali di mRNA e di proteine che portano alla senescenza. Un'altra ipotesi, ancora, sostiene che esiste un programma genetico specifico per la senescenza ovvero che la senescenza costituisce una parte del programma generale dello sviluppo.

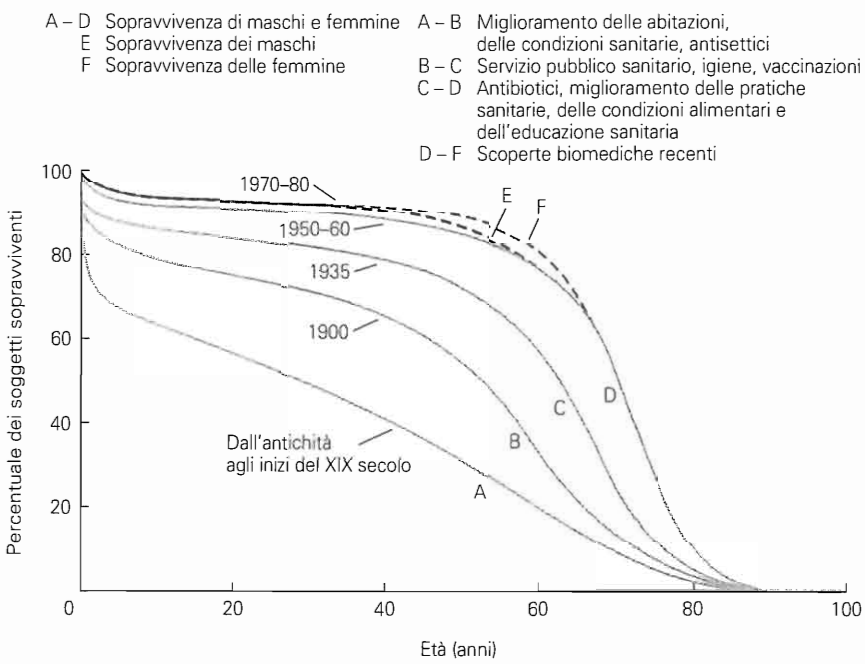


Figura 58.1 Andamento della longevità umana dall'antichità ai giorni nostri che mette in evidenza i cambiamenti rapidi che si sono manifestati nel corso degli ultimi 150 anni. Sopra il grafico vengono indicati i fattori più importanti di questa evoluzione. Per gli uomini di 50 anni o più l'aspettativa di vita è cambiata assai poco dal 1950. La longevità della donna, al contrario, è cambiata in modo significativo in questo stesso periodo, in gran parte per via dei progressi nella terapia dei tumori maligni dell'apparato riproduttivo. (Modificata, da Strehler, 1975.)

Una variante particolarmente significativa di queste ipotesi è quella basata sulle ricerche di Leonard Hayflick, che ogni cellula possa suddividersi soltanto un numero limitato di volte. Hayflick osservò che i fibroblasti normali dell'Uomo, fatti crescere in coltura, si moltiplicano regolarmente finché arrivano a ricoprire completamente la superficie del recipiente di coltura. Se, a questo punto, le cellule vengono trasferite in un altro mezzo di coltura, si dividono ancora finché non ricoprono di nuovo tutta la superficie del recipiente. Il numero totale dei processi di divisione, tuttavia, è limitato: nel corso di un periodo di 7-9 mesi, i fibroblasti umani normali, in coltura, si suddividono all'incirca solo 50 volte. Arrivati approssimativamente al trentacinquesimo passaggio la loro capacità di dividersi tende a ridursi e, alla fine, essi smettono di suddividersi e muoiono. Il numero delle duplicazioni cellulari è grossolanamente correlato con l'età del donatore: i fibroblasti provenienti dai soggetti più anziani si moltiplicano un numero di volte significativamente minore di quelli prelevati da embrioni.

Il numero dei passaggi possibili è anche correlato con la longevità della specie dalla quale derivano i fibroblasti in esame. I fibroblasti di embrioni di Topo (la cui aspettativa di vita è di circa tre anni) si suddividono circa 15 volte prima di morire; le cellule appartenenti alla testuggine delle Galapagos (che ha un arco di vita di 175 anni) si dividono circa 90 volte. Inoltre, se si rimpiazza il nucleo di un fibroblasta vecchio con quello di un fibroblasta più giovane, la capacità di suddividersi della cellula ibrida neoformata dipende dall'età del nucleo e non da quella del citoplasma. Pertanto, l'orologio biologico delle cellule sembra essere localizzato nel nucleo.

In un sistema modello di *Saccharomyces cerevisiae*, Leonard Guarente e collaboratori hanno potuto stabilire l'esistenza di un forte nesso di causalità fra instabilità genomica ed età. In queste cellule la divisione cellulare è un processo asimmetrico e dà origine a una cellula figlia piccola e una cellula madre grande. Nel fenotipo della cellula madre l'invecchiamento appare evidente anche prima della senescenza e si riflette in un numero limitato di divisioni cellulari. Ad un certo punto della vita della cellula madre, dalle 100-200 copie di rDNA disposto a tandem presenti nel cromosoma XII si forma, per ricombinazione omologa, una copia circolare di DNA ribosomale (rDNA). Nel corso dei successivi cicli di suddivisione cellulare questo rDNA extracromosomico si replica e si segrega nella cellula madre. Le cellule madri accumulano, in tal modo, rDNA circolare mentre le cellule figlie ne sono prive. Quando queste forme circolari si sono accumulate fino a raggiungere il centinaio, esse accorciano il ciclo vitale della cellula e determinano la frammentazione del nucleolo, che è il sito dove viene trascritto l'rDNA e vengono costruiti i ribosomi. Non è noto in che modo si produca tale frammentazione, ma essa potrebbe dipendere dalla saturazione di composti necessari per la trascrizione e la replicazione del DNA.

Nella sindrome di Werner, che è una sindrome caratterizzata da invecchiamento precoce, si osserva una mutazione con perdita della funzione di un gene che codifica una elicasi del DNA. Nei lieviti, questa elicasi sopprime la ricombinazione di piccole molecole di rDNA e determina un progressivo accumulo di piccole molecole extracromosomiche di rDNA circolare, che accorciano la durata della vita della cellula.

L'invecchiamento si accompagna a modificazioni funzionali e strutturali del cervello

Le qualità intellettuali di molte persone anziane restano inalterate ed alcuni personaggi sono stati in grado di esprimersi al più alto livello anche assai tardi nella vita;

ne sono esempi preclari Sofocle, Tiziano, Verdi, Eleanor Roosevelt, Picasso, Rebecca West e Richard Strauss. Tiziano continuò a dipingere capolavori molto al di là degli ottant'anni e si dice che Sofocle abbia scritto *Edipo a Colono* quando aveva 92 anni.

Tuttavia, molte persone anziane presentano lievi difetti della memoria e delle altre facoltà cognitive, ed in alcune di loro si manifestano sintomi di demenza. È pertanto difficile decidere, dopo un solo esame clinico, se un individuo che presenta lievi difficoltà di memoria legate all'età si manterrà stabile in questo stato o se i suoi sintomi si aggraveranno fino a configurare una grave sindrome demenziale. Il metodo più sicuro per analizzare le alterazioni intellettuali legate all'età è quello di misurare ripetutamente, nello stesso paziente, le facoltà cognitive e le prestazioni legate alla memoria durante un lungo periodo di tempo.

Nello studio longitudinale sull'invecchiamento fatto a Baltimora dal *National Institute of Aging* sono stati seguiti per quasi quarant'anni più di 2000 pazienti, con ripetuti esami medici, neurologici e neuropsicologici. I risultati inducono a ritenere che le alterazioni delle facoltà cognitive in relazione all'età, come la rapidità dell'apprendimento e della risoluzione di problemi, sono spesso lievi e si presentano in epoche assai tardive. In alcuni soggetti la facoltà di assimilare larghe quantità di nuove informazioni tende a ridursi. Anche le prestazioni visuo-spaziali, come la ricostruzione di disegni a partire dai singoli frammenti o la capacità di disegnare figure in tre dimensioni, sono spesso ridotte nei soggetti più anziani. La facilità di espressione verbale (misurata dalla capacità di elencare rapidamente per nome una serie di oggetti o dire il più rapidamente possibile il maggior numero di parole che iniziano con una certa lettera dell'alfabeto) diminuisce con l'età. I test generali di intelligenza cominciano a dare risultati meno soddisfacenti a partire dai sessantacinque anni e continuano a peggiorare nell'età avanzata, ma i risultati dei test della parte verbale della Scala Wechsler di intelligenza dei soggetti adulti (per esempio la conoscenza e la comprensione dei vocaboli) sono spesso ben conservati nei soggetti che hanno superato anche di molto gli 80 anni.

Gli studi di lungo termine, come la ricerca del gruppo di Baltimora, dimostrano l'esistenza di una grande variabilità da individuo ad individuo nella velocità e nella gravità dei deficit cognitivi legati all'età. Inoltre, leggere alterazioni delle facoltà cognitive e della memoria non peggiorano significativamente la qualità della vita di molti soggetti anziani.

Poiché nella maggior parte dei casi non sono disponibili informazioni longitudinali ed i risultati dei test di capacità cognitiva e di memoria non sono sufficientemente sensibili o specifici per diagnosticare gli stadi iniziali della demenza, una diagnosi precoce vien spesso fatta interrogando i famigliari del paziente, che conoscono bene le sue attività giornaliere e sono in grado di notare anche piccole deficienze delle sue capacità. Una conferma della presenza di una forma evolutiva di demenza richiede invece numerosi esami clinici ripetuti nel tempo, integrati da particolari esami di laboratorio.

Con l'età, si manifestano alcune alterazioni del comportamento che, tuttavia, non compromettono seriamente la qualità della vita. Per esempio, nel vecchio si riducono le capacità motorie e le caratteristiche del sonno tendono a cambiare. La postura dell'anziano è meno eretta di quella di un soggetto adulto giovane, l'andatura è più lenta mentre i passi divengono più corti. I riflessi posturali sono spesso rallentati e fanno sì che l'individuo perda più facilmente l'equilibrio. Queste alterazioni del movimento dipendono da lievi processi asintomatici che interessano sia il sistema nervoso centrale che quello periferico. Come è stato esposto nel Capitolo 47, le caratteristiche del sonno cambiano con l'età: le persone anziane dormono meno e si svegliano più spesso durane il sonno. In particolare, la durata degli stadi 3 e 4 del sonno lento e del sonno REM è ridotta mentre tende ad aumentare la durata dello stadio 1 del sonno ad onde lente. Queste variazioni creano disturbi e possono indurre insonnia cronica.

Nell'età avanzata si osservano molte modificazioni a carico del tessuto cerebrale. Il peso della massa cerebrale è spesso diminuito e alcune popolazioni di neuroni si riducono per morte cellulare. Inoltre, numerosi enzimi deputati alla sintesi di diversi neurotrasmettitori come la dopamina, la norepinefrina e, in grado minore, anche l'acetilcolina, diminuiscono con l'età e ciò sta ad indicare la presenza di anomalie nei neuroni che sintetizzano queste sostanze. L'esame microscopico del cervello delle persone anziane mette in luce la presenza di placche senili e di ammassi neurofibrillari, che sono due quadri molto frequenti nel morbo di Alzheimer (v. infra). Si ritiene che le alterazioni legate all'età che si osservano in circuiti neuronali specifici siano la causa di alcuni dei segni clinici dell'invecchiamento, come i deficit di memoria, la riduzione dell'attività motoria e le modificazioni dell'umore, del sonno, dell'appetito e delle funzioni neuroendocrine.

Esistono numerosi tipi di demenza senile

Con il termine di *demenza senile* ci si riferisce ad una sindrome clinica, tipica dei soggetti anziani, che si manifesta con perdita della memoria e alterazioni delle facoltà cognitive ed è di grado sufficientemente grave da compromettere le funzioni sociali e occupazionali del soggetto. Come viene indicato nel *Diagnostic and Statistical Manual* dell'*American Psychiatric Association* (*DSM IV*), la demenza senile deve presentare almeno due tipi di disturbi: perdita della memoria in un paziente sotto ogni altro aspetto presente a se stesso e almeno un'altra alterazione che interessi una facoltà cognitiva, come il linguaggio, la capacità di risolvere problemi, il criterio di giudizio, la capacità di calcolo, l'attenzione, la percezione, le capacità manuali e così via.

Nel 1907Alois Alzheimer descrisse per primo un caso di demenza che porta ora il suo nome. Si trattava di una

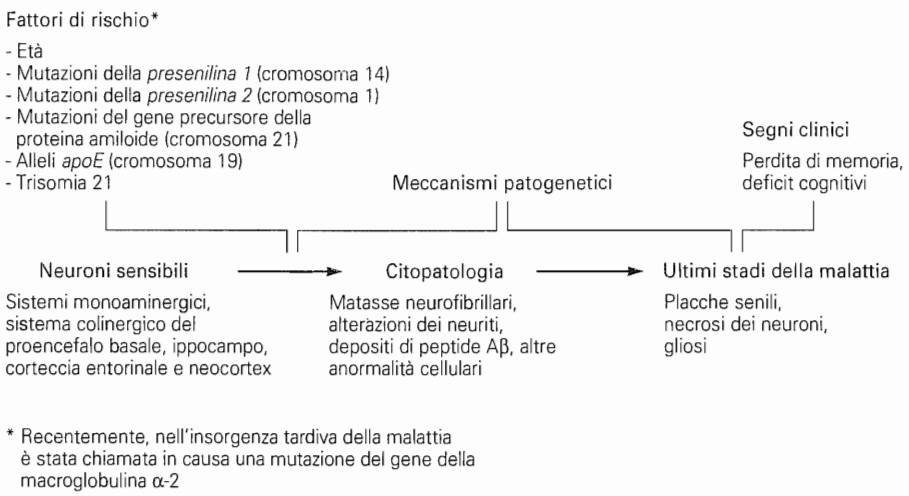


Figura 58.2 Relazioni fra fattori di rischio, processi patogenetici e segni clinici di alterazioni cellulari cerebrali nel corso del morbo di Alzheimer. Nella sindrome di Down si osservano le stesse alterazioni cerebrali che caratterizzano il morbo di Alzheimer.

donna di mezza età che aveva presentato disturbi della memoria e una perdita progressiva delle capacità cognitive. Uno dei primi sintomi apprezzabili della malattia di questa paziente era stato il nascere del tutto ingiustificato di sospetti sul comportamento del marito. La sua memoria divenne in seguito sempre più precaria. Il soggetto non riusciva più ad orientarsi neppure in casa e nascondeva oggetti nel suo appartamento. A volte credeva che qualcuno volesse ammazzarla. La paziente fu ricoverata in un ospedale psichiatrico dove morì cinque anni dopo l'inizio della malattia. All'autopsia, fu riscontrata quella che oggi viene riconosciuta come la classica patologia che caratterizza il morbo di Alzheimer, vale a dire ammassi neurofibrillari e placche senili localizzati nel neocortex e nell'ippocampo. Dopo la descrizione di questo caso, a questo tipo di demenza presenile fu dato il nome di *morbo di Alzheimer.*

Il morbo di Alzheimer è la forma più comune di demenza che si osserva nelle persone anziane. Esso colpisce all'incirca il 7% dei soggetti che hanno superato i 65 anni e all'incirca il 40% di quelli al di sopra degli 80 anni. Negli Stati Uniti, attualmente, cinque milioni di persone sono affette da questo tipo di demenza. Nella nostra società, dato l'attuale aumento dell'attesa di vita e tenendo conto dell'esplosione delle nascite seguita alla seconda guerra mondiale, gli anziani, ovvero coloro che corrono i rischi maggiori di ammalarsi del morbo di Alzheimer, costituiscono la frazione della popolazione che cresce più rapidamente. Negli Stati Uniti, il numero delle persone affette dal morbo di Alzheimer si triplicherà nei prossimi 25 anni e triplo ne diverrà quindi anche il costo. In ogni società, pertanto, il morbo di Alzheimer costituisce, allo stato attuale, uno dei principali problemi della sanità pubblica.

La seconda causa più frequente di demenza del vecchio sono le malattie cerebrovascolari prese isolatamente o in combinazione con il morbo di Alzheimer. Altre cause di demenza comprendono la demenza del corpo del Lewy, il morbo di Parkinson, la demenza frontotemporale associata al parkinsonismo, l'alcolismo, le tossicodipendenze, alcune infezioni come l'AIDS e la sifilide, i tumori cerebrali, le deficienze vitaminiche (p.es., carenza di B6), le affezioni della tiroide e una serie di altri disturbi metabolici. Alcune di queste forme vengono rapidamente messe in luce da opportuni esami di laboratorio; altre forme invece devono essere diagnosticate dall'esame clinico.

Per il medico, è della massima importanza il poter escludere la presenza di altre cause di demenza, in quanto alcuni tipi di demenza rispondono bene ad alcuni trattamenti specifici, mentre, allo stato attuale, soltanto i singoli sintomi della demenza di Alzheimer possono venir trattati con successo. La precisione della diagnosi clinica delle singole forme di demenza, e in particolare, di quella di Alzheimer, è molto migliorata negli ultimi due decenni. Negli anni intorno al 1970 la frequenza degli errori di diagnosi si aggirava intorno al 30%. Oggi, nei centri clinici specializzati l'esame autoptico conferma la diagnosi clinica in più del 90% dei casi.

Nella maggior parte dei pazienti affetti dal morbo di Alzheimer i primi sintomi si manifestano nel corso della settima decade di vita, ma talvolta, come nel caso di Alzheimer descritto all'inizio del capitolo, la forma prende inizio nella mezza età. In questi casi, nell'anamnesi può esservi un riscontro di altri casi famigliari. Sia nelle forme famigliari di Alzheimer che in quelle sporadiche, i pazienti presentano difetti di memoria, difficoltà nella risoluzioni dei problemi, alterazioni del linguaggio, dell'esecuzione di calcoli e delle percezioni visuospaziali; i pazienti compiono errori di giudizio e presentano incongruenze di comportamento. In alcuni pazienti sono presenti sintomi psicotici sotto forma di allucinazioni o di percezioni illusive. In tutti questi soggetti le funzioni mentali si deteriorano e le attività giornaliere vengono svolte con difficoltà crescente; negli ultimi stadi della malattia i soggetti non parlano più, divengono incontinenti e sono costretti a letto; la morte interviene, generalmente, in seguito ad altre malattie intercorrenti.

A parte un'eventuale biopsia cerebrale, non esistono test che possano condurre ad una diagnosi certa di mor-

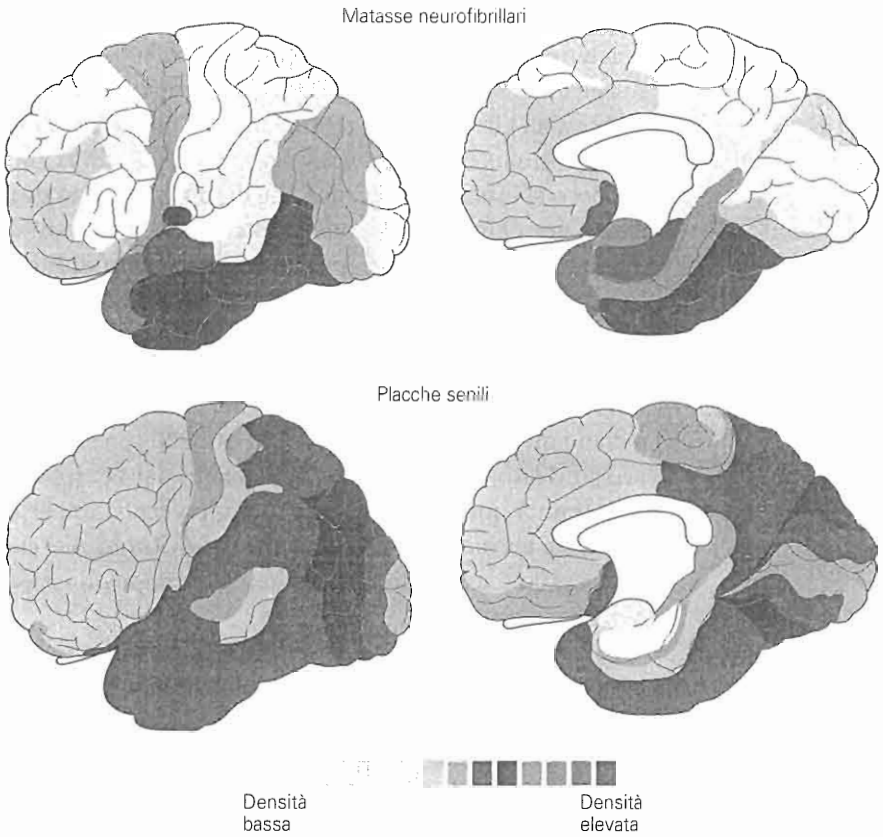


Figura 58.3 Localizzazione topografica delle matasse neurofibrillari e delle placche senili (valori medi). Nelle vedute laterali e mediali degli emisferi cerebrali si possono osservare 37 delle 39 aree di Brodmann esaminate. Non sono visibili né l'amigdala né il nucleo basale di Meynert. (Modificata, da Arnold e collaboratori, 1991.)

bo di Alzheimer durante la vita del paziente. Per fare una diagnosi accurata di questa forma ed escludere altre cause di demenza, il medico deve avvalersi della storia clinica raccolta dal paziente e dai famigliari, dell'esame obbiettivo, neurologico e psichiatrico, di test neuropsicologici, di riscontri di laboratorio e di una varietà di altri test diagnostici ivi compresi quelli della visualizzazione cerebrale *in vivo*. Le alterazioni dei livelli di particolari proteine nel siero e nel liquido cerebrospinale, come la presenza di peptidi amiloidi e di tipo Tau, possono rivelarsi assai utili per la diagnosi. L'ereditarietà dell'allele *apoE4* è un fattore di rischio per le forme ad inizio tardivo (v. infra) e costituisce uno strumento prezioso di ricerca, ma, allo stato attuale, non è di grande aiuto a scopo diagnostico nel soggetto anziano.

Nella maggior parte dei pazienti affetti dal morbo di Alzheimer viene eseguita una tomografia computerizzata (TC) o una risonanza magnetica per immagini (RMI) sia allo scopo di identificare l'eventuale presenza di altre forme passibili di cura che per mettere in evidenza le modificazioni cerebrali specifiche della demenza di Alzheimer. Nei pazienti affetti da tale forma la visualizzazione cerebrale permette di osservare alcune alterazioni localizzate soprattutto nel lobo temporale mediale, che sono assai utili per formulare la diagnosi. La tomografia ad emissione di positroni (TEP) e la tomografia computerizzata ad emissione di singolo fotone mostrano generalmente un ridotto flusso cerebrale che, all'inizio, è localizzato nei lobi parietale e temporale, mentre negli ultimi stadi della malattia si estende anche ad altre aree.

Il morbo di Alzheimer è caratterizzato da numerose alterazioni strutturali del tessuto cerebrale

Il morbo di Alzheimer è una tipica forma neurodegenerativa. È caratterizzato da una serie di alterazioni che interessano selettivamente i neuroni di regioni cerebrali specifiche, in particolare del neocortex, dell'area entorinale, dell'ippocampo, dell'amigdala, del nucleo basale, della porzione anteriore del talamo e di parecchi nuclei monoaminergici del tronco dell'encefalo (p. es., del locus coeruleus e del complesso nucleare del rafe) (Figure 58.2, 58.3 e 58.4).

Nelle regioni cerebrali lese i disturbi funzionali e la necrosi dei neuroni si accompagnano ad alterazioni del citoscheletro e sfociano, infine, in una significativa riduzione delle proteine sinaptiche delle zone cerebrali nelle quali vanno a terminare questi neuroni. La distribuzione e la diffusione di queste alterazioni presentano una serie di caratteristiche che sono specifiche per ciascuna area cerebrale e perfino specifiche per i singoli tipi di neuroni. Nel neocortex e nell'area entorinale le cellule che appaiono più colpite sono i grandi neuroni piramidali glutammatergici; nel neocortex anche gli interneuroni vanno incontro a degenerazione. Analogamente, nell'ippocampo e particolarmente nelle regioni CA1 e CA2, le cellule piramidali appaiono danneggiate selettivamente. Gran parte dei neuroni colinergici del nucleo basale, del nucleo mediale del setto e della benderella diagonale di Broca, che sono i punti di partenza delle principali vie colinergiche che si distribuiscono al neocortex e all'ippocampo, appaiono irreversibilmente alterati e ciò determina una no-

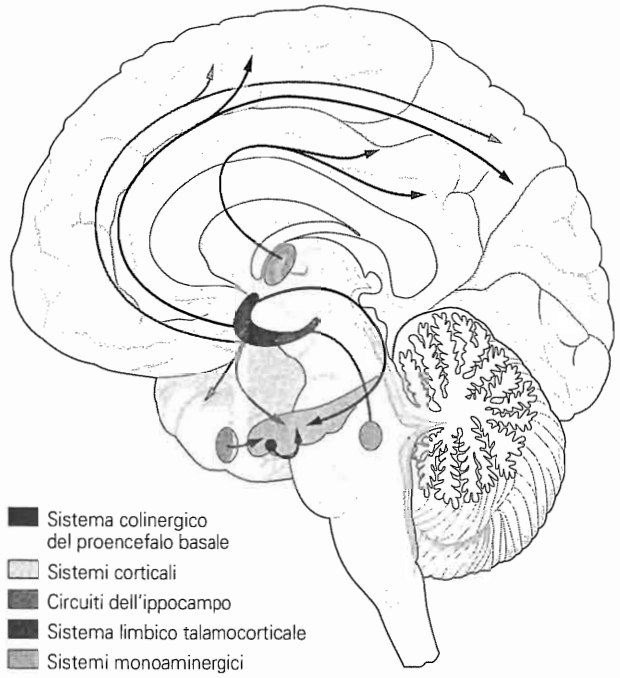


Figura 58.4 Sia le analisi morfologiche che quelle neurochimiche hanno permesso di identificare alcuni sistemi neuronali specifici che sono particolarmente sensibili al morbo di Alzheimer. Si noti che nella figura compare uno solo di questi sistemi corticali (quello dei neuroni del sistema entorinale); in realtà molti neuroni del neocortex e in particolare quelli delle cortecce associative vengono colpiti dalla malattia. L'interessamento di queste regioni cerebrali e di questi sistemi neuronali nel morbo di Alzheimer è testimoniato dai segni clinici della malattia.

tevole diminuzione dei livelli sia di acetilcolina che dei traccianti colinergici (p. es., dell'attività della colin-acetiltransferasi) presenti nelle aree di proiezione di questi neuroni. Altre cellule nervose colpite comprendono quelle di alcuni nuclei specifici dell'amigdala, del nucleo anteriore del talamo, del locus coeruleus e dei nuclei del rafe.

Queste lesioni comportano gravi conseguenze cliniche. Si pensa che alle alterazioni della corteccia entorinale, dell'ippocampo e di altri circuiti della corteccia mediotemporale vadano ascritti i deficit della memoria che caratterizzano il morbo di Alzheimer. Anche le lesioni che si osservano nelle aree associative del neocortex (Capitolo 20), e che si ritiene siano la conseguenza della necrosi dei neuroni colinergici del proencefalo basale, possono contribuire alle difficoltà di memoria e ai deficit di attenzione caratteristici di questa malattia. I disturbi del comportamento e dello stato emozionale che si osservano in alcuni pazienti sono probabilmente connessi all'interessamento della corteccia limbica, dell'amigdala, del talamo e di vari sistemi monoaminergici del tronco dell'encefalo che proiettano alla corteccia dell'ippocampo.

Nel morbo di Alzheimer si osservano diverse alterazioni del citoscheletro dei neuroni

Nelle cellule colpite il citoscheletro appare spesso alterato. L'alterazione più comune del citoscheletro è costituita dalla presenza di *matasse neurofibrillari*, costituite da inclusioni filamentose nei corpi cellulari e nella parte prossimale dei dendriti che contengono sia coppie di filamenti elicoidali che filamenti rettilinei della lunghezza di 15 nm. Queste inclusioni anomale sono costituite da isoforme poco solubili ed iperfosforilate di tau, che è una proteina, normalmente solubile, associata ai microtubuli (Figura 58.5). Spesso, le prime matasse neurofibrillari compaiono nei neuroni della corteccia entorinale, che riceve afferenze dall'isocorteccia e proietta all'ippocampo. L'alterazione delle neurofibrille si estende in seguito a tutto il neocortex. Altre alterazioni del citoscheletro interessano gli assoni e le terminazioni assonali (presenza di neuriti distrofici) ed i dendriti (filamenti del neuropilo); in entrambi questi tipi di lesioni sono presenti coppie di filamenti elicoidali intracellulari. È assai probabile che tutte queste inclusioni fibrillari abbiano origine da meccanismi comuni.

Come è stato detto nel Capitolo 4, la funzione del citoscheletro è fondamentale per il mantenimento della struttura dei neuroni e per gli spostamenti degli organuli intracellulari e delle proteine, ivi compreso il loro trasporto assonale. Di conseguenza, è probabile che le anormalità del citoscheletro ostacolino i processi del trasporto assonale compromettendo in tal modo le funzioni sinaptiche e, in ultima analisi, la vitalità stessa dei neuroni. Alla fine, le cellule colpite da queste alterazioni vengono a morte e le matasse neurofibrillari extracellulari che si osservano non sono che la testimonianza dei processi di necrosi cellulari indotti dalla malattia. Le cellule muoiono e si interrompe, ovviamente, anche l'arrivo delle informazioni sinaptiche alle regioni cerebrali la cui funzione è fondamentale per il corretto svolgimento delle normali facoltà cognitive e per la memoria.

La presenza di depositi di sostanza amiloide è uno dei segni caratteristici del morbo di Alzheimer

Le regioni cerebrali colpite dal morbo di Alzheimer contengono anche *placche senili* in cui si possono osservare depositi extracellulari di sostanza amiloide circondati da assoni distrofici e dai processi degli astrociti e degli elementi della microglia (cellule infiammatorie). Le placche senili sono presenti in tutto il neuropilo e nella parete dei vasi sanguigni cerebrali (Figura 58.5). Gli istologi danno il nome di *amiloide* ad ammassi fibrillari di filamenti polipeptidici con una conformazione di tipo β e ripiegati in foglietti, che, dopo colorazione con Rosso Congo (o tioflavina), presentano una doppia rifrangenza quando vengono osservati a luce polarizzata (o in fluorescenza). Il costituente principale dell'amiloide è un peptide di 4 kDa detto amiloide Aβ. L'amiloide Aβ deriva dall'idrolisi di una proteina precursore di maggiori dimensioni o *proteina precursore dell'amiloide* (Figura 58.6).

La proteina precursore dell'amiloide (APP) è un componente di una famiglia che comprende altre due proteine

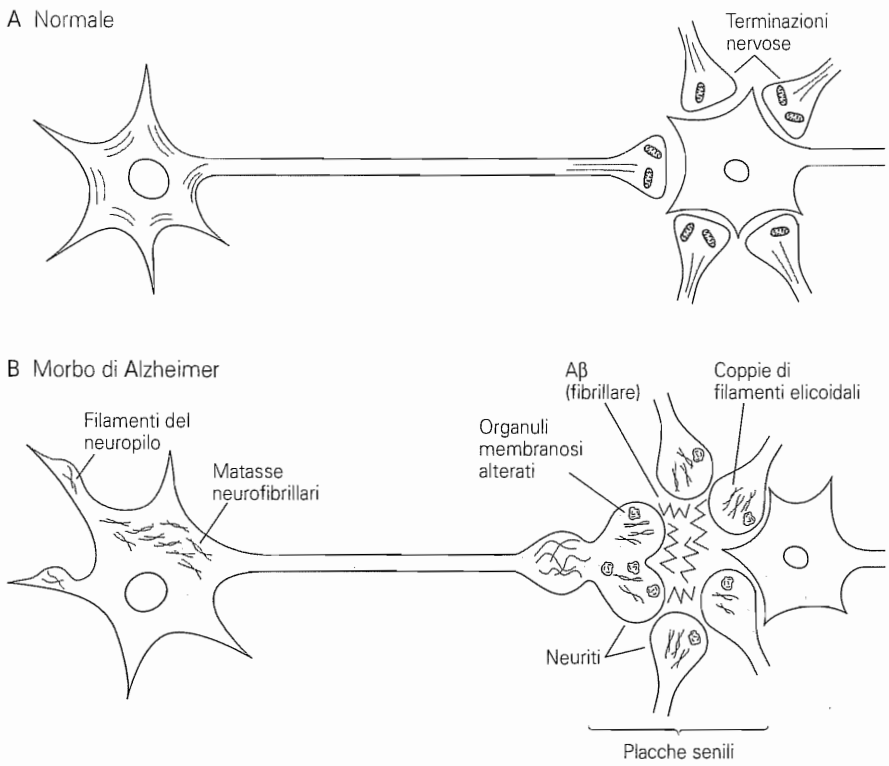


Figura 58.5 Confronto di un neurone normale con un neurone che presenta le alterazioni tipiche del morbo di Alzheimer. I componenti principali delle placche senili sono le matasse neurofibrillari all'interno dei corpi cellulari, le irregolarità del neuropilo e dei neuriti e le deposizioni extracellulari di amiloide Aβ. Le lesioni sono circondate da elementi della microglia e da astrociti.

simili, dette APLP1 e APLP2. Nell'Uomo queste sostanze sono codificate da un gene localizzato nella porzione mediana del braccio lungo del cromosoma 21. APP esiste in tre principali isoforme comprendenti, rispettivamente, 695, 751 e 770 aminoacidi, ciascuna delle quali contiene l'amiloide Aβ. L'APP è presente nei dendriti, nei corpi cellulari e negli assoni dei neuroni e, con ogni probabilità, questi costituenti neuronali rappresentano l'origine della maggior parte dell'amiloide Aβ che si deposita nel sistema nervoso centrale dei pazienti affetti dal morbo di Alzheimer. Non è ancora noto quale sia la funzione dell'APP.

L'APP è sintetizzata nel reticolo endoplasmatico ruvido, viene glicosilata nell'apparato del Golgi e trasportata alla superficie dei neuroni, dove diviene una proteina intrinseca di membrana. In alcune di queste molecole si ha l'idrolisi di legami carboaminici all'interno della sequenza Aβ e ciò impedisce la formazione del peptide Aβ (Figura 58.6).

Una parte dell'APP della membrana plasmatica viene internalizzata nella cellula e dà origine a diverse forme di amiloide Aβ (Aβ1-40, Aβ1-42, e Aβ1-43) e a diverse forme più brevi del polipeptide Aβ (β17-40), che sono tutte normalmente presenti nel liquido cerebrospinale. Secondo uno schema che è stato proposto, una β-secretasi, presente nel compartimento endosomale, idrolizzerebbe l'APP all'N terminale della sequenza del peptide Aβ, mentre una γ-secretasi idrolizzerebbe il peptide al suo C terminale (Figura 58.6) sulla superficie cellulare o assai vicino a questa.

Il peptide Aβ, in generale, comprende 40 aminoacidi e corrisponde perciò all'Aβ1-40. Tuttavia Aβ1-42 e Aβ1-43 danno origine a nuclei di fibrille amiloidi assai più rapidamente che non Aβ1-40. Nella corteccia cerebrale di soggetti portatori della demenza di Alzheimer o della sindrome di Down la deposizione dell'amiloide Aβ prende inizio con Aβ1-42 e Aβ1-43 e non con Aβ1-40. Per ragioni ancora interamente ignote il frammento Aβ-42 del peptide Aβ sembra essere neurotossico.

Sono stati identificati diversi fattori genetici di rischio per il morbo di Alzheimer

Per il morbo di Alzheimer sono stati identificati cinque tipi principali di rischio genetico: (1) mutazioni del gene APP del cromosoma 21; (2) mutazioni del gene della *presenilina 1* del cromosoma 14; (3) mutazioni del gene della *presenilina* 2 del cromosoma 1; (4) una localizzazione degli alleli di *ApoE* sul braccio prossimale lungo del cromosoma 19; e (5) eventualmente, anche una mutazione o il polimorfismo di un gene del cromosoma 12 che codifica la macroglobulina alfa-2. Una qualunque delle prime tre mutazioni si associa ad una comparsa precoce della forma, fra la terza e la sesta decade di vita. Al contrario, alleli specifici di *apoE* o le alterazioni della macroglobulina alfa-2 danno una certa predisposizione ad un inizio precoce della forma sporadica del morbo di Alzheimer e anche maggiormente ad un inizio tardivo della forma famigliare.

Alcune mutazioni accentuano il rischio di una comparsa precoce del morbo di Alzheimer

In un piccolo numero di famiglie nelle quali il morbo di Alzheimer compare in epoca precoce sono state identificate mutazioni antisenso del gene APP del cromosoma 21 (Figura 58.6). Queste mutazioni codificano sostituzioni di aminoacidi localizzati appena all'esterno della regione

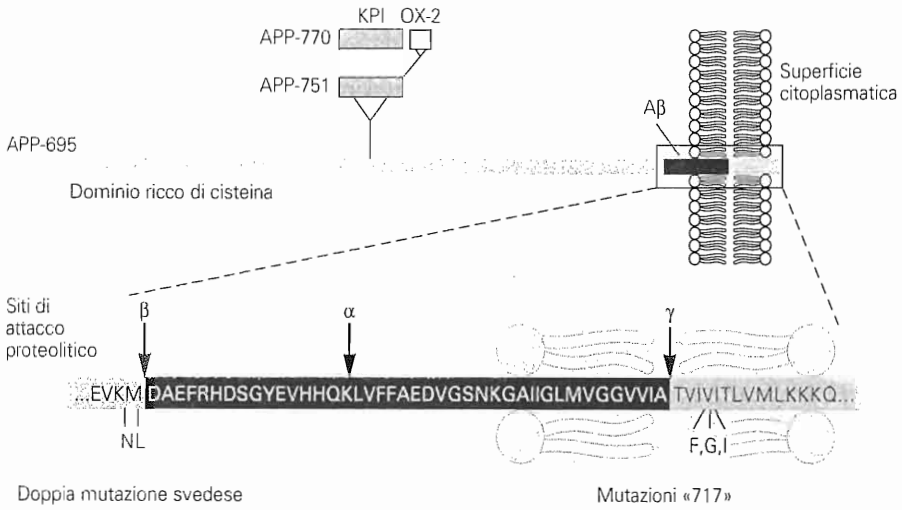


Figura 58.6 Sintesi e metabolismo dei precursori del peptide Aβ dell'amiloide. Le proteine APP-751 e APP-770 sono i precursori dell'amiloide e contengono un dominio che è omologo con gli inibitori delle serin-proteasi di Kunitz (KPI). L'APP-695 è mancante di questo dominio.
In alto: domini extracellulari, intrinseci alla membrana e citoplasmatici dell'amiloide Aβ.
In basso: i particolari della struttura del peptide mettono in evidenza i siti di attacco delle α-, β- e γ-secretasi e la natura e la posizione di diverse mutazioni di APP che appaiono legate alla forma famigliare del morbo di Alzheimer. L'endopeptidasi α-secretasi ha il suo punto di attacco all'interno della regione Aβ e determina la secrezione del dominio extracellulare di APP; di conseguenza, questo tipo di distacco non dà origine al peptide Aβ. I punti di attacco della β- e della γ-secretasi, al contrario, determinano la comparsa di questo peptide. (Per concessione di G. Thinakaran.)

Aβ o anche all'interno della stessa. In parecchie famiglie il normale residuo di valina situato in posizione 717 viene sostituito da isoleucina, da glicina o da fenilalanina (Figura 58.6). Le cellule che esprimono un polipeptide APP mutato in posizione 717 secernono quantità maggiori di Aβ1-42 e di Aβ1-43, che hanno una notevole tendenza a formare nuclei di fibrille amiloidi e sembrano particolarmente tossici.

In due famiglie svedesi particolarmente numerose e imparentate fra loro, nelle quali si sono osservati numerosi casi di insorgenza precoce del morbo di Alzheimer, si è riscontrata una doppia mutazione a livello dei residui aminoacidici 670 e 671, che dava origine alla sostituzione della sequenza Asn-Leu al posto della normale sequenza Lys-Met (Figura 58.6). Le cellule che esprimono questa sequenza mutata secernono all'incirca da sei ad otto volte più peptide Aβ del normale. È interessante notare che in un paziente affetto da un'emorragia cerebrale causata dalla deposizione di amiloide nei vasi sanguigni era presente una mutazione che determinava la sostituzione di un residuo di Glu al posto di Gln in posizione 693 (corrispondente all'aminoacido 22 del peptide Aβ) e si accompagnava a deposizione di amiloide attorno ai vasi. Ricerche fatte *in vitro* sugli effetti di questa mutazione dimostrano che questi peptidi Aβ hanno una notevole tendenza ad aggregarsi in fibrille.

In circa il 10% dei pazienti del morbo di Alzheimer la sindrome clinica si presenta prima dei 50 anni e queste forme vengono ereditate in modo autosomico dominante. Quasi il 30% di questi casi sono legati al gene della *presenilina 1* (presente sul cromosoma 14q). Questo gene codifica un polipeptide di 467 aminoacidi, di funzione ignota, che contiene otto domini intrinseci alla membrana. Nelle cellule in coltura e nelle colture di tessuto cerebrale di provenienza umana, di altri primati e di topi, frammenti di *presenilina 1* si accumulano come tratti di N-terminale (frammenti di ~28 kDa) o di C-terminale (frammenti di ~18 kDa), indicando, in tal modo, che la *presenilina 1* va incontro a processi di demolizione endoproteolitica *in vivo*.

Nelle forme a inizio precoce del morbo di Alzheimer si ha la cosegregazione di circa 40 mutazioni antisenso e della delezione di un esone della *presenilina 1*; la maggioranza di queste mutazioni hanno luogo nella compagine di domini che si ritiene siano intrinseci alla membrana o adiacenti a questa. È stato pubblicato il caso della progenie di due famiglie nelle quali due mutazioni della *presenilina 2* del cromosoma 1 hanno determinato la comparsa di una forma autosomica dominante del morbo di Alzheimer. La *presenilina* 2 ha molte analogie con la *presenilina 1* e anche le mutazioni che la riguardano hanno sede nei tratti elicoidali di catena che si ritiene siano intrinseci alla membrana. Non conosciamo ancora bene le ragioni per le quali l'espressione di forme mutanti di presenilina determinino la comparsa della sindrome di Alzheimer. L'esame del siero dei pazienti che presentano mutazioni della *presenilina 1* e *2* ha messo in evidenza, tuttavia, livelli di Aβ1-42 e di Aβ1-43 molto più elevati di quelli presenti nei soggetti sani di controllo.

Sebbene le funzioni biologiche dei geni delle preseniline non siano ben note, esiste una omologia significativa fra le preseniline e sel-12, che è una proteina molto importante nella determinazione della sorte delle cellule nel corso dello sviluppo del nematode *Caenorhabditis elegans*. Studi genetici mirati hanno dimostrato che anche nello sviluppo dei mammiferi la *presenilina 1* svolge un impor-

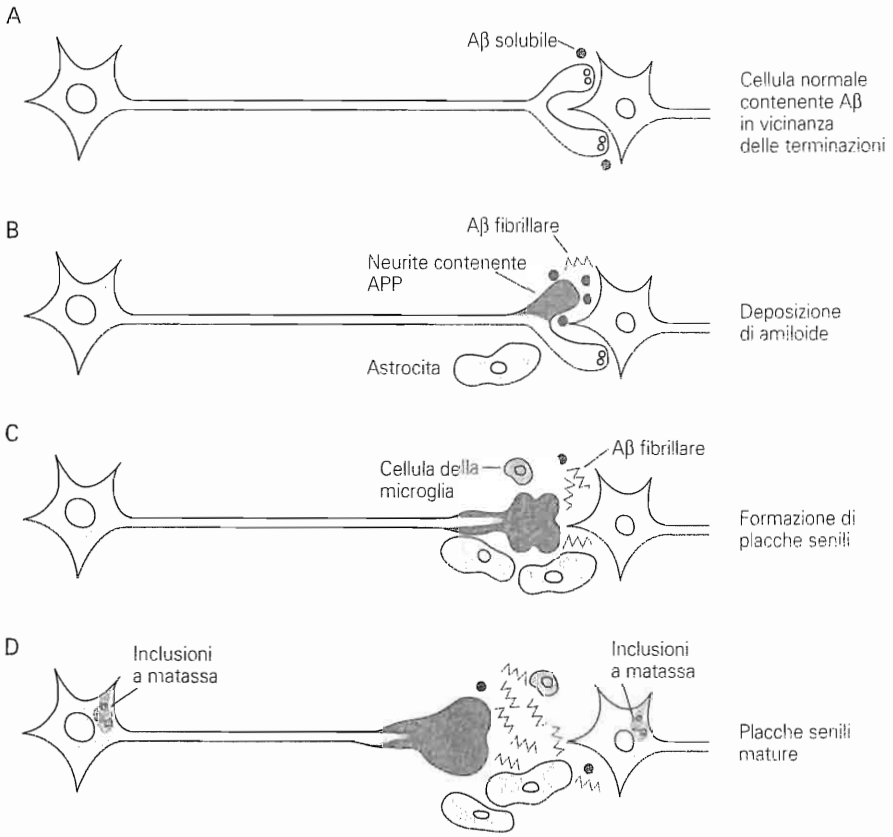


Figura 58.7 Evoluzione delle alterazioni cellulari nel cervello di primati non umani di età avanzata. Alterazioni simili si osservano anche nei topi transgenici con mutanti *APP* e in soggetti affetti dal morbo di Alzheimer (Figura 58.5).
A. Un neurone normale e la sua cellula bersaglio.
B. Una terminazione assonale si dilata e si allontana dalla cellula bersaglio; sono presenti anche Aβ1-40 solubile e Aβ1-42 e Aβ1-43 in forma fibrillare. Si noti la presenza di astrociti. Altre proteine presenti in questo tipo di lesione sono la α-antichimotripsina ed i componenti della cascata enzimatica del complemento.
C. Le placche senili mature si formano dopo la comparsa di amiloide fibrillare. Le terminazioni nervose dilatate contengono organuli alterati; compare inoltre una reazione astrocitaria e della microglia.
D. Nelle placche senili mature i depositi fibrillari di amiloide Aβ sono circondati da terminazioni assonali, da inclusioni filamentose, da astrociti e da elementi della microglia. Infine, nei corpi cellulari di alcuni neuroni sono presenti inclusioni filamentose che assomigliano a matasse neurofibrillari. Alterazioni simili compaiono anche nei topi transgenici con mutazioni *APP*.

tante ruolo nel determinare il destino delle cellule e che l'assenza di PS1 riduce notevolmente i livelli di Aβ.

Le mutazioni antisenso sia del gene dell'APP che di quello della presenilina favoriscono la formazione di forme maggiormente tossiche del peptide Aβ. È assai probabile che tali forme del peptide Aβ abbiano un'importanza decisiva nella patogenesi della demenza di tipo Alzheimer. Queste mutazioni dimostrano che il morbo di Alzheimer è in relazione con le modificazioni dei processi metabolici dell'APP che determinano un aumento della formazione dei peptidi Aβ, un aumento delle forme più estese di Aβ e un aumento della formazione di fibrille. Altre prove che alcune di queste mutazioni sono collegate al processo di amiloidogenesi sono state fornite dalle ricerche fatte su topi transgenici (che verranno discusse fra poco).

Alcuni alleli genici accentuano il rischio di una comparsa tardiva del morbo di Alzheimer

Fra i fattori di rischio delle forme di Alzheimer ad insorgenza tardiva è stato incluso anche l'ApoE, che è una glicoproteina con un peso molecolare di 34.000, deputata al trasporto del colesterolo e di altri grassi nel sangue. Nell'unico locus genico *apoE* vengono espressi tre alleli: *apoE2*, *apoE3* ed *apoE4*. L'allele *apoE3* possiede una cisteina in posizione 112 e un'arginina in posizione 158; l'*apoE4* presenta invece un'arginina e l'*apoE2* una cisteina in entrambe le stesse posizioni. Il più comune di questi alleli è l'*E3* (che ha una frequenza di 0,78), mentre la frequenza allelica di *E4* è di 0,14. Nei pazienti di Alzheimer a comparsa tardiva la frequenza dell'allele *E4* è di 0,50. Si può concludere, pertanto, che la comparsa tardiva del morbo di Alzheimer viene favorita dalla presenza di *apoE4*.

Non conosciamo il meccanismo mediante il quale l'allele apoE4 aumenti il rischio della comparsa tardiva dell'Alzheimer; si è fatta l'ipotesi che particolari isoforme di *apoE* possano influenzare la biologia del peptide Aβ. In alcune famiglie, l'allele *apoE4* accelera la comparsa della malattia se sono presenti anche mutazioni del gene APP, mentre non ha quest'effetto nelle famiglie dove sono presenti mutazioni del gene della presenilina.

Esiste un altro fattore di rischio, peraltro non ancora ben conosciuto, che favorisce la comparsa tardiva di un

Alzheimer; esso è costituito dal gene della alfa-2-macroglobulina, del quale si sono occupate le ricerche di Rudy Tanzi e collaboratori. Alcuni pazienti nei quali si ha una comparsa tardiva dell'Alzheimer presentano una mutazione (o un polimorfismo) di questo gene che si ritiene possa predisporre il paziente alla demenza, in quanto interferisce con le sue normali funzioni cataboliche che consistono nell'eliminazione dei depositi di Aβ dalle regioni sinaptiche.

Esistono modelli animali che permettono di approfondire le nostre conoscenze dei meccanismi molecolari che provocano questa malattia

Nel tentativo di creare modelli sperimentali del morbo di Alzheimer sono state impiegate sia malattie che si presentano spontaneamente, sia alterazioni provocate sperimentalmente negli animali. In parecchie specie di roditori è possibile osservare alterazioni del comportamento che intervengono con l'età ma nelle quali non sono presenti le lesioni strutturali e biochimiche che caratterizzano il morbo di Alzheimer. Allo stato attuale il miglior modello disponibile di alterazioni comportamentali e strutturali spontanee del cervello che si manifestano nell'età avanzata è rappresentato da alcune scimmie del genere Rhesus, come la *Macaca mulatta*, che si ritiene possano vivere più di 35 anni.

In queste scimmie i deficit cognitivi e della memoria si manifestano fra la fine della seconda decade di vita e l'inizio della terza. Nelle scimmie più anziane di quest'età possono comparire modificazioni significative della capacità di eseguire compiti comportamentali. In alcuni animali, anche le facoltà visuospaziali tendono a ridursi a partire dai 16-19 anni di età, ma le prestazioni dei compiti mnemonici di riconoscimento visivo non appaiono alterate se non nelle scimmie che hanno superato i 25 anni. Al contrario, alcuni compiti, come l'apprendimento di discriminazioni fra oggetti e le prestazioni semplici di abilità motoria, vengono eseguiti in modo soddisfacente ad ogni età. La variabilità che si osserva nell'esecuzione dei diversi compiti fra un individuo e l'altro è dello stesso ordine di grandezza di quella che si osserva fra uomini anziani.

I primati non umani anziani presentano diverse alterazioni cerebrali che si osservano anche negli uomini di età avanzata. Nella corteccia delle scimmie Rhesus che hanno superato i vent'anni si osservano spesso espansioni della parte distale degli assoni e delle terminazioni nervose nonché depositi di amiloide Aβ. Nelle scimmie più vecchie, nelle zone dove si formano i depositi di amiloide, si osservano anche placche senili mature che inglobano i neuriti (Figura 58.7). Come accade anche negli uomini anziani, alle placche si associano astrociti di reazione ed elementi microgliali. E ancora, analogamente a quanto si osserva nell'Uomo, vi sono anche modeste alterazioni, legate all'età, dei sistemi colinergici, peptidergici e monoaminergici. La distribuzione e la gravità di queste lesioni variano da animale ad animale della stessa età. Si ritiene che l'esecuzione dei diversi compiti comportamentali sia correlata con il tipo di lesione presente nei singoli animali.

La possibilità di introdurre geni del tipo selvaggio o mutanti transgenici nei topolini fornisce l'opportunità di determinare se una accentuata espressione del gene di tipo selvaggio o di mutanti dei geni APP o della presenilina possa provocare qualcuna delle alterazioni che si accompagnano al morbo di Alzheimer, quali le alterazioni comportamentali, i depositi di amiloide Aβ, le alterazioni neurofibrillari, la necrosi cellulare e la riduzione dei marker della trasmissione sinaptica.

In questi ultimi anni si sono sperimentati molti modelli del morbo di Alzheimer mediante l'introduzione di numerosi transgeni in diversi ceppi di topi. I ceppi di topi che esprimono il gene umano dell'APP, che favorisce la forma famigliare dell'Alzheimer legata alla sostituzione valina-fenilalanina nel residuo aminoacidico 717 e detta anche doppia mutazione Svedese (Figura 58.6), presentano alterazioni cerebrali e, in particolare, presenza di depositi di amiloide analoghi a quelle del morbo di Alzheimer. In questi topi i livelli delle proteine umane APP appaiono aumentati significativamente così come i livelli di amiloide Aβ. Nell'ippocampo e nella corteccia cerebrale si osservano depositi di amiloide che possono variare da accumuli diffusi e irregolari a placche compatte con nucleo centrale; questi depositi tendono ad aumentare col tempo e si associano a neuriti distorti, astrociti ed elementi della microglia. Alcuni di questi topi transgenici presentano anche anomalie comportamentali. I topi transgenici che esprimono mutazioni della *presenilina 1* e i mutanti transgenici APP hanno rapporti Aβ42/Aβ40 molto elevati rispetto ai topi che esprimono il tipo selvaggio della *presenilina 1* e un APP transgenico. Questi topi doppiamente transgenici, inoltre, presentano depositi precoci di Aβ a livello cerebrale. I modelli sui topolini dimostrano anche che le alterazioni della memoria precedono, in generale, la deposizione di amiloide ma non l'aumento dei livelli di Aβ. In questi ceppi di topi la patologia Tau non rappresenta un fattore importante di alterazione cellulare.

Questi modelli animali si sono rivelati di estrema importanza per la comprensione dei meccanismi molecolari della malattia e per sperimentare terapie nuove.

Il trattamento del morbo di Alzheimer è oggi puramente sintomatico

Non esiste attualmente alcuna cura del morbo di Alzheimer. Le terapie praticate al giorno d'oggi si limitano al trattamento dei sintomi che si accompagnano alla sindrome, come forme di depressione, di agitazione, i disturbi del sonno, le allucinazioni e le percezioni illusive. La terapia è in buona parte indirizzata verso il sistema

colinergico del proencefalo basale che costituisce una delle zone più lese dal morbo di Alzheimer. Sono state messe in opera diverse modalità di intervento sul sistema colinergico. Purtroppo la somministrazione di precursori (colina, lecitina) e di agonisti muscarinici non ha sortito risultati positivi. Anche la tacrina (monocloridrato monoidrato di 1,2,3,4-tetraidro-9-acridinamina), che è un efficace inibitore della acetilcolinesterasi, esercita, al più, effetti positivi molto modesti sulle funzioni cognitive e le attività giornaliere. Molti gruppi di ricerca sono oggi alla ricerca di nuove terapie mirate ad impedire o a ridurre la deposizione di Aβ e/o modificare i processi infiammatori o immuni che caratterizzano la malattia.

Una visione d'insieme

Il morbo di Alzheimer è una malattia altamente complessa ed enigmatica ed è l'affezione più diffusa e la più comune causa di morte dell'anziano. In questi ultimi anni sono stati fatti, tuttavia, notevoli progressi per ciò che riguarda la comprensione di questo morbo. L'accuratezza diagnostica è stata favorita da un nuovo inquadramento clinico e dall'introduzione di nuove strumentazioni. Sono stati fatti, inoltre, nuovi e significativi progressi per quanto attiene la comprensione fisiopatologica del morbo di Alzheimer.

Sono state identificate mutazioni di diversi geni (*APP*, *presenilina 1*, *presenilina 2*) che appaiono rivestire un'importanza fondamentale nella patogenesi di alcuni casi di Alzheimer famigliare e si è scoperto che un tipo particolare di allele di un altro gene (*apoE4*) è in grado di influenzare la comparsa delle forme sporadiche e famigliari ad insorgenza tardiva. Sono stati fatti anche notevoli progressi nella conoscenza della biologia dei geni e delle proteine che danno origine ai depositi di amiloide ed alle anomalie del citoscheletro dei neuroni.

Rimane ancora da chiarire perché solo particolari zone cerebrali e specifiche popolazioni neuronali siano vulnerabili a questa malattia così come è ancora sconosciuta la causa che determina la morte neuronale. Le speranze di approfondimento dei meccanismi fisiopatologici della malattia si appuntano ora su modelli sperimentali della malattia, con particolare riguardo a quelli che comportano l'impiego di animali transgenici.

Donald L. Price

LETTURE SCELTE

Borchelt DR, Thinakaran G, Eckman CB, Lee MK, Davenport F, Ratovitsky T, Prada C-M, Kim G, Seekins S, Yager D, Slunt HH, Wang R, Seeger M, Levey AI, Gandy SE, Copeland NG, Jenkins NA, Price DL, Younkin SG, Sisodia SS. 1996. Familial Alzheimer disease-linked presenilin 1 variants elevate AA1–42/1–40 ratio *in vitro* and *in vivo*. Neuron 17:1005–1013.

Cai X-D, Golde TE, Younkin SG. 1993. Release of excess amyloid β protein from a mutant amyloid protein precursor. Science 259:514–516.

Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA. 1993. Gene dose of apolipoprotein-E type 4 allele and the risk of Alzheimer disease in late onset families. Science 261:921–923.

Doan A, Thinakaran G, Borchelt DR, Slunt HH, Ratovitsky T, Podlisny M, Selkoe DJ, Seeger M, Gandy SE, Price DL, Sisodia SS. 1996. Protein topology of presenilin 1. Neuron 17:1023–1030.

Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL, Motulsky AR. 1986. Werner syndrome: a review of its symptomatology, natural history, pathogenic features, genetics and relationship to the natural aging process. Medicine 45:177–221.

Haass C, Schlossmacher MG, Hung AY, Vigo-Pelfrey C, Mellon A, Ostaszewski BL, Lieberburg I, Koo EH, Schenk D, Teplow DB, Selkoe DJ. 1992. Amyloid β-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. Nature 359:322–325.

Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin S, Yang F, Cole G. 1996. Correlative memory deficits. Aβ elevation and amyloid plaques in transgenic mice. Science 274:99–102.

Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, Mizusawa H, Nukina N, Ihara Y. 1994. Visualization of Aβ42(43)-positive and Aβ40-positive senile plaques with end-specific Aβ-monoclonal antibodies: evidence that an initially deposited amyloid basic species is Aβ1–42(43). Neuron 13:45–53.

Johnson FB, Sinclair DA, Guarente L. 1999. The molecular biology of aging. Cell 96:291–302.

Kang J, Lemaire H-G, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik K-H, Multhaup G, Beyreuther K, Miller-Hill B. 1987. The precursor of Alzheimer disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. Nature 325:733–736.

Price DL, Sisodia SS. 1994. Cellular and molecular biology of Alzheimer disease and animal models. Annu Rev Med 45:435–446.

Price DL, Sisodia SS, Borchelt DR. 1998. Alzheimer's disease—when and why? Nature Genetics 19:314–316.

Rapp PR, Amaral DG. 1992. Individual differences in the cognitive and neurobiological consequences of normal aging. Trends Neurosci 15:340–345.

Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Liang Y, Chi H, Lin C, Holman K, Tsuda T, Mar L, Sorbi S, Nacmias B, Piacentini S, Amaducci L, Chumakov I, Cohen D, Lannfelt L, Fraser PE, Rommens JM, St. George-Hyslop PH. 1995. Familial Alzheimer disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer disease type 3 gene. Nature 376:775–778.

Selkoe DJ. 1996. Amyloid β-protein and the genetics of Alzheimer disease. J Biol Chem 271:18295–18298.

Sisodia SS, Koo EH, Beyreuther K, Unterbeck A, Price DL. 1990. Evidence that β-amyloid protein in Alzheimer disease is not derived by normal processing. Science 248:492–495.

Thinakaran G, Borchelt DR, Lee MK, Slunt HH, Spitzer L, Kim G, Ratovitsky T, Davenport F, Nordstedt C, Seeger

M, Hardy J, Levey AI, Gandy SE, Jenkins N, Copeland N, Price DL, Sisodia SS. 1996. Endoproteolysis of presenilin 1 and accumulation of processed derivatives *in vivo*. Neuron 17:181–180.

Yankner BA. 1996. Mechanisms of neuronal degeneration in Alzheimer disease. Neuron 16:921–932.

BIBLIOGRAFIA

American Psychiatric Association. 1987. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd rev. ed. Washington, DC: American Psychiatric Association.

Arnold SE, Hyman BT, Flory J, Damasio AR, Van Hoesen GW. 1991. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer disease. Cereb Cortex 1:103–116.

Bachevalier J, Landis LS, Walker LC, Brickson M, Mishkin M, Price DL, Cork LC. 1991. Aged monkeys exhibit behavioral deficits indicative of widespread cerebral dysfunction. Neurobiol Aging 12:99–111.

Borchelt DR, Ratovitski T, Van Lare J, Lee MK, Gonzales VB, Jenkins NA, Copeland NG, Price DL, Sisodia SS. 1997. Accelerated amyloid deposition in the brains of transgenic mice co-expressing mutant presenilin 1 and amyloid precursor proteins. Neuron 19:939–945.

Braak H, Braak E. 1994. Pathology of Alzheimer disease. In: DB Calne (ed). *Neurodegenerative Diseases*, pp. 585–613. Philadelphia: Saunders.

Davis KL, Thal LJ, Gamzu ER, Davis CS, Woolson RF, Gracon SI, Drachman DA, Schneider LS, Whitehouse PJ, Hoover TM, Morris JC, Kawas CH, Knopman DS, Earl NL, Kumar V, Doody RS, Tacrine Collaborative Study Group. 1992. A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer disease. N Engl J Med 327:1253–1259.

Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, Scherr PA, Cook NR, Chown MJ, Hebert LE, Hennekens CH, Taylor JO. 1989. Prevalence of Alzheimer disease in a community population of older persons. Higher than previously reported. JAMA 262:2551–2556.

Farlow M, Gracon SI, Hershey LA, Lewis KW, Sadowsky CH, Dolan-Ureno J. 1992. A controlled trial of tacrine in Alzheimer disease. JAMA 268:2523–2529.

Glenner GG, Wong CW. 1984. Alzheimer disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. Biochem Biophys Res Commun 120:885–890.

Games D, Adams D, Alessandrini R, Barbour R, Berthelette P, Blackwell C, Carr T, Clemens J, Donaldson T, Gillespie F, Guido T, Hagopian S, Johnson-Wood K, Khan K, Lee M, Leibowitz P, Lieberburg I, Little S, Masliah E, McConlogue L, Montoya-Zavala M, Mucke L, Paganini L, Penniman E, Power M, Schenk D, Seubert P, Snyder B, Soriano F, Tan H, Vitale J, Wadsworth S, Wolozin B, Zhao J. 1995. Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F β-amyloid precursor protein. Nature 373:523–527.

Goate A, Chartier-Harlin M-C, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, Giuffra L, Haynes A, Irving N, James L, Mant R, Newton P, Rooke K, Roques P, Talbot C, Pericak-Vance M, Roses A, Williamson R, Rossor M, Owen M, Hardy J. 1991. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer disease. Nature 349:704–706.

Iwatsubo T, Mann DMA, Odaka A, Suzuki N, Ihara Y. 1995. Amyloid β protein (Aβ) deposition: Aβ42(43) precedes Aβ40 in Down syndrome. Ann Neurol 37:294–299.

Kitt CA, Price DL, Struble RG, Cork LC, Wainer BH, Becher MW, Mobley WC. 1984. Evidence for cholinergic neurites in senile plaques. Science 226:1443–1445.

Koo EH, Sisodia SS, Archer DR, Martin LJ, Weidemann A, Beyreuther K, Fischer P, Masters CL, Price DL. 1990. Precursor of amyloid protein in Alzheimer disease undergoes fast anterograde axonal transport. Proc Natl Acad Sci U S A 87:1561–1565.

Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH, Yu C-E, Jondro PD, Schmidt SD, Wang K, Crowley AC, Fu Y-H, Guenette SY, Galas D, Nemens E, Wijsman EM, Bird TD, Schellenberg GD, Tanzi RE. 1995. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer disease locus. Science 269:973–977.

Levy-Lahad E, Wijsman EM, Nemens E, Anderson L, Goddard KAB, Weber JL, Bird TD, Schellenberg GD. 1995. A familial Alzheimer disease locus on chromosome 1. Science 269:970–973.

Lezak MD. 1995. *Neuropsychological Assessment*, 3rd ed. NY: Oxford Univ. Press.

Martin LJ, Sisodia SS, Koom EH, Cork LC, Dellovade TL, Weidemann A, Beyreuther K, Masters C, Price DL. 1991. Amyloid precursor protein in aged nonhuman primates. Proc Natl Acad Sci U S A 88:1461–1465.

McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. 1984. Clinical diagnosis of Alzheimer disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer Disease. Neurology 34:939–944.

Morris JC, McKeel DW Jr, Storandt M, Rubin EH, Price JL, Grant EA, Ball MJ, Berg L. 1991. Very mild Alzheimer disease: informant-based clinical, psychometric, and pathologic distinction from normal aging. Neurology 41:469–478.

Mullan M, Crawford F, Axelman K, Houlden H, Lillius L, Winblad B, Lannfelt L. 1992. A pathogenic mutation for probable Alzheimer disease in the APP gene at the N-terminus of β-amyloid. Nat Genet 1:345–347.

Price DL, Davis PB, Morris JC, White DL. 1991. The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer disease. Neurobiol Aging 12:295–312.

Price DL, Sisodia SS, Borchelt DR. 1998. Genetic neurodegenerative diseases: the human illness and transgenic models. Science 282:1079–1083.

Roses AD. 1995. Apolipoprotein E genotyping in the differential diagnosis, not prediction, of Alzheimer disease. Ann Neurol 38:6–14.

Schellenberg GD, Bird TD, Wijsman EM, Orr HT, Anderson L, Nemens E, White JA, Bonnycastle L, Weber JL, Alonso ME, Potter H, Heston LL, Martin GM. 1992. Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer disease locus on chromosome 14. Science 258:668–671.

Selkoe DJ, Bell DS, Podlisny MB, Price DL, Cork LC. 1987.

Conservation of brain amyloid proteins in aged mammals and humans with Alzheimer disease. Science 235:873–877.

Shock NW, Greulich RC, Costa PT Jr, Andres R, Lakatta EG, Arenberg D, Tobin JD. 1984. *Normal Human Aging: The Baltimore Longitudinal Study of Aging*. Baltimore: U.S. Department of Health & Human Services.

Suzuki N, Cheung TT, Cai X-D, Odaka A, Otvos L Jr, Eckman C, Golde TE, Younkin SG. 1994. An increased percentage of long amyloid β protein secreted by familial amyloid protein precursor (APP717) mutants. Science 264:1336–1340.

Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, DeTeresa R, Hill R, Hansen LA, Katzman R. 1991. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. Ann Neurol 30:572–580.

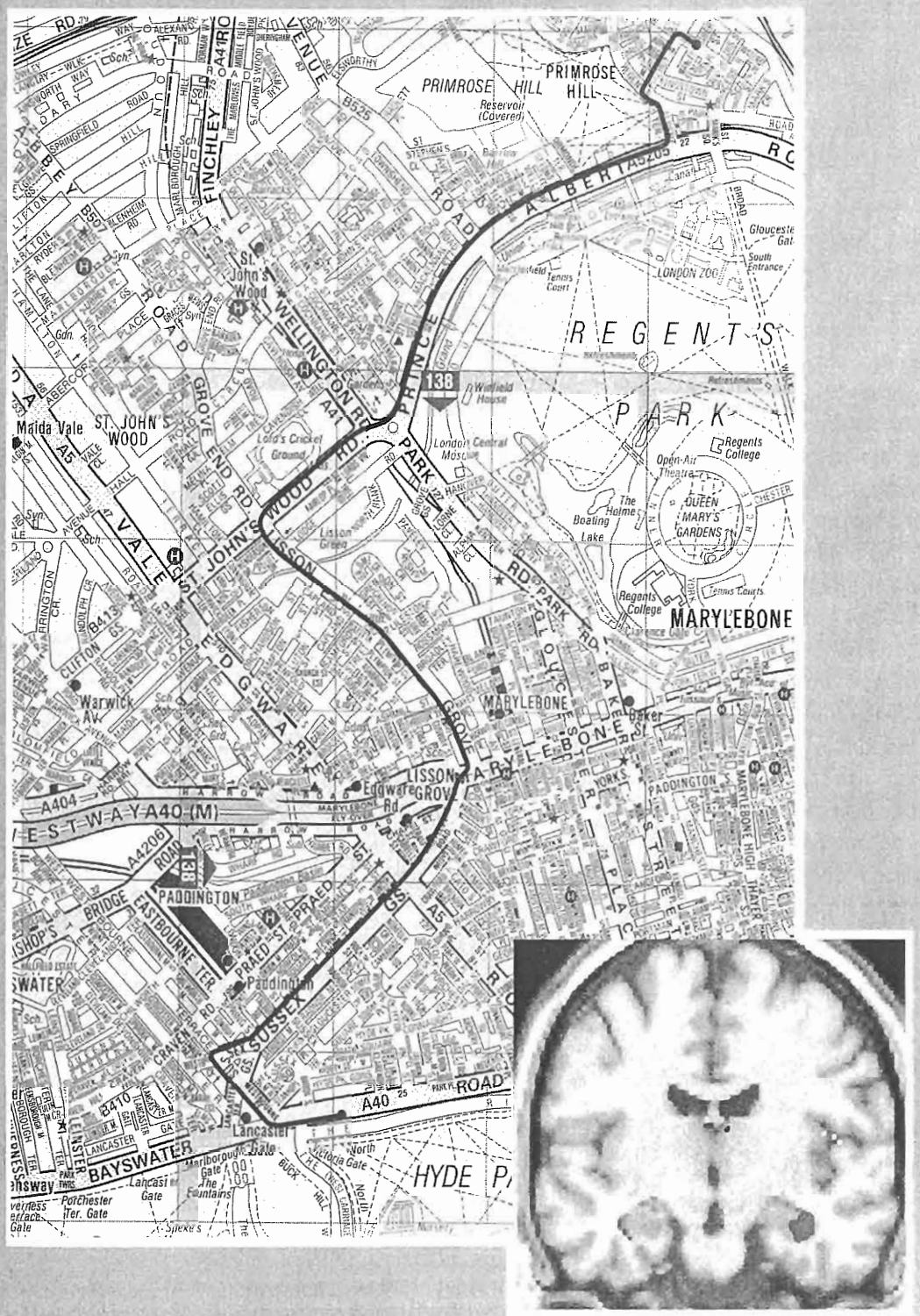
Van Broeckhoven C, Haan J, Bakker E, Hardy JA, Van Hul W, Wehnert A, Vegter-Van der Vlis M, Roos RAC. 1990. Amyloid protein precursor gene and hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (Dutch). Science 248:1120–1122.

Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, DeLong MR. 1982. Alzheimer disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. Science 215:1237–1239.

Wisniewski HM, Terry RD. 1973. Reexamination of the pathogenesis of the senile plaque. In: HM Zimmerman (ed). *Progress in Neuropathology*, 2:1–26. New York: Grune & Stratton.

Wong PC, Zheng H, Chen H, Becher MW, Sirinathsinghji DJS, Trumbauer ME, Chen HY, Price DL, Van der Ploeg LHT, Sisodia SS. 1997. Presenilin 1 is required for *Notch1* and *Dll1* expression in the paraxial mesoderm. Nature 387:288–292.

Parte IX


PRIMROSE HILL
PRIMROSE HILL
Reservoir (Covered)
ALBERT
ROAD
A5205
REGENTS
PARK
Regents College
Open-Air Theatre
QUEEN MARY'S GARDENS
The Holme
Boating Lake
Tennis Courts
Regents College
MARYLEBONE
LONDON ZOO
South Entrance
Glouceste Gat
St. John's Wood
Maida Vale
ST. JOHN'S WOOD
WELLINGTON RD
FINCHLEY
GROVE END RD
ST JOHN'S WOOD HIGH ST
PRINCE
PARK
Lisson Grove
MARYLEBONE
Baker St
Edgware Rd
A404
A40(M)
A4206
PADDINGTON
Paddington
BAYSWATER
A40
HYDE P
Lancaster Gate
Marlborough Gate
The Fountains
Victoria Gate
Porchester Ter. Gate
Speke's
Warwick Av.
Clifton
Sussex
Praed St
Bridge
Eastbourne Ter
Craven
Lancaster
Hall
Vale
Arlington
Abercorn
Hamilton
Springfield
Lisson Grove
Marylebone Rd
Park Rd
Baker St
Paddington
Marylebone High Street
Theatre
Wellington Rd
Finchley
Grove End Rd
St John's Wood High St
Prince Albert Rd
A5
A41
A4
B525
B413
B414
138
Whitfield House
London Central Mosque
Lord's Cricket Ground
Tennis Court

Parte IX

Capitolo 59	**Il linguaggio e le afasie**
Capitolo 60	**Turbe del pensiero e della volizione: la schizofrenia**
Capitolo 61	**Turbe dell'umore: la depressione, le forme maniacali e gli stati ansiosi**
Capitolo 62	**Apprendimento e memoria**
Capitolo 63	**I meccanismi cellulari dell'apprendimento e le basi biologiche dell'individualità**

PAGINA PRECEDENTE

Nell'Uomo l'ippocampo è implicato nell'elaborazione della memoria spaziale. Molta parte della vita dell'Uomo si svolge in ambienti ben conosciuti, nei quali la nozione di dove sta ogni cosa è divenuta parte integrante della così detta memoria semantica. In questa ricerca, è stata usata la tomografia computerizzata ad emissione di protoni (TEP) per studiare quali fossero i substrati nervosi della memoria topografica messi in azione da un gruppo di guidatori autorizzati di taxi della città di Londra, tutti con lunghi anni di esperienza, mentre cercavano di ricordare il percorso di alcuni complicati giri della città. Il ricordo del percorso, in questo caso da Hyde Park a Primrose Hill, determinava l'attivazione di un gruppo di regioni cerebrali particolari, ivi compreso l'ippocampo di destra. Il ricordo di siti famosi della città, dei quali i guidatori non sapevano però l'esatta ubicazione, attivava le stesse regioni cerebrali ma non l'ippocampo destro. Tutto ciò induce a ritenere che l'ippocampo venga attivato in maniera specifica per l'orientamento nei percorsi a largo raggio. Il ricordo di nozioni semantiche, non legato alla loro collocazione topografica, attivava, al contrario, il giro frontale inferiore sinistro. (Immagini tratte da: Maguire E.A., Frakoviak R.S., Frith C.D., 1996. *Learning to find your way: a role for the human hippocampal formation.* Proc. R. Soc. London B 263: 1745-1750.)

IX Il linguaggio, il pensiero, l'umore, l'apprendimento e la memoria

Nell'Uomo i centri sensitivi e motori occupano meno della metà della corteccia cerebrale. Il resto della superficie corticale è occupato dalle aree associative, che coordinano le attività che insorgono nei centri sensitivi e motori. Tre di tali aree associative, l'area prefrontale, l'area parieto-temporo-occipitale e l'area limbica, sono deputate alla pianificazione del comportamento cognitivo, all'elaborazione del pensiero, dei sentimenti, delle percezioni, del linguaggio, all'apprendimento, alla memoria, al comportamento emotivo e ai movimenti di destrezza.

La maggior parte delle prime conoscenze che mettevano in relazione le aree associative con le funzioni cognitive è stata ottenuta con lo studio di casi clinici di pazienti cerebrolesi. Per esempio, lo studio dei pazienti portatori di afasie ha fornito informazioni di grande valore sul modo con cui, nell'Uomo, i processi mentali sono distribuiti nei due emisferi cerebrali. Più di recente, le ricerche su animali da esperimento, e in particolare quelle condotte su animali modificati geneticamente, hanno permesso importanti progressi sulla conoscenza dei meccanismi neurali che stanno alla base di funzioni mentali diverse dal linguaggio.

Le modificazioni genetiche sugli animali da esperimento sono oggi di grande utilità nella valutazione di quale sia il contributo genetico e di quanto spetti all'apprendimento nei diversi tipi di comportamento. Infatti, anche le facoltà cognitive più elevate hanno una componente genetica. Le composizioni musicali possono costituire un buon esempio di ciò. La musica segue regole complesse e spesso astratte che devono venir apprese, eppure è chiaro che l'estro musicale ha una componente genetica strettamente integrata con gli aspetti tecnici che richiedono l'apprendimento. Johann Sebastian Bach era un genio musicale che ebbe molti figli, cinque dei quali divennero insigni musicisti e compositori. Anche il suo solo nipote fu un compositore e divenne clavicembalista alla corte di Prussia. Nel 1730 Bach poteva dire con orgoglio: "Con i componenti della mia famiglia posso allestire un concerto vocale e strumentale".

Le neuroscienze attuali sono neuroscienze *cognitive* e sono il prodotto della fusione della neurofisiologia con la neuroanatomia, l'embriologia, la biologia cellulare e molecolare e la psicologia cognitiva. Questa disciplina è basata sul principio, espresso per primo da Ippocrate più di duemila anni fa, che la maniera giusta di studiare la mente sia quella di studiare il cervello. Fino a una ventina di anni fa lo studio delle funzioni mentali superiori veniva affrontato in due modi complementari: con l'osservazione psicologica e con la fisiologia sperimentale perseguita con metodi invasivi. Nella prima parte del ventesimo secolo, allo scopo di evitare di impiegare concetti e ipotesi che non potevano avere riprova sperimentale, la psicologia si limitò rigidamente allo studio del comportamento, strettamente definito in termini di stimoli e risposte osservabili. I comportamentisti ortodossi ritenevano che fosse del tutto inutile parlare di coscienza, sentimenti, attenzione e perfino di motivazione.

Concentrandosi esclusivamente sulle attività motorie osservabili, i comportamentisti si domandavano soltanto cosa fosse in grado di fare un organismo vivente e come lo facesse. In effetti, analizzando quantitativamente e con cura il rapporto fra stimoli e risposte, siamo riusciti a capire a fondo come vengano acquisite ed impiegate le conoscenze "implicite". Tuttavia, gli uomini e gli altri animali superiori posseggono anche conoscenze "esplicite". Perciò è necessario domandarsi anche: cosa sa un animale del mondo che lo circonda e come è arrivato a saperlo? In che modo vengono rappresentate queste conoscenze nel cervello? E in che cosa la conoscenza esplicita differisce da quella implicita?

Il moderno tentativo di comprendere i meccanismi delle funzioni mentali superiori ebbe inizio verso la fine del diciottesimo secolo, quando il neuroanatomico tedesco Franz Joseph Gall emise l'ipotesi che le diverse funzioni mentali avessero una particolare localizzazione cerebrale. Già alla metà del diciannovesimo secolo i neurologi clinici osservavano i loro pazienti come se costituissero degli "esperimenti naturali" sulle funzioni cerebrali e studiavano le lesioni cerebrali autoptiche per scoprire dove erano localizzate le diverse funzioni cerebrali. Nel 1861 Pierre Paul Broca, proprio in base ai riscontri autoptici delle lesioni osservate nel cervello di pazienti afasici, riuscì a convincere la comunità scientifica che il linguaggio viene controllato da una particolare area del lobo frontale sinistro. Subito dopo fu localizzata la sede del controllo del movimento volontario e vennero delineate le varie cortecce sensoriali primarie deputate alla visione, all'udito, alle sensazioni somatiche ed al gusto.

Le neuroscienze stanno oggi iniziando ad analizzare la natura delle rappresentazioni interne che, come affermano gli psicologi cognitivi, intervengono fra stimolo e risposta nonché i processi mentali più strettamente dinamici studiati dalla psicoanalisi. Le neuroscienze non sono ancora state in grado di affrontare direttamente problemi come il senso soggettivo di individualità, la volontà e le finalità che sono comuni a tutti noi. In passato, se una particolare caratteristica comportamentale veniva ascritta a un processo mentale che non poteva venir osservato direttamente, tale processo doveva venir escluso dal novero delle ricerche in quanto non esistevano tecniche attendibili in grado di esaminare le funzioni cerebrali nel contesto di un comportamento. In questa parte del libro dimostreremo che le rappresentazioni interne delle esperienze possono venir esplorate in esperimenti controllati in quanto il sistema nervoso centrale è divenuto più accessibile agli esperimenti comportamentali.

Un problema essenziale della psicologia cognitiva e della psicoanalisi è quello della rispettiva importanza dei fattori genetici e dell'apprendimento nella formazione della rappresentazione mentale del mondo. Queste discipline trovano oggi un solido rinforzo nell'approfondimento delle conoscenze sul comportamento ottenute dalla neurobiologia. Il compito degli anni a venire sarà quello di dare origine a una psicologia che, pur interessandosi sempre ai problemi delle rappresentazioni mentali, delle dinamiche cognitive e degli stati mentali soggettivi, sia fortemente ancorata alle neuroscienze sperimentali.

Il linguaggio e le afasie[1]

- **Per linguaggio s'intende la capacità di codificare le idee in segnali. Il linguaggio deve esser tenuto distinto dal pensiero, dal saper leggere e scrivere e dalla capacità di espressione**
- **Il linguaggio ha una struttura universale**

  I bambini sviluppano spontaneamente linguaggi complessi

  Il linguaggio viene appreso e la capacità di apprenderlo è innata

  Gli altri animali sembrano privi di uno strumento analogo al linguaggio umano, ma il linguaggio stesso può essersi evoluto attraverso una selezione di tipo darwiniano
- **Le ricerche sulle afasie hanno portato alla scoperta di aree cerebrali specifiche correlate con il linguaggio**

  L'afasia di Broca consegue a vaste lesioni del lobo frontale

  I pazienti affetti da afasia di Broca incontrano difficoltà nella comprensione di frasi grammaticalmente complesse

  L'afasia di Wernicke consegue alla lesione di strutture del lobo temporale sinistro

  L'afasia di conduzione consegue alla lesione di strutture che sono in rapporto con le principali aree cerebrali del linguaggio

  Le afasie transcorticali motorie e sensitive dipendono da lesioni di aree limitrofe a quelle di Broca e di Wernicke

  L'afasia globale è una combinazione delle afasie di Broca, di Wernicke e di conduzione
- **Oltre alle aree classiche vi sono altre aree cerebrali che rivestono importanza per il linguaggio**
- **L'emisfero cerebrale destro è importante per l'espressività del linguaggio e per l'uso corretto del linguaggio corrente**
- **L'alessia e l'agrafia sono alterazioni acquisite che riguardano la lettura e la scrittura**
- **La dislessia dello sviluppo consiste nella difficoltà di apprendere a leggere**
- **Una visione d'insieme**

Il linguaggio è quello straordinario sistema che consente agli individui di comunicare una combinazione infinita di idee usando un flusso altamente strutturato di suoni (o, nei linguaggi a segni, un flusso strutturato di gesti manuali e di espressioni facciali). Il linguaggio rappresenta la parte più accessibile della mente ed è stato oggetto di studio per millenni da parte dei cultori di diverse discipline. Una serie di intense ricerche scientifiche sviluppate da linguisti e psicolinguisti in questi ultimi quarant'anni ha dimostrato che tutti i linguaggi si basano su principi generali particolarmente simili e che il linguaggio si sviluppa spontaneamente in tutti i bambini normali a qualsiasi società essi appartengano. Il linguaggio sembra perciò un adattamento culturale diffuso a tutta la nostra specie e, come vedremo, si basa su una serie di circuiti nervosi di elevata complessità.

Per linguaggio s'intende la capacità di codificare le idee in segnali. Il linguaggio deve esser tenuto distinto dal pensiero, dal saper leggere e scrivere e dalla capacità di espressione

La parola *linguaggio* viene usata in molti sensi, e nell'intraprendere una trattazione scientifica del linguaggio è utile distinguere, anzitutto, la facoltà di parlare come tale da altre capacità che vengono spesso confuse insieme.

1. In questo capitolo gli Autori propongono una serie di esempi di strutture linguistiche proprie della lingua inglese, che non sempre conservano analoga significatività se tradotte letteralmente in italiano. Sarebbe possibile ricorrere ad altri esempi, altrettanto validi, della lingua italiana ma difficilmente ciò potrebbe essere definito "una traduzione". Laddove è stato possibile tradurre senza grandi modificazioni le frasi inglesi, conservandone il significato strutturale, sono stati mantenuti gli esempi originali. In altri casi ciò non ci è sembrato possibile ed abbiamo allora preferito conservare il testo inglese e confinare fra parentesi, o in note a piè di pagina, l'esplicazione degli esempi stessi (N.d.T.).

In primo luogo, si dice spesso che il linguaggio non si può separare dal pensiero, ma in effetti è assolutamente necessario tener distinte le due cose. Il *pensare* costituisce la capacità di avere idee e di inferire nuove idee dalle vecchie; il *linguaggio* è la capacità di codificare le idee in segnali per comunicarle a qualcun altro. Il linguaggio, vale a dire il codice di trasmissione delle idee, è diverso dalle idee stesse. La gente non pensa soltanto con parole e frasi del proprio linguaggio naturale; i bambini nei primi anni di vita, i primati non umani, i soggetti afasici e i soggetti adulti normali pensano anche usando immagini visive, concetti e proposizioni astratte ed altre forme non linguistiche del pensiero. Inoltre il linguaggio è troppo ambiguo e schematico per esprimere bene tutto ciò che sa una persona.

In secondo luogo, il linguaggio deve essere distinto dalla lettura e dalla scrittura. Nella storia dell'Uomo il linguaggio scritto è un'acquisizione recente e deve essere formalmente insegnato, peraltro con risultati incostanti. Infine, la padronanza del linguaggio non si identifica con la padronanza delle regole, definite dagli insegnanti e dai manuali di stile, che *prescrivono* l'uso "corretto" del linguaggio stesso. Queste regole specificano le differenze che intercorrono fra le forme standardizzate e non standardizzate di espressione di un linguaggio (p.es., *isn't* e *ain't*[2]) e le convenzioni della prosa scritta. Lo studio scientifico del linguaggio è *descrittivo* e non *prescrittivo*. Esso si occupa di come parla la gente e non di come dovrebbe parlare. Perciò, per i linguisti, la "grammatica" è un'espressione che si riferisce alle regole che permettono alla gente di esprimere il proprio pensiero sotto forma di frasi sia quando parlano sia quando capiscono.

Il linguaggio ha una struttura universale

Tutte le culture umane possiedono un linguaggio e dappertutto la gente lo usa in modo creativo per comunicare nuove idee. In che modo ciò accade?

La struttura del linguaggio si basa su due componenti: le parole e la grammatica. Una *parola* è un'associazione arbitraria fra un suono ed un significato. Per esempio, noi usiamo la parola *gatto* (e non *ratto*, o *cane*, o *blicco*) per riferirci ad un certo animale, non perché la parola abbia in sé un nesso naturale con l'animale, ma semplicemente perché essa costituisce una convenzione universalmente condivisa e usata da una comunità di individui forniti di parola che, in qualche epoca della loro vita, hanno memorizzato l'esistenza di un nesso fra quel suono e quell'animale. All'età di 6 anni un bambino capisce all'incirca 13.000 parole e coloro che hanno superato un esame di maturità ne sanno usare almeno 60.000. Ciò sta ad indicare che i bambini stabiliscono un nesso fra un nuovo suono e un significato approssimativamente ogni 90 minuti di veglia. Il nesso è bidirezionale: basta che i bambini sentano una parola per usarla; essi non hanno bisogno di costruirla o di elementi a feed-back.

Le parole contenute nei grandi vocabolari di uso comune si riferiscono a un numero assai vasto di concetti, come oggetti, condizioni, eventi, movimenti, qualità, persone, vie e luoghi, e comprendono sostantivi, verbi, aggettivi, avverbi e alcune preposizioni. Le parole dei vocabolari di scuola (o grammaticali) contengono un numero assai più ristretto di significati in rapporto con i tempi, la logica e le relazioni fra i contenuti delle parole. Essi vengono usati soprattutto per definire la struttura delle frasi e comprendono articoli, verbi ausiliari, prefissi e suffissi, particelle pronominali e preposizioni non comprese nei vocabolari di uso comune.

La *grammatica* è il sistema che specifica il modo con cui le singole unità del vocabolario possono venir combinate in parole, in frasi e in periodi, e in che modo è possibile capire il significato di una combinazione da quello delle singole unità che la compongono e dal modo come esse sono disposte. La grammatica ci permette di distinguere, per esempio, fra *uomo che morde il cane* e *cane che morde l'uomo*, dalla posizione delle parole *uomo* e *cane* rispetto al verbo *morde*. Poiché la grammatica si basa su un gruppo di regole che servono per riunire le parole in nuove combinazioni e non sulla raccolta e sul ricordo di sequenze stereotipate di parole, il numero di frasi che un soggetto fornito di parola può dire e capire è enorme. Il numero delle possibilità cresce esponenzialmente con la lunghezza della frase; è possibile costruire all'incirca 10^{20} frasi grammaticalmente sensate con 20 parole o meno. In realtà, il numero delle frasi possibili, in teoria, è infinito perché è possibile infilare una frase dentro l'altra: *"Io credo ch'ei credesse ch'io credesse...."*

La grammatica comprende tre elementi principali: la morfologia, la sintassi e la fonologia. La *morfologia* si riferisce alle regole necessarie per combinare parole e suffissi in nuove parole, come nel caso di *radio* + *grafia* o di *pelliccia* + *i*. In molti linguaggi la morfologia è di estrema importanza per stabilire chi ha fatto che cosa a chi. I sostantivi vengono contrassegnati da suffissi che permettono di indicare se quel sostantivo è il soggetto agente o colui che subisce l'azione o qualche altro tipo di cosa o persona che abbia partecipato all'evento o alla condizione (p. es., *io* e *me*, *egli* e *gli*), mentre i verbi sono contrassegnati da suffissi che segnalano le diverse proprietà dei partecipanti (come persona, genere e numero) (p. es., *egli bighellona* o *essi bighellonano*).

La *sintassi* è il complesso delle regole necessarie per combinare le parole in frasi e periodi e per determinare le relazioni che intercorrono fra le diverse parole. Queste regole non allineano semplicemente una parola dopo l'altra. In prima approssimazione si può affermare che la sintassi obbedisce a tre principi. In primo luogo, sequen-

2. *Isn't* e *ain't*, in inglese, significano entrambe "non è". La prima espressione è grammaticalmente corretta, la seconda è una corruzione gergale, peraltro largamente usata come espressione colloquiale (N.d.T.).

ze di parole vengono raggruppate in frasi, che a loro volta vengono riunite in frasi più lunghe e così via, in modo da formare una struttura ad albero delle frasi. Per esempio, in *Animal Crackers* Groucho Marx dice: *"I once shot an elephant in my pajamas. How he got into my pajamas I'll never know"*. Il gioco di parole nasce dal fatto che è possibile costruire due frasi di significato diverso mantenendo la stessa sequenza di parole: [*I shot*] [*an elephant*] [*in my pajamas*] e [*I shot*] [*an elephant in my payamas*][3].

In secondo luogo, il verbo determina il modo con cui i significati delle parole di una frase devono venir integrati in una proposizione unica. Le voci del "vocabolario mentale" di una persona non comprendono soltanto il loro suono, il loro significato e la loro categoria grammaticale (sostantivi, aggettivi, preposizioni), ma anche categorie subgrammaticali. Esempi famigliari di queste subcategorie sono quelle dei verbi transitivi ed intransitivi. Un *verbo transitivo* richiede un complemento oggetto (si dice, p. es., *Maria ha divorato la sua pizza* e non solo *Maria ha divorato*), mentre un verbo intransitivo non ha complemento (p. es., diciamo *Maria ha pranzato* e non *Maria ha pranzato la pizza*). La subcategoria di un verbo specifica il ruolo semantico del suo *argomento*, ossia quello delle diverse entità che partecipano all'azione o che sono presenti nelle condizioni espresse dal verbo. Per esempio, nelle frasi *L'uomo teme il cane* e *L'uomo spaventa il cane*, la parola *uomo* svolge un ruolo diverso non ostante occupi la stessa posizione in entrambe le frasi. La parola *teme* specifica che "il soggetto è colui che prova paura mentre il complemento oggetto ne è la causa", mentre *spaventa* specifica "che il soggetto è la causa dello spavento mentre il complemento oggetto lo prova". Per capire la differenza fra queste due frasi è necessario poter distinguere il soggetto dal complemento oggetto; essi vengono distinti dalla loro posizione nella frase, dal loro caso o da entrambi.

Il terzo principio della sintassi è che due frasi di un periodo sono talvolta legate e si riferiscono alla stessa entità del mondo esterno, processo detto anche di *anafora*. Per esempio, nella frase *Sheila si è lavata*, la parola *Sheila* e la particella *si* vengono intese come riferite alla stessa persona. Talvolta il processo di anafora lega una parola a un vuoto strutturale che segue nella frase e che fornisce un indizio sul ruolo assunto da quella parola. Nella frase *Chi ha morso – il cane* il ruolo semantico di *chi* (l'uomo che è stato morso) non viene determinato dalla sua posizione all'inizio della frase ma dal fatto che dopo le parole *ha morso* la posizione del complemento oggetto resta vuota. Vale a dire che la posizione del complemento oggetto viene lasciata vuota e non viene espressa in modo esplicito da chi parla. Questo fenomeno ha spinto Noam Chomsky a fare una distinzione fra struttura profonda e struttura superficiale di un periodo. Nella *struttura profonda* ogni gruppo di parole sta nella sua posizione naturale (p. es., *chi* dovrebbe seguire *ha morso*). Tuttavia, una regola di movimento o trasformazione può spostare il gruppo di parole da una posizione a un'altra (p. es., all'inizio del periodo), lasciandosi dietro un vuoto (o *traccia*). La struttura che ne consegue vien detta *struttura superficiale.*

Il terzo sottosistema della grammatica, o *fonologia*, consiste in una serie di regole in grado di combinare i diversi suoni nella struttura stabile del linguaggio. Per esempio, noi possiamo supporre che la parola *blicco* possa essere una parola italiana, mentre *ngagat* non lo è. A differenza della sintassi e della morfologia, la fonologia non assegna alcun significato agli elementi che pone in combinazione. Gli elementi sonori di fonemi come la *t* e la *i*, e le loro componenti articolatorie, come l'emissione della voce o l'uso della punta della lingua, non hanno alcun significato in sé e le loro combinazioni non corrispondono ad alcuna relazione che abbia senso fra le diverse entità. (Non vi è nulla nell'ordine delle lettere *d*, *o*, *g* che possa far presagire che il significato di *dog* [cane] sia diverso da quello di *god* [dio]). Le regole della fonologia, quindi, rappresentano solo un modo per costruire, da un piccolo numero di suoni articolati, un enorme gruppo di parole possibili, ciascuna delle quali possiede un significato arbitrario da memorizzare. La fonologia comprende anche la *prosodia*, cioè l'insieme delle intonazioni, delle sottolineature e delle pause con cui vengono pronunciate le frasi e i periodi. La prosodia può anche avere un ruolo grammaticale, per esempio per distinguere parole diverse (*blackboard* [lavagna] da *black board* [tavola nera]), ma, in generale, svolge una funzione comunicativa più larga che permette di distinguere le domande dalle affermazioni, conferisce enfasi, indica sarcasmo ed esprime emozioni.

L'uso della grammatica e del vocabolario non consentono, da soli, la formulazione o la comprensione di una frase. La grammatica e il vocabolario costituiscono semplicemente dei codici, o dei protocolli, che stabiliscono relazioni fra segnali e significati di un determinato linguaggio. Per formulare una frase è necessario scegliere le parole e usare le regole della grammatica per codificare un'idea o un'intenzione (cioè, per inviare un messaggio) e poi generare una serie di comandi diretti al sistema motorio per l'emissione di suoni articolati. Per capire una frase è necessario coordinare le informazioni che entrano attraverso il sistema uditivo (o il sistema visivo nel linguaggio dei segni e nella scrittura) con le nozioni della grammatica e con le conoscenze lessicali e inviare informazioni circa la relativa interpretazione (del messaggio) ai sistemi che stanno alla base della memoria e del pensiero. L'uso del linguaggio, pertanto, richiede un flusso di informazioni complesse che interessano gran parte del cervello.

3. La frase di Groucho Marx viene generalmente letta come: "Una volta [ho ammazzato] [un elefante] [mentre ero in pigiama]", ma la stessa sequenza di parole potrebbe anche significare: "Una volta [ho ammazzato] [un elefante] [che si trovava nel mio pigiama]". Da qui la chiusa inattesa e di grande comicità: "Non capirò mai come abbia fatto quell'elefante ad infilarsi nel mio pigiama" (N.d.T.).

I bambini sviluppano spontaneamente linguaggi complessi

Secondo Darwin, "L'uomo ha una tendenza spontanea a parlare, come possiamo vedere dal balbettio di tutti i nostri bambini; mentre non si può dire che ogni bambino abbia la tendenza istintiva a produrre birra, a fare il pane o a scrivere". Nel primo anno di vita i bambini si esercitano con i suoni. Essi cominciano ad emettere suoni che assomigliano a parole verso i 5-7 mesi, balbettano mediante sillabe già ben formate verso i 7-8 mesi ed emettono un flusso di suoni articolati simile a delle vere frasi all'età di un anno. Nei primi mesi di vita essi sono in grado di distinguere i suoni caratteristici del linguaggio, compresi alcuni suoni che non vengono usati nel linguaggio dei genitori e che i genitori stessi non sono normalmente in grado di distinguere (p. es., i bebè giapponesi sono in grado di distinguere la *r* dalla *l*). All'età di 10 mesi la capacità di distinguere i diversi fonemi è all'incirca uguale a quella dei genitori. La sintonizzazione della percezione del linguaggio con quello che viene parlato nell'ambiente specifico che circonda l'infante precede l'emissione delle prime parole; essa deve pertanto basarsi su una serie di complicate analisi acustiche sviluppate dall'infante stesso piuttosto che sulla correlazione fra i suoni delle parole ed il loro significato.

Le prime parole vengono pronunciate all'incirca in corrispondenza del primo compleanno del bambino e la velocità di apprendimento di nuove parole aumenta in modo improvviso attorno ai 18 mesi, che è anche l'età alla quale i bambini cominciano a collegare le parole in combinazioni del tipo *more outside* (stiamo ancora fuori) e *allgone doggie* (il cane è sparito). All'età di 2 anni i bambini parlano già con frasi di struttura complessa e sono abbastanza padroni del vocabolario grammaticale della propria lingua (articoli, preposizioni, ecc.). All'età di 3 anni, in generale, i bambini usano già i vocaboli e le forme grammaticali in modo corretto, usano la maggior parte delle costruzioni del linguaggio parlato in maniera adeguata e, per lo più, conversano in maniera fluente ed espressiva. Anche se i bambini commettono ancora molti errori, questi riguardano solo una minoranza di parole e sono sempre gli stessi. In realtà, ciò non è che la conferma di ciò che potremmo già aver desunto dal fatto che i bambini sono spesso così eloquenti e creativi: i bambini non stanno semplicemente imitando i genitori, ma si impegnano in complicate analisi grammaticali del linguaggio che sentono parlare.

Prendiamo, per esempio, quest'errore di un bambino di 3 anni: *Mummy, why did he dis it appear?* (Mamma, perché l'ha fatto sparire?). In primo luogo, esso dimostra che i bambini non registrano soltanto sequenze di suoni, ma stanno ben attenti anche alle desinenze delle parole. Il bambino in questione ha analizzato male *disappear* (sparire, come se si dovesse dire: *dis appear*). In secondo luogo, l'errore dimostra anche che i bambini cercano di classificare le parole in categorie grammaticali. Questo *appear* tirato fuori dal bambino non viene usato come vengono usati i verbi dalle persone adulte, ma come un'unità del discorso che il bimbo ha desunto dal contesto, ed esattamente come se fosse un avverbio (altri esempi di questo tipo si trovano in espressioni come *blow away* [soffiar via] e di *take apart* [smontare]). L'errore dimostra, infine, il modo con cui i bambini vanno alla ricerca di subcategorie grammaticali che determinano un'interazione fra parole e grammatica. In questo caso, il bambino ha trasformato un verbo intransitivo che significa "sparire" in un verbo transitivo che significa "far sparire" conformemente al largo uso che si fa in inglese di queste forme: *The ice melted/She melted the ice* (Il ghiaccio fuse/Ella ha fuso il ghiaccio); *The ball bounced/She bounced the ball* (La palla rimbalzò/Ella fece rimbalzare la palla) e così via.

Il linguaggio viene appreso e la capacità di apprenderlo è innata

Il linguaggio, come altre capacità cognitive, non può essere considerato interamente innato o interamente appreso. È ovvio che l'apprendimento abbia un ruolo fondamentale: ogni bambino finirà con l'acquisire il linguaggio al quale verrà esposto. Analogamente, i cosiddetti "bambini selvaggi", che sono stati abbandonati dai genitori e sono riusciti a sopravvivere nella foresta, o quelli che sono stati allevati in ambiente silente da genitori handicappati sono sempre muti. Ma l'apprendimento non può aver luogo senza che ci sia un meccanismo innato sul quale opera l'apprendimento stesso e, d'altra parte, gli animali delle altre specie, esposti agli stessi stimoli di un bambino, non imparano mai a parlare. Nel 1959 Chomsky propose un'ipotesi, che allora fu considerata rivoluzionaria, che i bambini posseggano una serie di circuiti nervosi innati dedicati in maniera specifica all'acquisizione del linguaggio. Quest'ipotesi viene ancor'oggi discussa; alcuni psicologi e linguisti ritengono che le capacità innate del linguaggio non rappresentino un sistema specifico, ma facciano parte di una capacità più generale di apprendere strutture e che le aree cerebrali devolute allo sviluppo di queste capacità non abbiano caratteristiche specificamente modellate per la struttura del linguaggio.

A sostegno dell'ipotesi di Chomsky sono state addotte diversi tipi di prove. In primo luogo, esistono elementi fondamentali che possono venir desunti dalla distribuzione del linguaggio nelle diverse razze umane. Sia gli individui appartenenti a culture primitive che bambini di tre anni abbandonati o adulti appartenenti al nostro tipo di cultura, ma con un basso livello di istruzione, riescono a padroneggiare con disinvoltura strutture grammaticali complesse non appena acquisiscono un linguaggio e ciò accade senza la necessità di speciali corsi di addestramento o di ripasso. In realtà, se i bambini appartenenti ad un certo ambiente sociale non vengono esposti ad un linguaggio corrente, se ne creano uno di loro invenzione;

è così che sono nati i linguaggi a segni dei sordi. Analogamente, nei secoli diciottesimo e diciannovesimo i figli degli schiavi che vivevano nelle piantagioni e i bambini che vivevano in altre società di cultura mista ed erano esposti ai cosiddetti linguaggi *pidgin*[4] (ridotti a semplici sequenze di parole corrotte) parlati dai loro genitori svilupparono una serie di linguaggi ben strutturati, i cosiddetti linguaggi *creoli*. In tutti questi casi i linguaggi che i bambini arrivano a padroneggiare o che creano essi stessi seguono il disegno universale del linguaggio che abbiamo descritto all'inizio di questo capitolo.

Inoltre, in diversi tipi di condizioni patologiche il linguaggio e l'intelligenza, generalmente intesa, possono essere completamente dissociati. I bambini affetti da una sindrome ereditaria detta *alterazione specifica del linguaggio* sono generalmente intelligenti, hanno un udito perfetto e possono stabilire interazioni sociali normali, ma presentano una persistente difficoltà nel parlare e nel comprendere cose che vengono loro esposte seguendo le regole grammaticali del loro stesso linguaggio. Al contrario, bambini con un certo grado di ritardo mentale sono in grado di esprimere le loro idee puerili ed incoerenti in maniera fluente e con una grammatica impeccabile. Questi bambini, inoltre, riescono a ottenere valutazioni normali nei test di comprensione di frasi complesse. Queste dissociazioni in cui le capacità linguistiche complesse sono preservate nonostante la compromissione delle facoltà intellettive si osservano in soggetti affetti da idrocefalo dovuto a spina bifida e nei pazienti della sindrome di Williams, che è una forma di ritardo mentale dovuto a uno sviluppo ridotto del cromosoma 7.

Infine, la grammatica ha un carattere ambivalente che incide parzialmente anche sulle categorie che stanno alla base dei concetti e dei ragionamenti. Consideriamo le due affermazioni: *It is raining* (sta piovendo) e *Pat is running* (Pat sta correndo). Sia *it* che *Pat* svolgono la stessa funzione grammaticale; entrambe sono il soggetto della frase e la loro posizione può venir invertita con quella del verbo per formulare una domanda (*Is it raining? Is Pat running?*)[5] nonostante che "it" sia un elemento grammaticale puro senza contenuto cognitivo. Sebbene la frase *The child seems to be sleepy* (sembra che il bimbo sia addormentato) possa venir abbreviata in *The child seems sleepy* (il bimbo sembra addormentato) la frase, quasi del tutto uguale, *The child seems to be sleeping* (sembra che il bambino stia dormendo) non può venir abbreviata in *The child seems sleeping* (Il bimbo sembra dormendo). Sottigliezze come queste, che vengono ben percepite da chiunque parli e che non necessitano di un particolare addestramento o di un ripasso sistematico, sono conseguenze della struttura della grammatica e non possono venir desunte dai principi che stabiliscono il senso delle cose o la facilità o difficoltà della loro comprensione.

Riassumendo, possiamo dire che i bambini acquisiscono il linguaggio facendo uso di capacità che sono più specifiche di quelle dell'intelligenza generalmente intesa, anche se non così specifiche come quelle necessarie per imparare una lingua particolare come l'inglese, il giapponese e così via. Che cosa c'è allora di innato? Presumibilmente si tratta di qualche sistema neurale che analizza i segnali di comunicazione che provengono dalle altre persone, non come sequenze arbitrarie di suoni o di comportamenti ma secondo la struttura del linguaggio. Seguendo questo schema il bambino impara un lessico composto da un accoppiamento bidirezionale ed arbitrario di suoni e significati e da diversi tipi di regole grammaticali. Una di queste regole riunisce gli elementi fonologici in parole; altre regole riuniscono le parole in parole, frasi e periodi di dimensioni maggiori seguendo i principi della struttura delle frasi, le categorie e le subcategorie grammaticali, i casi e le concordanze, l'anafora, le dipendenze a distanza e i movimenti di trasformazione. Con ogni probabilità tutte queste capacità hanno preso origine da adattamenti del cervello umano nati nel corso dell'evoluzione.

Gli altri animali sembrano privi di uno strumento analogo al linguaggio umano, ma il linguaggio stesso può essersi evoluto attraverso una selezione di tipo darwiniano

Si potrebbe pensare che, se il linguaggio si è evoluto gradualmente seguendo una selezione naturale di tipo darwiniano, esso debba aver avuto un precursore negli altri animali. Tuttavia, i sistemi naturali di comunicazione delle specie animali non umane sono nettamente diversi dal linguaggio dell'Uomo. Essi si basano su uno di questi tre schemi: un numero finito di richiami (p. es., un richiamo per gettare l'allarme per la presenza di predatori o un avvertimento di supremazia su un certo territorio), un segnale analogico continuativo che registra l'entità di una certa condizione (p. es., la danza delle api che segnala la distanza di una certa sorgente alimentare) o, ancora, sequenze di risposte replicate più volte in successione casuale che servono come variazioni di un tema fisso (come nel canto degli uccelli). Non vi è alcuna somiglianza con il sistema combinatorio, praticamente illimitato, di elementi distinti, ciascuno dei quali ha un senso compiuto, che si può osservare nel linguaggio umano.

In situazioni artificiali è possibile allenare alcune specie animali ad imitare alcuni aspetti del linguaggio uma-

4. Veniva così chiamato l'inglese elementare e corrotto parlato per lo più dai cinesi immigrati negli Stati Uniti (N.d.T.).

5. In inglese ogni frase deve avere un soggetto espresso. Pertanto, mentre noi diciamo "sta piovendo" gli inglesi dicono "Esso" (*it*, il tempo) sta piovendo. Analogamente, nelle forme interrogative, in italiano è molto spesso sufficiente l'intonazione della frase per passare da una affermazione a una interrogazione, mentre in inglese è necessario trasporre il soggetto dopo il verbo, come indicato negli esempi riportati. Ciò deve venir fatto anche quando il soggetto non corrisponde a nessuna entità precisa, come negli esempi: "Esso sta piovendo" ovvero "Sta esso piovendo?" del testo (N.d.T.).

no. In numerosi esperimenti, tanto famosi quanto controversi, è stato possibile insegnare a scimpanzé e gorilla ad usare segnali manuali tratti dal Linguaggio Americano dei Segni (mai però le sue regole grammaticali), a manipolare interruttori o segnali colorati e ad eseguire alcuni comandi semplici impartiti a voce. Ai pappagalli e ai delfini è anche possibile insegnare ad emettere sequenze ordinate di suoni o ad eseguire altri tipi di segnali. Queste ricerche sono state di grande utilità in quanto ci hanno insegnato molto sulle categorie cognitive di diverse specie non umane, ma l'importanza di questi comportamenti animali in rapporto al linguaggio umano è assai discutibile.

Non è questione di voler sapere se sia giusto o no chiamare "linguaggi" questi sistemi artificiali. Questo non è un problema scientifico ma una questione di definizione, di quanto vogliamo stiracchiare il significato della parola *linguaggio*. Il problema scientifico, e il solo problema che abbia importanza per sapere se questi sistemi appresi artificialmente possano servire come modelli animali del linguaggio, è se queste capacità sono *omologhe* al linguaggio dell'Uomo, cioè se i due sistemi cognitivi hanno la stessa organizzazione di fondo in quanto sono derivati da un unico sistema presente in un antenato comune. Per esempio, i biologi non discutono se le strutture di tipo alare di certi roditori capaci di volo planato (scoiattolo volante) possano definirsi delle "vere ali" o siano qualche cosa di diverso (si tratta infatti di una questione di definizione, priva di contenuto informativo). Queste strutture non sono omologhe alle ali dei pipistrelli perché il loro disegno anatomico è del tutto diverso e riflette una storia evolutiva completamente differente. Le ali dei pipistrelli costituiscono la modificazione della mano di un comune antenato mammifero, le ali dello scoiattolo volante sono semplicemente una modificazione della cassa toracica. Le due strutture, perciò, sono soltanto simili come funzione ovvero sono *analoghe* ma non omologhe.

Sebbene i sistemi artificiali di segnalazione che possono venir insegnati agli animali abbiano qualche analogia con il linguaggio dell'Uomo (p. es., vengono usati per comunicare e talvolta comportano la combinazione di diversi segni di base), sembra assai improbabile che essi possano essere omologhi al linguaggio. Per acquisire qualche capacità rudimentale gli scimpanzé necessitano di allenamenti prolungati, svolti secondo protocolli escogitati da un'altra specie (l'Uomo); le capacità acquisite si limitano per lo più all'esecuzione di un certo numero di segni disposti in sequenze ripetitive e quasi casuali che vengono usate per chiedere cibo o per risvegliare simpatia. La struttura di fondo del linguaggio umano, e in particolare la formazione delle parole, delle frasi e dei periodi secondo un unico disegno che sta alla base sia della loro emissione che della loro comprensione, non emerge affatto mentre i diversi animali interagiscono fra loro e, per quanto ne sappiamo finora, non può venir loro insegnata.

Tutto ciò è in netto contrasto con ciò che osserviamo nei bambini che imparano spontaneamente migliaia di parole; le combinano in frasi nuove nelle quali ogni parola ricopre un ruolo; rispettano la corretta successione delle parole, i casi e le concordanze usati nel linguaggio dalle persone adulte; usano il linguaggio per una quantità di ragioni non meramente utilitarie, come esprimere un giudizio su cose interessanti, e interpretano in modo creativo la complessità delle regole grammaticali che apprendono (come ben risulta dagli errori sistematici che commettono o dal fatto che siano stati in grado di creare nuovi linguaggi di segni o i linguaggi creoli.

Tale mancanza di omologia non è tale, tuttavia, da mettere in dubbio la natura darwiniana e graduale dell'evoluzione del linguaggio. L'Uomo non si è evoluto direttamente dagli scimpanzé. Entrambe le specie animali si sono evolute a partire da un antenato comune, probabilmente circa 6-8 milioni di anni fa. In questo lasso di tempo si sono succedute circa 300.000 generazioni nel corso delle quali il linguaggio ha potuto evolversi gradualmente nelle diverse specie che hanno condotto all'Uomo, dopo la separazione dalle specie che hanno condotto allo Scimpanzé. Con ogni probabilità il linguaggio si è evoluto nella progenie umana per via di due adattamenti correlati fra loro che hanno avuto luogo nei nostri progenitori. Anzitutto essi svilupparono una serie di tecnologie per meglio sfruttare le risorse dell'ambiente e intrattenevano inoltre intense relazioni di cooperazione con gli altri individui della specie. Queste caratteristiche del tipo di vita degli ominidi dovettero essere preesistenti al linguaggio e potrebbero essere stati i fattori che gli hanno dato origine. Infatti, il linguaggio avrebbe avuto un effetto benefico sull'evoluzione degli ominidi in quanto avrebbe loro permesso di far partecipi gli altri uomini del proprio ceppo delle nuove conoscenze acquisite a duro prezzo e di scambiare informazioni con gli individui dei ceppi vicini.

In ogni caso, le origini specifiche del linguaggio sono oscure. L'*Homo abilis*, che visse fra 2,5 e 2 milioni di anni fa, ha lasciato nascosti depositi di manufatti di pietra che avrebbero potuto servire come fondamenta delle case o come punti dove macellare le prede. La necessità di comunicare ad altri le tecniche necessarie per costruire questi manufatti e le interazioni sociali indispensabili per indicare la localizzazione dei depositi può aver reso necessario all'*H. abilis* di foggiare una qualche specie di linguaggio, anche se tutto ciò è pura speculazione. Nei crani dell'*H. abilis* sono impresse leggere impronte della disposizione dei giri cerebrali e sono visibili ed hanno dimensioni maggiori nell'emisfero sinistro alcune aree che nell'uomo moderno sono devolute al linguaggio (l'area di Broca e i giri sopramarginale e angolare). Ovviamente, non possiamo essere certi che queste aree fossero adibite al linguaggio in quanto esistono aree omologhe anche nelle scimmie, anche se tali aree non svolgono alcuna funzione nei sistemi di comunicazione vocale di questi animali. L'*Homo erectus*, che partendo dall'Africa si

espanse nella maggior parte del Vecchio Mondo fra 1,5 milioni e 500.000 anni fa, sapeva accendere il fuoco e usava un tipo stereotipato di ascia a mano. Non è difficile pensare che il linguaggio possa aver dato un grande impulso a queste scoperte, ma anche in questo caso non possiamo esserne certi.

Si ritiene che il primo *Homo sapiens* sia comparso circa 200.000 anni fa e che si sia mosso dall'Africa circa 100.000 anni fa. Il suo cranio è simile al nostro ed egli sapeva usare una serie di strumenti, molto ben costruiti e complessi, che sono alquanto diversi a seconda delle regioni dove sono stati rinvenuti. Quasi certamente l'*Homo sapiens* possedeva un linguaggio, dato che la sua anatomia fa pensare che fosse biologicamente molto simile all'uomo moderno e dato che tutti gli uomini moderni posseggono un linguaggio. L'ultima divergenza delle principali razze umane si manifestò, con ogni probabilità, circa 50.000 anni fa, e tale data costituisce l'ultimo limite che si può porre alla nascita del linguaggio, in quanto tutte le razze moderne hanno capacità linguistiche praticamente indistinguibili.

Le ricerche sulle afasie hanno portato alla scoperta di aree cerebrali specifiche correlate con il linguaggio

La mancanza di facoltà omologhe nelle altre specie animali ha impedito la costruzione di modelli animali del linguaggio; pertanto, le nostre conoscenze sulle basi nervose del linguaggio hanno dovuto basarsi su fonti diverse. La sorgente di gran lunga più importante è stata lo studio delle alterazioni del linguaggio, note anche come afasie, determinate da lesioni cerebrali circoscritte, consecutive, per lo più, a incidenti vascolari cerebrali o a traumi del capo.

Le prime ricerche sulle afasie hanno aperto una strada che ha condotto a numerose importanti scoperte sulle basi nervose dell'elaborazione del linguaggio. In primo luogo, esse hanno messo in evidenza che nella maggioranza degli individui il linguaggio dipende in maniera critica dall'emisfero sinistro piuttosto che da strutture dell'emisfero destro. I soggetti destrimani, con poche eccezioni, presentano tutti una dominanza cerebrale sinistra per il linguaggio, e lo stesso si può dire anche per la maggioranza dei soggetti mancini. In totale, circa il 96% degli uomini dipendono dall'emisfero sinistro per quanto attiene l'elaborazione del linguaggio rispetto alla grammatica, al lessico, alla capacità di raggruppare fonemi diversi e all'emissione della parola. Anche l'*American Sign Language*, che si basa su segnali visuomotori piuttosto che sui segnali uditivi del linguaggio, dipende essenzialmente dall'emisfero sinistro. In secondo luogo, i primi studi sulle afasie misero in evidenza che le lesioni che interessano le due principali aree corticali connesse con il linguaggio, la prima localizzata nella regione frontale laterale e la seconda nel lobo temporale posteriore supe-

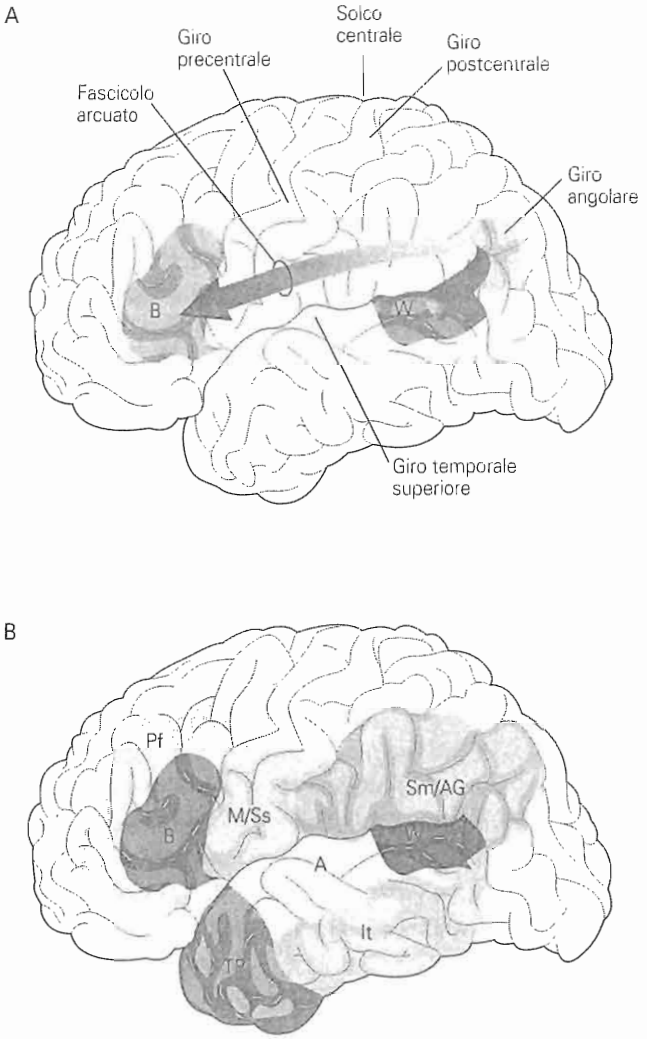


Figura 59.1 Aree del cervello dell'Uomo in rapporto con il linguaggio.
A. In questa veduta laterale della superficie esterna dell'emisfero cerebrale sinistro è illustrato uno schema altamente semplificato delle aree primarie del linguaggio. L'area di Broca (B) è adiacente alla regione della corteccia motrice (area precentrale) che controlla i movimenti dell'espressione facciale, dell'articolazione delle parole e della fonazione. L'area di Wernicke (W) è localizzata nel lobo temporale posteriore superiore vicino all'area uditiva primaria (giro temporale superiore). Le aree di Broca e di Wernicke sono interconnesse da un fascio bidirezionale di fibre detto fascicolo arcuato (freccia). Queste regioni fanno parte di una complessa rete di aree che danno tutte un contributo all'elaborazione normale del linguaggio.
B. Ipotesi moderna e più elaborata delle aree del linguaggio in una veduta laterale dell'emisfero sinistro. Queste aree contengono tre sistemi funzionali dedicati al linguaggio: il sistema di implementazione, il sistema di mediazione e il sistema concettuale. Due di questi sistemi sono illustrati nella figura. Il *sistema di implementazione* è composto da numerose regioni localizzate attorno alla scissura di Silvio di sinistra. Esso comprende le aree classiche del linguaggio (B = area di Broca; W = area di Wernicke) e il contiguo giro sopramarginale sinistro (Sm), il giro angolare (AG), la corteccia uditiva (A), la corteccia motrice (M) e la corteccia somatosensitiva (Ss). I componenti posteriori e anteriori del sistema di implementazione, rappresentati rispettivamente dalle aree di Wernicke e di Broca, sono connessi fra loro dal fascicolo arcuato. Il *sistema di mediazione* circonda quello di implementazione a mo' di cintura (aree in blu). Le regioni che sono state identificate finora sono tutte localizzate nel polo temporale sinistro (TP), nella corteccia inferotemporale sinistra (It) e nella corteccia prefrontale sinistra (Pf). Il complesso dei nuclei della base di sinistra (non illustrato in figura) fa parte integrale del sistema di implementazione del linguaggio. (Per concessione di H. Damasio.)

riore, determinavano la comparsa delle afasie clinicamente più diffuse e che tali afasie colpivano il linguaggio in modo del tutto diverso. Queste due aree corticali sono rispettivamente l'area di Broca e l'area di Wernicke (Figura 59.1).

Tali osservazioni permisero ai neurologi di mettere a punto un modello di linguaggio che è oggi noto come modello di Wernicke-Geschwind. La versione iniziale di questo modello comprendeva i seguenti elementi. In primo luogo, si ipotizzava che le aree cerebrali di Wernicke e di Broca svolgessero il compito rispettivo di analizzare le immagini acustiche delle parole e di articolarle foneticamente. In secondo luogo, si riteneva che il fascicolo arcuato fosse una via unidirezionale che trasportava le informazioni dall'area di Wernicke a quella di Broca. Da ultimo, si presumeva che sia l'area di Wernicke che quella di Broca interagissero con le aree associative polimodali. Dopo che il suono di una parola veniva analizzato nelle vie uditive e i segnali acustici avevano raggiunto l'area di Wernicke, il significato della parola veniva evocato dall'attivazione di aree cerebrali poste a valle rispetto all'area di Wernicke.

Analogamente, i significati non verbali venivano trasformati in immagini acustiche nell'area di Wernicke e divenivano vocalizzazioni dopo che queste immagini venivano trasferite all'area di Broca attraverso il fascicolo arcuato. Infine, anche le capacità di leggere e scrivere dipendevano entrambe dall'area di Wernicke e di Broca, che, nel caso della lettura, ricevevano afferenze visive dalle cortecce visive dell'emisfero sinistro e, nel caso della scrittura, si estrinsecavano in un'uscita motoria tramite l'area di Exner (localizzata nella corteccia premotoria, sopra l'area di Broca).

Questo modello generale ha costituito la base di un'utile classificazione delle afasie (Tabella 59.1) ed ha rappresentato lo schema di fondo dal quale sono partite tutte le successive ricerche sulle basi neurali del linguaggio. Tuttavia, in questi ultimi decenni nuovi studi sugli effetti delle lesioni e ricerche di psicolinguistica e di neuropsicologia sperimentale hanno dimostrato che questo modello generale presenta notevoli limitazioni. In particolare, sono stati fatti molti progressi dopo l'avvento di nuove tecnologie, fra le quali la tomografia ad emissione di positroni (TEP), la risonanza magnetica funzionale per immagini (RMIf), la registrazione di potenziali elettrici coincidenti con eventi nervosi (ERP) e la registrazione diretta di potenziali elettrici dalla superficie cerebrale esposta di pazienti sottoposti ad interventi chirurgici per la terapia di forme intrattabili di epilessia. Tutte queste tecniche hanno notevolmente contribuito a fornire una migliore definizione delle aree importanti per l'esecuzione di compiti linguistici.

Dai risultati di queste ricerche è apparso chiaro che il ruolo delle aree di Wernicke e di Broca non è così netto come sembrava ad un primo esame. Analogamente, sappiamo oggi che il fascicolo arcuato è un sistema bidirezionale che mette in comunicazione estese parti delle cortecce sensitive con le cortecce prefrontale e premotoria. Infine, si è osservato che anche diverse altre regioni dell'emisfero cerebrale sinistro, sia corticali che sottocortica-

Tabella 59.1 Diagnosi differenziale delle principali forme di afasia

Tipo di afasia	Linguaggio	Comprensione	Capacità di ripetizione	Altri sintomi	Localizzazione delle lesioni
Di Broca	Non fluente, emesso con difficoltà	In gran parte conservata per le singole parole ed il significato di frasi semplici	Alterata	Emiparesi destra (braccio > gamba); il paziente è conscio delle alterazioni ed è spesso depresso	Corteccia frontale posteriore sinistra e strutture sottostanti
Di Wernicke	Fluente, eccessivo, ben articolato e melodico	Alterata	Alterata	Assenza di sintomi motori; i pazienti possono essere ansiosi, agitati, euforici o paranoidi	Cortecce temporali posteriore, superiore e mediale sinistre
Di conduzione	Fluente con qualche difetto di articolazione	Inalterata o largamente preservata	Alterata	Spesso nessuno; può essere presente qualche perdita sensoriale corticale o paresi del braccio destro	Giri temporale superiore e sopramarginale di sinistra
Globale	Scarso, non fluente	Alterata	Alterata	Emiplegia destra	Massive lesioni perisilviane sinistre
Transcorticale motoria	Non fluente, esplosivo	Inalterata o largamente preservata	Inalterata o largamente preservata	Talvolta emiparesi destra	Lesione delle zone anteriori o superiori all'area di Broca
Transcorticale sensoriale	Fluente, ma scarso	Alterata	Inalterata o largamente preservata	Assenza di segni motori	Lesione delle zone posteriori o inferiori all'area di Wernicke

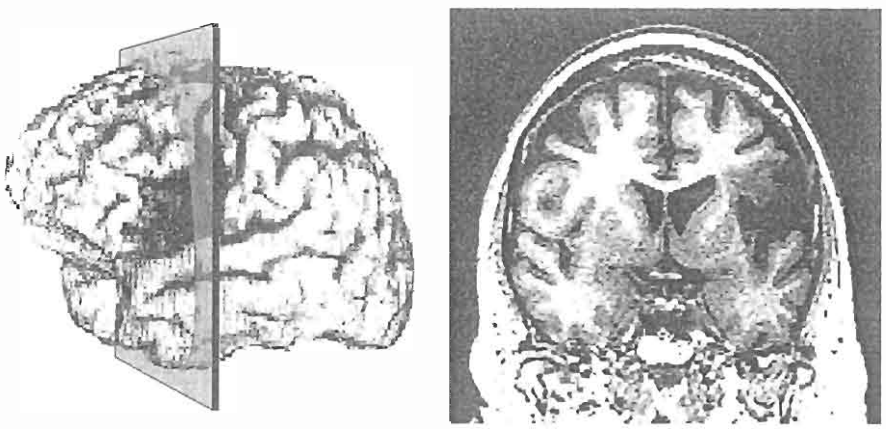


Figura 59.2 Afasia di Broca.
A sinistra: Ricostruzione tridimensionale con la visualizzazione mediante risonanza magnetica per immagini (RMI) di una lesione (un infarto) dell'opercolo frontale sinistro (area in grigio scuro) in un paziente di afasia di Broca. **A destra:** Sezione coronale dello stesso cervello presa lungo il piano definito dal piano di sezione in grigio. Il cervello è visto dal davanti e l'emisfero sinistro occupa la parte destra dell'immagine. L'infarto è evidenziato in nero.

li, hanno un'importanza critica nell'elaborazione del linguaggio. Tali regioni comprendono: le cortecce associative di ordine superiore delle regioni frontale, temporale e parietale sinistre, che sembrano avere importanza come interfaccia fra concetti e linguaggio; parti circoscritte della regione insulare sinistra, che si pensa abbiano importanza per l'articolazione del linguaggio; e le aree prefrontale e del cingolo, che migliorano il controllo esecutivo e il necessario intervento della memoria e dei processi dell'attenzione. L'elaborazione del linguaggio richiede pertanto l'interazione di una ampia rete di aree cerebrali.

Lo schema moderno che emerge da queste ricerche suggerisce che vi siano tre vasti sistemi che interagiscono strettamente nella percezione e nell'emissione del linguaggio. Uno di questi sistemi è formato dalle aree del linguaggio di Broca e di Wernicke, da regioni circoscritte della corteccia dell'insula e dai nuclei della base. Prese nel loro insieme, tali regioni costituiscono il *sistema di implementazione del linguaggio*. Il sistema di implementazione analizza i segnali uditivi afferenti in modo da attivare la loro conoscenza concettuale e provvede altresì alla costruzione dei fonemi, delle forme grammaticali nonché al controllo dell'articolazione delle parole. Il sistema di implementazione è circondato da un secondo sistema, il *sistema di mediazione*, composto da numerose regioni distinte localizzate nelle cortecce associative dei lobi temporale, parietale e frontale (Figura 59.1). Le regioni del sistema di mediazione agiscono come una specie di "agente per conto terzi" fra il sistema di implementazione e un *sistema concettuale*, rappresentato da un gruppo di regioni distribuite nella parte restante delle cortecce associative d'ordine superiore, che sono di supporto alla conoscenza concettuale.

L'afasia di Broca consegue a vaste lesioni del lobo frontale

L'afasia di Broca non costituisce un'unica entità clinica. La vera afasia cronica di Broca è una sindrome che consegue ad una lesione dell'area di Broca (giro frontale inferiore sinistro, che comprende le aree 44 e 45 di Brodmann), dei campi frontali circostanti (superficie esterna dell'area 6 e aree 8, 9, 10 e 46 di Brodmann), della sostanza bianca sottostante, dell'insula e dei nuclei della base (Figura 59.2); anche una piccola parte del giro temporale anteriore superiore risulta lesa in questa forma. Il linguaggio del paziente è difficoltoso e lento, l'articolazione delle parole è alterata e le normali inflessioni del discorso mancano del tutto (Tabella 59.2). Nonostante ciò, i pazienti riescono a comunicare verbalmente con un certo successo in quanto, anche se le parole che pronunciano si capiscono con difficoltà, la scelta delle parole, specialmente dei sostantivi, è spesso esatta. I verbi, e anche molte parole grammaticali, come le congiunzioni, sembrano spesso non appropriate e possono anche mancare del tutto. Un altro sintomo importante dell'afasia di Broca è l'incapacità di ripetere frasi complesse pronunciate dall'esaminatore. In generale, i pazienti di afasia di Broca sembra che capiscano le parole e le frasi che vengono loro dette ma, in realtà, la comprensione è soltanto parziale, come vedremo fra breve.

Quando la lesione è limitata alla sola area di Broca, o alla sostanza bianca sottostante, condizione che oggi si indica come *afasia dell'area di Broca*, il paziente presenta un'afasia più lieve e transitoria e non la vera afasia di Broca.

I pazienti affetti da afasia di Broca incontrano difficoltà nella comprensione di frasi grammaticalmente complesse

Inizialmente si riteneva che l'afasia di Broca fosse un semplice deficit dell'emissione del linguaggio, in quanto la maggior parte dei pazienti danno l'impressione di capire i discorsi comuni. Recenti ricerche di psicolinguistica hanno dimostrato, tuttavia, che i pazienti affetti da afasia di Broca riescono a capire le frasi il cui significato si può desumere dal contenuto delle singole parole e dalla conoscenza pregressa del mondo che ci circonda. Per esempio, questi pazienti capiscono frasi come: *La mela che sta mangiando il bambino è rossa*. Infatti, si sa che i bambini mangiano le mele mentre le mele non mangiano i bambini; le mele sono rosse ma i bambini no. Questi pazienti non riescono a capire, tuttavia, frasi il cui significato di-

Tabella 59.2 Esempi di linguaggio spontaneo, di comprensione della parola udita e della capacità di ripetizione nei tipi principali di afasia[1]

Tipo di afasia	Soggetto e tipo di lesione	Eloquio spontaneo; stimolo impartito: come passa la giornata?	Stimolo impartito: descrizione di immagini BDAE* (il furto dei biscotti)	Capacità di ripetizione	
				Istruzione	Risposta
Di Broca	P.C., maschio, 60 anni, destrimane. Scolarità: laurea in Medicina. Lesione ischemica frontale pre-rolandica sinistra.	Mattino vado in...studio dove non faccio niente...altro medico posto mio...metto posto...metto posto tante cioè medicinali di poi... tutte le metto...da pulire lo faccio... dieci esco...e...il pomeriggio leggere il giornale e poi...però quindi scrivo esami che ho sempre fino sei sette massimo...Poi cena e poi...televisore e poi...verso le undici che poi sono le venti... venti...trenta...dormire	Quindi due bambini qui...poi... non so biscotti...prendere parte il fatto questo...la mamma...come si chiama...cade tutto...come si chiama...acqua...il...non questo non ce l'ho...Ho sbagliato?	Ago	go
				Lupo	upo
				Divieto	iveto
				Irresponsabilità	irre...posabilità
				Il gallo canta	l...la nave il taglio
				Io non ti presto più l'auto	non voglio l'auto da te
				Carlo non si fa mai tagliare i capelli	no tagliato non si fa tagliare
Di Wernicke	A.R., maschio, 55 anni, destrimane. Scolarità: V elementare. Lesione ischemica temporo-parietale sinistra con interessamento della porzione postero-inferiore dell'insula	Mah io guardi sos no stato a casa e cioè la moglie e i baglini così a casa ...eh però non è una cosa allima che roba è è che cer ceran le fosse ma non non so borogere ancora le mie cose perché avevo poi ho cominciato che parlava ma non veniva	A questo è un nunchio almeno mi sembra una donna la fenghio io quello...scrime bene quella lì qui si come una donna quello che sia tutto quello che fo però non hanno quella roba lì...sicuro che non mi ha quelle colpe liamo tutto uno liamo un caso non ti va niente più dentro di quelle obe lì non ti sta magari otto volte e dopo non capisci più niente di ascovere le cose come quel sunier quel dolore liche ma stato lui il primo mi ha chiesto di stare almeno più di venti	Ago	tie
				Lupo	lupo
				Divieto	i aei conosco ma non è uguale
				Irresponsabilità	ieno rosp. tresp. amichiana tresp
				Il gallo canta	ale tera gattele
				Io non ti presto più l'auto	rc volid tre urid con una
				Carlo non si fa mai tagliare i capelli	tre feglid i canide come tuscal cane
Di conduzione	I.C., femmina, 53 anni, destrimane. Scolarità: V elementare. Lesione ischemica parietale sinistra.	Aiutare mio marito con del marte con anche...con col de pe metel metel si dice?...in terra in cima fa il muro murature il muratuno o loi detta giusta? Morastiere. Mi lavo a lavorare con mio marito che fa il mestiere col metel martel non so se l'ho detta giusta e poi la casa	La donna che fa il coso di lavare tutti i piotti no non è giusta cade tutta per terra e dopo i bambini che mettono dentro i cosi di mangiare dischitti no non è giusta bo bo boscotti di mettere su e cade...è che non arrivo a spiegarmi	Ombrello	Om..ro po l'acqua
				Lucertola	cio ce cetola cetola
				Tamburo	erre rotondo quello di giocare coi bambini
				Lettera	la qua cor la posta scrive la via
				Telefono	tete tete tellolo no pronto
				Il medico cura i malati	il dottore mi cura per star bene
				D'inverno cade la neve	an de freddo la la bianca la no cade la neve
				Di sera si accendono le luci nelle case, nelle vie e nelle piazze	in casa perché c'è scur nelle strade perché è tutti così e nelle piazza

1. Esempi gentilmente forniti da Stefano Cappa, Università Vita Salute, San Raffaele Milano, e Antonio Miozzo, Università di Brescia. Questa tabella viene pubblicata in sostituzione di quella originariamente presente nell'edizione in lingua inglese in quanto gli errori di linguaggio dei soggetti afasici sono strettamente legati alla lingua parlata dai pazienti e quelli riportati nella tabella originale sono scarsamente emblematici per descrivere pazienti di lingua italiana (N.d.T.).
*Boston Diagnostic Aphasia Examination (Goodglass e Kaplan, 1972).

pende da una regola grammaticale. Non capiscono, per esempio, una frase come: *Il bambino che la bambina sta inseguendo è grande.*

I pazienti afasici riescono a capire la frase principale e la maggior parte delle conversazioni comuni basate sul significato delle singole parole e sulle conoscenze di carattere generale che non richiedono l'esercizio di regole grammaticali. Hanno invece difficoltà a capire la frase subordinata in quanto sia il bambino che la bambina potrebbero essere grandi e l'uno potrebbe correre dietro l'altra o viceversa. L'unico modo per capire la frase subordinata è quello di analizzarne la struttura, osservare il significato lessicale di *inseguire* per vedere quale dovrebbe essere la posizione corretta di chi insegue e di chi è inseguito nella frase stessa e mettere in relazione il vuoto esistente dopo la parola *inseguendo* con le parole *il bambino*. I pazienti di afasia di Broca sono indotti in inganno da questa frase, il che dimostra che la loro afasia non è un semplice difetto di emissione del linguaggio ma comprende anche un deficit dell'analisi sintattica.

È necessario allora pensare che, se l'afasia di Broca comporta un deficit grammaticale, allora l'area di Broca è il centro della grammatica? In realtà, no. Intanto i discorsi dei pazienti di afasia di Broca non sono del tutto privi di strutture grammaticali. I loro discorsi conservano l'ordine della frase caratteristica della loro lingua (p. es., soggetto-verbo-complemento oggetto in inglese, soggetto-complemento oggetto-verbo in turco). Inoltre, anche se certi suffissi grammaticali come *-ed*, *-ing* e *-s*[6] vengono spesso omessi nei discorsi di pazienti afasici che parlano l'inglese, altri suffissi possono venir preservati nei discorsi di pazienti afasici che parlano altre lingue nelle quali i suffissi devono uniformarsi alla struttura fonetica delle parole. In secondo luogo, le persone affette da afasia di Broca sono talvolta in grado di compiere analisi grammaticali sottili e di distinguere frasi grammaticalmente corrette da altre che non lo sono, come nelle frasi seguenti:

John fu infine baciato da Luisa
John fu infine baciato Luisa

Vorrei che tu vada al negozio ora
Vorrei che tu andrai al negozio ora

Perché una frase sia grammaticalmente corretta, sono necessari alcuni *morfemi* funzionali, che sono le componenti più piccole di una parola che hanno un senso compiuto. La capacità dei pazienti di riconoscere che una frase necessita l'impiego di questi morfemi, insieme alla loro incapacità di analizzare i morfemi stessi per la comprensione di frasi complesse, è stata chiamata paradosso della *"sintassi-usata-qua-ma-non-là"*.

Una soluzione possibile di questo problema risiede nel fatto che le principali difficoltà sintattiche cui vanno incontro i pazienti affetti da afasia di Broca è quella di legare insieme elementi localizzati in parti diverse della frase e che debbono venir riferiti alla stessa entità (anafora e riempimento di un vuoto sintattico). Nella frase *John fu infine baciato da Luisa*, se non si lega *John* alla posizione vuota del complemento oggetto che segue *fu baciato*, la frase diviene incomprensibile. Il soggetto afasico è in grado di scoprire che l'espressione *John fu infine baciato Luisa* è sgrammaticata, anche semplicemente notando che un verbo passivo (*fu baciato*) possiede in maniera incongrua un complemento oggetto. Questo riconoscimento non dipende però dal fatto che il paziente sia stato capace di legare il vuoto sintattico con l'elemento deputato a riempirlo. In realtà, le persone affette da afasia di Broca *non riescono a* stabilire che una frase è sgrammaticata se l'errore di grammatica proviene da un legame scorretto fra due elementi staccati di una frase. Essi fanno fatica a distinguere frasi come le seguenti:

The woman is outside, isn't she?
The woman is outside, isn't it?

The girl fixed herself a sandwich.
The girl fixed themselves a sandwich.[7]

La capacità di legare insieme due elementi del discorso (il riempitivo con il vuoto sintattico, o l'antecedente con il suo pronome) richiede che il primo dei due elementi possa venir mantenuto nella memoria operativa (Capitoli 19 e 62) finché non si incontra il secondo elemento e i due elementi possano venir collegati. Ciò fa ritenere che l'area di Broca e le regioni a questa associate prendano parte alla memoria verbale a breve termine necessaria per la comprensione della frase. Studi recenti di visualizzazione funzionale *in vivo* eseguiti con la tecnica della TEP dimostrano che il livello di attivazione tende ad aumentare in certe zone circoscritte dell'area di Broca quando un soggetto cerca di capire una frase in mezzo alla quale esiste un grande vuoto sintattico, rispetto al livello di attivazione che si manifesta quando il soggetto deve capire frasi nelle quali i vuoti sintattici siano di dimensioni minori.

L'ipotesi che l'area di Broca abbia a che fare con la memoria operativa a breve termine è in buon accordo con altre osservazioni. Si ritiene che la memoria operativa possegga un circuito fonologico, rappresentato da un magazzino fugace di memoria relativa alle informazioni fonologiche, ed un processo di ripasso mediante il quale

6. In inglese *-ed* è il suffisso del passato remoto, *-ing* è il suffisso del participio presente ed *-s*, nell'esempio del testo, è il suffisso necessario per formare il plurale delle parole (N.d.T.).

7. Le due frasi del testo non sono traducibili in buon italiano. La prima frase, nella versione corretta, letteralmente suona infatti: *La donna è fuori, è ella fuori?* Nella versione scorretta la frase dice: *La donna è fuori, è esso fuori?* dove con ogni evidenza l'errore dell'afasico è quello di non capire la concordanza di genere necessaria. La seconda frase tradotta letteralmente è la seguente: *La ragazza ha ordinato un sandwich per se stessa*, mentre nella versione scorretta dice: *La ragazza ha ordinato un sandwich per loro stessi*, dove l'errore dell'afasico risiede nel non cogliere la mancata concordanza di numero. (N.d.T.).

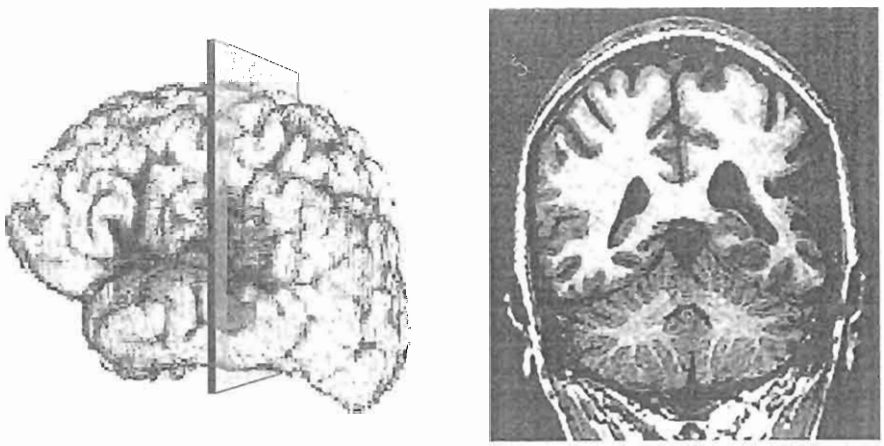


Figura 59.3 Afasia di Wernicke. A sinistra: Ricostruzione tridimensionale con la visualizzazione mediante risonanza magnetica per immagini (RMI) della lesione di un paziente di afasia di Wernicke. L'infarto ha interessato una vasta zona della corteccia del lobo temporale e della sottostante sostanza bianca. Le vaste lesioni profonde sono tipiche dei casi gravi. A destra: Sezione coronale dello stesso cervello presa lungo il piano definito dal piano di sezione in grigio. Il cervello è visto dal davanti e l'emisfero sinistro occupa la parte destra dell'immagine. L'infarto è evidenziato in nero.

la memoria viene continuamente rinfrescata e dal quale vengono inviati, ma non eseguiti, comandi ai muscoli dell'apparato vocale. L'area di Broca potrebbe prender parte al circuito di ripasso, il che appare in buon accordo con la ben documentata funzione dell'area di Broca nell'articolazione delle parole.

Le strutture che generalmente risultano danneggiate nella vera afasia di Broca e nell'afasia dell'area di Broca potrebbero far parte di una rete neurale devoluta sia al raggruppamento dei fonemi in parole che alla riunione delle parole in frasi. Si ritiene che questa rete nervosa sia interessata agli aspetti di relazione del linguaggio, che comprendono la struttura grammaticale delle frasi e l'uso corretto del vocabolario grammaticale e dei verbi. Le altre componenti della rete nervosa sono localizzate nelle aree più esterne della corteccia frontale (aree 47, 46 e 9 di Brodmann), nella corteccia parietale sinistra (aree 40 e 39) e nelle aree sensorimotorie localizzate sopra la scissura del Silvio, fra l'area di Broca e quella di Wernicke (settori inferiori delle aree 3, 1, 2, e 4), e nell'insula.

L'afasia di Wernicke consegue alla lesione di strutture del lobo temporale sinistro

L'afasia di Wernicke, in generale, consegue a lesioni del settore posteriore della corteccia uditiva associativa sinistra (area 22 di Brodmann), anche se nelle forme più gravi e persistenti le lesioni interessano anche il giro temporale medio e la sostanza bianca sottostante (Figura 59.3). I pazienti di afasia di Wernicke parlano senza sforzo, con inflessione e velocità normali ed il loro modo di parlare è pertanto del tutto diverso da quello dei pazienti affetti dall'afasia di Broca. Il contenuto dei loro discorsi, tuttavia, è spesso inintelligibile per via dei frequenti errori nella scelta delle parole e dei *fonemi*, che sono le singole unità di suono che compongono i morfemi (Tabella 59.2).

I pazienti di afasia di Wernicke invertono spesso l'ordine dei singoli suoni e dei loro raggruppamenti e li aggiungono o li sottraggono alle singole parole in modo che lo schema corretto dei fonemi ne risulta totalmente sconvolto. Questi errori vengono detti *parafasie fonemiche* (dove la parola *parafasia* indica la sostituzione di un fonema errato o di un'intera parola errata alle corrispondenti espressioni corrette). Quando l'inversione dei fonemi ha luogo frequentemente e in modo consecutivo, le parole divengono pressoché inintelligibili e finiscono con il divenire dei veri neologismi. Anche nei casi in cui i singoli suoni delle parole vengono formulati in modo corretto i pazienti di afasia di Wernicke provano difficoltà nella scelta delle parole che esprimono nella maniera migliore il significato di quanto vogliono dire (*parafasia semantica* o *verbale*). Per esempio, un paziente può dire *headman* invece di *president*[8].

Questi pazienti capiscono anche con difficoltà i discorsi degli altri. Anche se questo sintomo è ben previsto dal modello di Wernicke-Geschwind, l'area di Wernicke non viene più considerata come il centro della comprensione delle cose udite. Secondo la concezione più recente l'area di Wernicke viene considerata come un elaboratore di suoni in grado di associare suoni e concetti. Questa elaborazione si estende, oltre all'area di Wernicke vera e propria, a molte altre aree cerebrali che sono in relazione con la grammatica, l'attenzione, i rapporti di convivenza sociale ed i concetti che corrispondono ai significati che le singole parole assumono nelle frasi.

L'afasia di conduzione consegue alla lesione di strutture che sono in rapporto con le principali aree cerebrali del linguaggio

I pazienti affetti da *afasia di conduzione* sono in grado di capire frasi semplici e di parlare in modo intelligibile ma, analogamente ai pazienti di afasia di Broca e di Wernicke, non sanno ripetere a voce le frasi che sentono, non riescono a riunire in modo efficace i diversi fonemi delle parole (e pronunciano perciò molte parafasie fonemiche) e non sono capaci di denominare agevolmente ciò che appare in un disegno o gli oggetti reali che vengono loro

8. *Headman* in inglese suona all'incirca come capo tribù e non può usarsi al posto di *President* che significa appunto presidente (N.d.T).

mostrati (questo compito viene indicato come *denominazione per confronto*). La costruzione del discorso e la comprensione delle cose udite sono, tuttavia, meno compromesse in questa forma che nelle due principali forme di afasie già descritte (Tabella 59.2).

La forma cronica dell'afasia di conduzione è determinata dalla lesione del giro temporale superiore e del lobo parietale inferiore (aree 39 e 40 di Brodmann). Il danno può anche essere esteso alla corteccia uditiva primaria sinistra (aree 41 e 42 di Brodmann), all'insula e alla sostanza bianca sottostante. Non esiste alcuna prova che l'afasia di conduzione sia determinata soltanto dall'interruzione o dalla sconnessione del fascicolo arcuato, anche se le lesioni danneggiano certamente le proiezioni a *feedback* e a *feed-forward* che pongono in connessione le cortecce temporale, parietale, insulare e frontale. Queste vie di connessione sembrano appartenere a un sistema necessario per accomunare fonemi diversi in parole e per coordinare l'articolazione del discorso.

Anche se i correlati anatomici dell'afasia di conduzione sono oggi in corso di revisione e il meccanismo che sta alla base della sintomatologia non sembra quello proposto dal modello di Wernicke-Geschwind, Wernicke stesso era già stato in grado di prevedere in modo esatto i principali sintomi di questa sindrome, a testimonianza del grande valore che ancor oggi hanno le antiche osservazioni cliniche sulle afasie.

Le afasie transcorticali motorie e sensitive dipendono da lesioni di aree limitrofe a quelle di Broca e di Wernicke

Il modello di Wernicke-Geschwind predice che le afasie possano insorgere non solo in seguito alla lesione di singoli componenti del sistema del linguaggio ma anche a quella di aree e vie che connettono quei componenti alla restante massa cerebrale. I pazienti di afasia motoria transcorticale parlano in maniera impacciata ma sono in grado di *ripetere* frasi anche molto lunghe. Secondo il modello di Wernicke-Geschwind, questa afasia viene determinata dalla perdita delle connessioni fra le aree del linguaggio e quelle che danno inizio e controllano il linguaggio spontaneo; la facoltà di ripetere è conservata in quanto le connessioni con l'area di Wernicke restano intatte.

Questo tipo di afasia è stato messo in relazione con lesioni che interessano l'area frontale dorsolaterale, che costituisce un lembo di corteccia associativa situata anteriormente e superiormente all'area di Broca; anche l'area di Broca stessa può essere seriamente danneggiata. Si ritiene che la corteccia frontale dorsolaterale abbia importanza per indirizzare l'attenzione e per il mantenimento di talune facoltà esecutive di carattere superiore, ivi compresa la miglior scelta delle parole. Per esempio, in ricerche condotte con la TEP, si è osservato che parte di quest'area viene attivata quando si chiede ad un soggetto di elencare il nome di azioni associate con particolari oggetti (p. es., di dire *calcio* quando si dice *palla*). Le lesioni di quest'area rendono i pazienti incapaci di svolgere un tal compito, anche se il loro modo di parlare non sembra alterato, nel corso di una normale conversazione.

L'afasia transcorticale può anche insorgere in seguito a lesioni dell'area motoria supplementare sinistra, che è localizzata nella parte alta del lobo frontale, immediatamente al davanti dell'area motrice primaria, nascosta sulla superficie mesiale degli emisferi. La stimolazione elettrica di quest'area, nel corso di operazioni chirurgiche condotte su pazienti non afasici, determina la comparsa di vocalizzazioni involontarie o l'incapacità di parlare, e le ricerche di visualizzazione cerebrale *in vivo* hanno dimostrato che quest'area si attiva nei compiti che comportano l'emissione di parole. Sembra perciò che l'area motrice supplementare possa contribuire all'inizio del discorso, mentre le regioni frontali dorsolaterali contribuiscono al suo continuo controllo, particolarmente quando il compito diviene difficile.

I pazienti di afasia transcorticale sensitiva parlano in modo fluente ma hanno una ridotta comprensione del significato del discorso e incontrano non poche difficoltà nel denominare gli oggetti. Quest'afasia differisce da quella di Wernicke allo stesso modo con cui l'afasia transcorticale motoria differisce dall'afasia di Broca: la ripetizione delle parole è conservata. In effetti, i pazienti di afasia transcorticale sensitiva oltre ad essere in grado di ripetere frasi possono anche suggerire correzioni grammaticali di frasi che in realtà non capiscono e perfino ripetere parole in lingue straniere. Quest'afasia sembra perciò un deficit del ripasso semantico, mentre le capacità sintattiche e fonologiche appaiono relativamente conservate.

Si ritiene che le afasie transcorticali sensitive e motorie dipendano da lesioni localizzate al di fuori dell'area perisilviana e, in particolare, al di fuori dei lobi temporale superiore e parietale inferiore, il che potrebbe spiegare la conservazione della capacità di ripetizione. Le afasie transcorticali sono pertanto, sia dal punto di vista anatomico che da quello comportamentale, forme complementari delle afasie di conduzione. L'afasia transcorticale sensitiva è, in generale, dovuta a lesioni circoscritte dell'area di giunzione fra i lobi temporale, parietale e occipitale, che connette le aree perisilviane del linguaggio con le regioni corticali che presiedono alla comprensione del significato delle parole.

L'afasia globale è una combinazione delle afasie di Broca, di Wernicke e di conduzione

I pazienti di afasia globale hanno completamente perduto ogni capacità di capire il linguaggio, di parlare e di ripetere frasi, e presentano perciò insieme le caratteristiche delle afasie di Broca, di Wernicke e di conduzione. I loro discorsi sono ridotti, nel migliore dei casi, all'emissione di qualche parola. Spesso i pazienti ripetono più volte la stessa parola, sia essa appropriata o meno, nel vano tentativo di

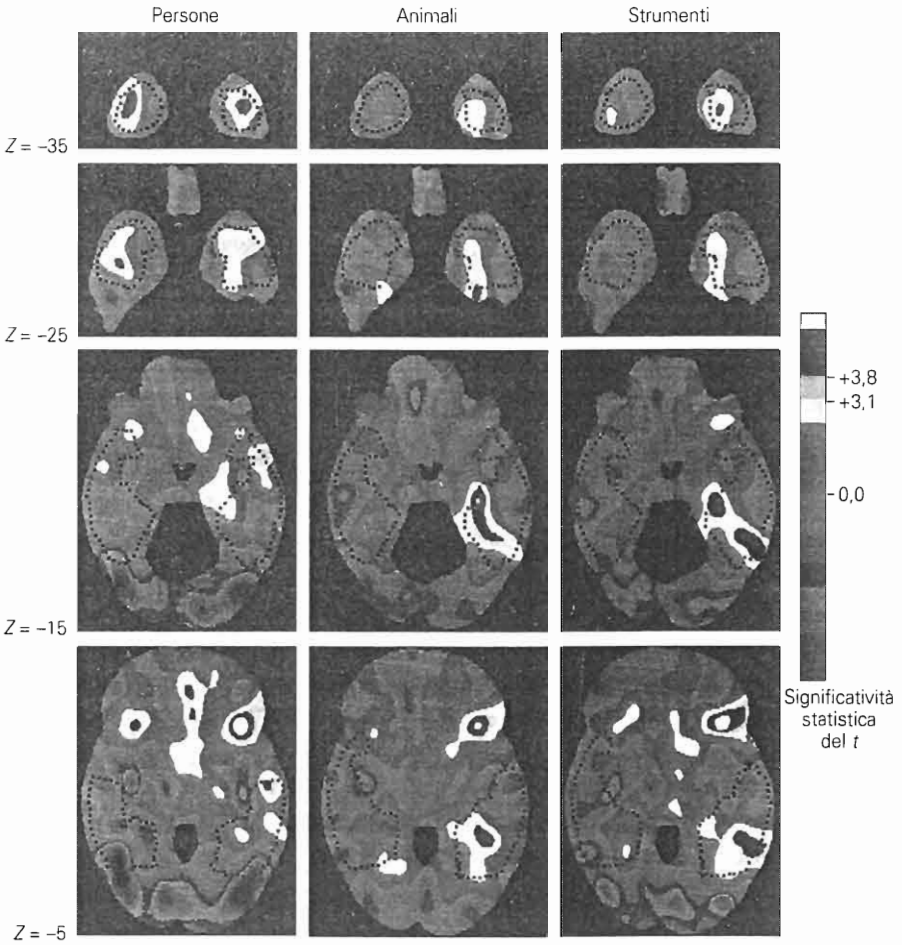


Figura 59.4 Queste immagini, ottenute con la tomografia ad emissione di positroni, permettono di confrontare l'attività cerebrale media corretta che si osserva nel corso di diversi compiti: trovare il nome di persone, di animali e di oggetti. Tutte le sezioni sono assiali (orizzontali) e le strutture dell'emisfero sinistro stanno nella parte destra di ogni immagine. Il volume di ricerca (la sezione di encefalo saggiata nell'analisi) comprende le regioni inferotemporale e del polo temporale (che sono racchiuse dalle linee punteggiate). Le aree in rosso hanno un'attività statisticamente significativa dopo correzione mediante confronti multipli. Per ciascun compito, le regioni inferotemporali sinistre e del polo temporale che si attivano sono diverse. (Per concessione di H. Damasio.)

comunicare ciò che pensano. Non ostante tutto ciò, è possibile che questi soggetti conservino qualche capacità: possono pronunciare, in generale non intenzionalmente ("in modo automatico"), espressioni di uso corrente (che vengono spesso usate in modo appropriato e con normale cadenza fonetica ed inflessione); sono in grado di dire frasi abitudinarie, come contare o elencare i giorni della settimana e di cantare il motivo e di recitare le parole di canzoni conosciute. La comprensione della parola udita si limita a poche parole ed espressioni gergali.

L'afasia globale classica si accompagna a paresi della parte destra della faccia e degli arti di destra ed è provocata da lesioni che interessano le regioni anteriori del linguaggio, i nuclei della base e l'insula (come nell'afasia di Broca), il giro temporale superiore (come nell'afasia di conduzione) e le regioni posteriori del linguaggio (come nell'afasia di Wernicke). Tali lesioni possono essere consecutive soltanto a un largo infarto della regione irrorata dall'arteria cerebrale media.

Oltre alle aree classiche vi sono altre aree cerebrali che rivestono importanza per il linguaggio

I correlati anatomici delle forme classiche di afasia interessano soltanto una zona limitata di aree cerebrali in rapporto con il linguaggio. In questi ultimi dieci anni, tuttavia, le ricerche sulle afasie hanno messo in evidenza la presenza di numerose altre strutture corticali e sottocorticali correlate con il linguaggio e localizzate, per lo più, nella regione temporale sinistra.

Per esempio, fino a poco tempo fa le cortecce temporale anteriore e inferotemporale, vuoi dell'emisfero sinistro che di quello destro, non erano state poste in relazione con il linguaggio. Ricerche recenti hanno invece messo in luce che le lesioni della corteccia temporale sinistra (aree 21, 20 e 38 di Brodmann) determinano una notevole alterazione del linguaggio, che consiste nell'incapacità di ricordare i nomi e che non si accompagna ad altre difficoltà grammaticali, fonemiche o fonetiche. Se le lesioni sono limitate al polo temporale sinistro (area 38 di Brodmann), il paziente prova difficoltà nel ricordare i nomi propri di determinati luoghi e persone, ma non nel ricordare quelli delle cose comuni. Quando le lesioni interessano invece il settore mediotemporale sinistro (aree 21 e 20), i pazienti hanno difficoltà a ricordare sia i nomi propri che quelli comuni. Infine, una lesione localizzata al settore inferotemporale posteriore sinistro determina un deficit nel ricordo dei nomi di particolari tipi di oggetti, di certi strumenti od utensili, ma non dei nomi delle cose naturali o di particolari entità. Il ricordo dei vocaboli relativi ad azioni o a relazioni spaziali non viene compromesso.

Queste osservazioni fanno ritenere che nelle cortecce del lobo temporale sinistro abbiano sede sistemi neurali che consentono l'accesso alle parole che specificano di-

verse categorie di oggetti ma non a quelle che specificano le azioni relative a quegli oggetti o il rapporto fra un certo oggetto ed altre entità. La localizzazione delle regioni cerebrali che permettono di trovare il nome di determinate categorie di oggetti è stata desunta da due tipi di ricerche: dall'esame di pazienti portatori di lesioni cerebrali secondarie ad incidenti vascolari, ferite al capo, encefalite erpetica o processi degenerativi come il morbo di Alzheimer e la malattia di Pick, nonché dallo studio di soggetti normali mediante metodiche di visualizzazione cerebrale *in vivo* o mediante la stimolazione cerebrale di queste aree corticali temporali nel corso di interventi chirurgici (Figura 59.4).

Un'altra area non compresa nel modello classico delle afasie è una regione circoscritta dell'insula, che è un lembo di corteccia nascosto in profondità, all'interno degli emisferi cerebrali (Figura 59.5). Osservazioni recenti suggeriscono che quest'area abbia un ruolo importante nella pianificazione e nella coordinazione dei movimenti articolatori necessari per l'emissione delle parole. I pazienti portatori di una lesione di quest'area provano difficoltà a pronunciare i fonemi nel loro giusto ordine; questi soggetti emettono combinazioni di suoni abbastanza simili ma non identici alle parole che vogliono pronunciare. I pazienti di queste forme non hanno difficoltà nella percezione dei suoni del linguaggio o nel ricordare le parole ma soltanto nella loro pronuncia. Quest'area è anche compromessa nelle forme pure di afasia di Broca ed è in buona parte responsabile dei difetti di pronuncia di questi soggetti.

Anche la parte della corteccia frontale localizzata sulla superficie mesiale dell'emisfero sinistro, e che comprende sia l'area motrice supplementare che la regione anteriore del cingolo (nota anche come area 24 di Brodmann), svolge un'importante funzione nell'inizio e nello sviluppo del discorso. Queste stesse aree hanno anche un'importante funzione nell'attenzione e nelle emozioni e sono in grado, pertanto, di influenzare molte facoltà mentali superiori. La lesione di queste aree non determina la comparsa di un'afasia vera e propria ma rende difficile l'inizio del discorso (acinesia) e può determinare anche l'assenza completa della parola o *mutismo*. Il mutismo, in realtà, è una evenienza assai rara nei pazienti afasici e si osserva soltanto nelle fasi iniziali di queste forme. I pazienti che presentano acinesia e mutismo non riescono più a comunicare né a parole né a gesti o con la mimica facciale. In questi soggetti più che un'afasia è presente un'alterazione della motivazione a comunicare con gli altri.

L'emisfero cerebrale destro è importante per l'espressività del linguaggio e per l'uso corretto del linguaggio corrente

In quasi tutti i soggetti destrimani e in una leggera maggioranza dei soggetti mancini le capacità linguistiche, la fonologia, il lessico e la grammatica sono localizzate nell'emisfero sinistro. Questa conclusione è confortata da numerosi studi eseguiti su pazienti portatori di lesioni cerebrali e dalle ricerche sull'attività elettrica e metabolica degli emisferi cerebrali dei soggetti normali. Nei soggetti "commessurotomizzati", nei quali il corpo calloso è stato sezionato come mezzo terapeutico di forme gravi di epilessia, si può osservare che in qualche caso l'emisfero destro possiede una rudimentale facoltà di capire o di leggere parole, ma le capacità sintattiche sono modeste e in molti casi l'emisfero destro si rivela privo del tutto di capacità lessicali o grammaticali.

Non ostante ciò, l'emisfero cerebrale destro ricopre una sua funzione nel linguaggio. In particolare, esso riveste importanza negli aspetti di prosodia della comunicazione e delle emozioni (sottolineature, pause e intonazione del discorso). I pazienti con lesioni destre anteriori non danno un'intonazione adeguata alle loro parole, quelli portatori di lesioni posteriori destre provano difficoltà a capire il tono emotivo dei discorsi degli altri. L'emisfero destro, inoltre, svolge una funzione importante nella così detta *pragmatica* del discorso. I pazienti con lesioni dell'emisfero destro non riescono a strutturare correttamente le loro frasi in modo da costruire un discorso o una narrazione coerente e ad adeguare il proprio linguaggio a seconda dell'ambiente sociale in cui si trovano. Spesso non capiscono le barzellette. Questi disturbi fanno sì che i pazienti affetti da lesioni dell'emisfero destro non riescano ad avere un comportamento socialmente accettabile e vengano spesso isolati per via del loro comportamento inopportuno.

I soggetti adulti cui sia stata praticata l'ablazione totale dell'emisfero sinistro vanno incontro a una perdita completa del linguaggio con gravissime conseguenze. Al contrario, se si pratica l'ablazione completa dell'emisfero sinistro durante l'infanzia, i bambini imparano a parlare in maniera soddisfacente. Gli adulti non presentano questo tipo di plasticità funzionale, e vi sono le prove che esiste un periodo critico dell'infanzia che è fondamentale per lo sviluppo del linguaggio. I bambini riescono ad imparare perfettamente parecchie lingue straniere, mentre la maggior parte delle persone adulte che imparano una nuova lingua continuano ad avere una cattiva pronuncia ed a commettere errori di grammatica. Se i bambini non possono imparare a parlare perché i loro genitori sono muti o handicappati, essi possono riprendersi del tutto se vengono esposti al linguaggio prima della pubertà, mentre conservano grandi difficoltà di apprendimento se la prima esposizione al linguaggio ha luogo più tardi.

Non ostante la notevole capacità dell'emisfero destro di assumersi la responsabilità del linguaggio nei giovani, esso sembra, in ogni caso, meno adatto a questo scopo dell'emisfero sinistro. Una ricerca condotta su un numero limitato di bambini che avevano subito l'ablazione di uno dei due emisferi cerebrali ha messo in evidenza che i bambini cui era rimasto soltanto l'emisfero destro presentavano una serie di difficoltà del linguaggio (e di altri

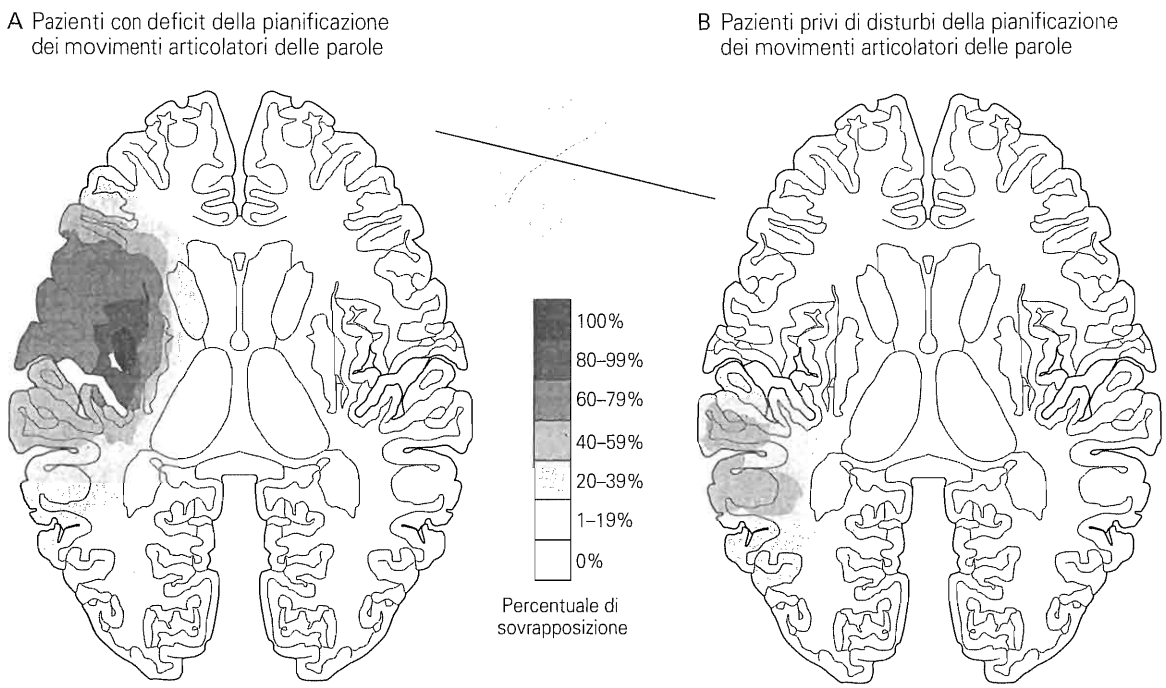


Figura 59.5
A. Sono state ricostruite al computer e sovrapposte le lesioni di 25 pazienti che presentavano deficit della pianificazione dei movimenti di articolazione delle parole. Tutti i pazienti erano portatori di lesioni che comprendevano una piccola zona dell'insula, che è un'area di corteccia che giace sotto i lobi frontale, temporale e parietale. L'area di infarto comune a tutti i pazienti è indicata in grigio scuro.

B. In questa figura sono state ricostruite e sovrapposte le lesioni di 19 pazienti che non presentavano deficit della pianificazione dei movimenti di articolazione delle parole. Queste lesioni lasciano completamente indenne proprio quell'area che era stata colpita da infarto nei pazienti nei quali i deficit di articolazione delle parole erano presenti. (Le lesioni dell'emisfero sinistro sono rappresentate nella parte sinistra delle due immagini.)

aspetti delle facoltà intellettive), rispetto ai bambini che avevano conservato il solo emisfero sinistro (che avevano, nel complesso, deficit molto minori). Analogamente ai pazienti di afasia di Broca, i bambini che possedevano soltanto l'emisfero destro erano in grado di capire la maggior parte delle frasi di una conversazione, ma avevano difficoltà a capire costruzioni sintattiche più complesse, come, per esempio, le frasi rette da verbi passivi. I bambini che avevano conservato il solo emisfero di sinistra, al contrario, non presentavano difetti di comprensione anche per le frasi più complesse.

L'alessia e l'agrafia sono alterazioni acquisite che riguardano la lettura e la scrittura

Negli adulti, alcune lesioni cerebrali determinano la comparsa di *alessia* (nota anche come cecità per le parole), che consiste nell'incapacità di leggere, o di *agrafia*, che si manifesta come incapacità di scrivere. Le due alterazioni si possono presentare separatamente o in forma congiunta e possono associarsi o meno ad afasia a seconda del sito della lesione. La lettura è un'acquisizione recente nella storia dell'Uomo (meno di 5000 anni or sono) e la capacità diffusa di leggere e scrivere è una conquista ancora più recente (risale a meno di un secolo fa). Pertanto, una pura alessia senza afasia non può venir ascritta all'alterazione di uno speciale "sistema cerebrale di lettura", ma deve dipendere da una disconnessione fra il sistema visivo e i sistemi del linguaggio.

Poiché la visione è un sistema bilaterale mentre il linguaggio è lateralizzato, una pura alessia deve essere una conseguenza dell'interruzione del trasferimento delle informazioni visive alle aree del linguaggio localizzate nell'emisfero sinistro. Nel 1892 il neurologo francese Jules Dejerine ebbe occasione di studiare un paziente che era intelligente, parlava in maniera sciolta ma aveva da poco tempo perduto la capacità di leggere, anche se era in grado di compitare le parole, di capire le parole che gli venivano comunicate compitando, di copiare parole scritte e di riconoscere le diverse parole dopo averne scritte le singole lettere. Questo paziente era cieco per i colori nel campo visivo destro, mentre, per ogni altro aspetto, la sua visione appariva normale in entrambi i campi visivi. L'esame autoptico di questo paziente mise in luce la presenza di una lesione circoscritta ad un'area della regione occipitale sinistra che interrompeva il trasferimento dei segnali visivi da *entrambe* le cortecce visive, destra e sinistra, alle aree del linguaggio dell'emisfero sinistro. L'esame autoptico permise di osservare anche la presenza di alcune alterazioni dello *splenio*, che è la parte posteriore del corpo calloso che mette in connessione le aree visive associative di destra e di sinistra. Tuttavia, non si ritiene più, oggi, che una lesione come quest'ultima possa giustificare una alessia pura. Se viene interrotto lo splenio per necessità chirurgiche, senza recar danno

alle cortecce visive, il paziente è in grado di leggere normalmente le parole presentate nel campo visivo destro ma non quelle del campo visivo sinistro.

Ricerche eseguite con la tecnica della TEP hanno dimostrato che la lettura delle parole o di strutture che assomigliano a parole determina l'attivazione selettiva delle aree corticali extrastriate sinistre che stanno anteriormente alla corteccia visiva primaria. Ciò induce a pensare che l'analisi della forma delle parole, come quella di altre strutture visive complesse, richieda l'integrità di questa regione di importanza generale.

La dislessia dello sviluppo consiste nella difficoltà di apprendere a leggere

Una alterazione assai più diffusa della lettura è presente in bambini che hanno difficoltà ad apprendere a leggere ed a compitare le parole, a dispetto del fatto che le loro funzioni visive e uditive appaiono normali, come normale è il loro livello di educazione e il loro quoziente intellettivo. Questa sindrome vien detta *dislessia dello sviluppo* e si ritiene che interessi fra il 10 ed il 30% della popolazione. Come abbiamo già detto, la capacità di leggere è una conquista complessa e storicamente molto recente ed è pertanto molto improbabile che possa esistere un sistema cerebrale ben definito ad essa dedicato. Sono molte le alterazioni visive e del linguaggio che sono in grado di influire negativamente sulla capacità di leggere e la dislessia, più che rappresentare una sindrome unitaria, è una condizione che può avere alla base numerose cause possibili.

La maggior parte dei bambini dislessici non sviluppano normali competenze fonologiche: essi non prestano sufficiente attenzione ai singoli suoni ed ai particolari fonemi che si succedono nello sviluppo del discorso e non li pongono in relazione con le diverse parole. Essi sono in grado, tuttavia, di capire altri tipi di simboli della comunicazione, come i segnali dei cartelli stradali, o certi tipi di parole che corrispondono a un significato visivo globale, come il marchio di fabbrica della Coca Cola. In realtà, alcune ricerche condotte negli Stati Uniti hanno dimostrato che i bambini dislessici riescono ad imparare a leggere l'inglese quando le parole vengono loro insegnate come simboli dal significato unitario e non come sequenza di lettere.

Anche le alterazioni dell'elaborazione visiva possono portare ad una dislessia dello sviluppo. Le somiglianze esistenti fra la dislessia e l'alessia dovuta ad incidente vascolare fanno pensare che la dislessia dello sviluppo possa dipendere da un'alterazione delle connessioni fra aree visive ed aree del linguaggio.

In alcuni bambini dislessici si manifesta anche la tendenza a leggere le parole al contrario (questi pazienti, p. es., confondono *saw* [ho visto] con *was* [fu]) e hanno difficoltà a distinguere lettere che sono immagini speculari l'una dell'altra, come *b* e *d*, sia quando leggono che quando scrivono. Questi errori, insieme con il numero particolarmente elevato di mancini fra i dislessici, induce a ritenere che la dislessia possa implicare un deficit nello sviluppo delle specializzazioni emisferiche. In realtà, nei dislessici di sesso maschile, a differenza dei maschi normali, il planum temporale sinistro non è molto più sviluppato di quello destro e presenta alcune anomalie citoarchitettoniche, quali una separazione incompleta degli strati cellulari e aggregati di neuroni con connessioni anormali. Pertanto, potrebbe ipotizzarsi che in questi pazienti dislessici la migrazione dei neuroni verso la corteccia temporale sinistra, che ha luogo nel corso dello sviluppo, possa aver avuto un decorso rallentato.

Un altro problema che si presenta talvolta nelle dislessie è l'incapacità di analizzare rapidamente afferenze sensoriali fugaci. Nei pazienti di dislessia la velocità di conduzione delle fibre della via magnocellulare del sistema visivo (Capitolo 27), che normalmente è assai notevole, appare inferiore alla norma, mentre quella della via parvicellulare è normale. In particolare, i pazienti dislessici analizzano con difficoltà gli stimoli visivi rapidi ed a forte contrasto luminoso. In alcuni pazienti dislessici è possibile osservare un dato anatomico autoptico che potrebbe costituire il substrato di questa alterazione: le cellule degli strati magnocellulari del corpo genicolato laterale sono abnormemente piccole rispetto non solo alle cellule degli strati magnocellulari dei soggetti normali, ma anche a quelle degli strati parvicellulari del soggetto stesso. Un deficit simile è talvolta presente anche nelle vie ad alta velocità di conduzione del sistema uditivo (Capitolo 30).

Oltre a questi difetti di analisi, i pazienti che presentano difficoltà di lettura e scrittura nel corso dello sviluppo possono avere anche altri deficit neurologici (Figura 59.6). Va detto, tuttavia, che queste correlazioni devono venir considerate come semplici ipotesi finché non saranno state delineate più esattamente le alterazioni che vengono oggi raggruppate sotto il nome di dislessia.

Una visione d'insieme

Le ricerche sull'analisi del linguaggio hanno fatto molti passi avanti nell'arco di questi ultimi cento anni, ma i problemi che impediscono ancora la piena comprensione del linguaggio sono molto complessi. Dalle scoperte fondamentali di Broca e Wernicke sono stati fatti indubbiamente enormi progressi che ci hanno consentito una comprensione più completa delle vie cerebrali del linguaggio e una valutazione più adeguata dei modi complessi con cui queste vie sono connesse con i sistemi deputati alla percezione, al controllo motorio, alle facoltà cognitive ed all'attenzione.

Numerosi recenti sviluppi di queste ricerche ci danno la speranza di poter raggiungere conoscenze ancora più complete su questi problemi in un prossimo futuro. I progressi dei metodi anatomici di visualizzazione cerebrale permetteranno una delimitazione più precisa e at-

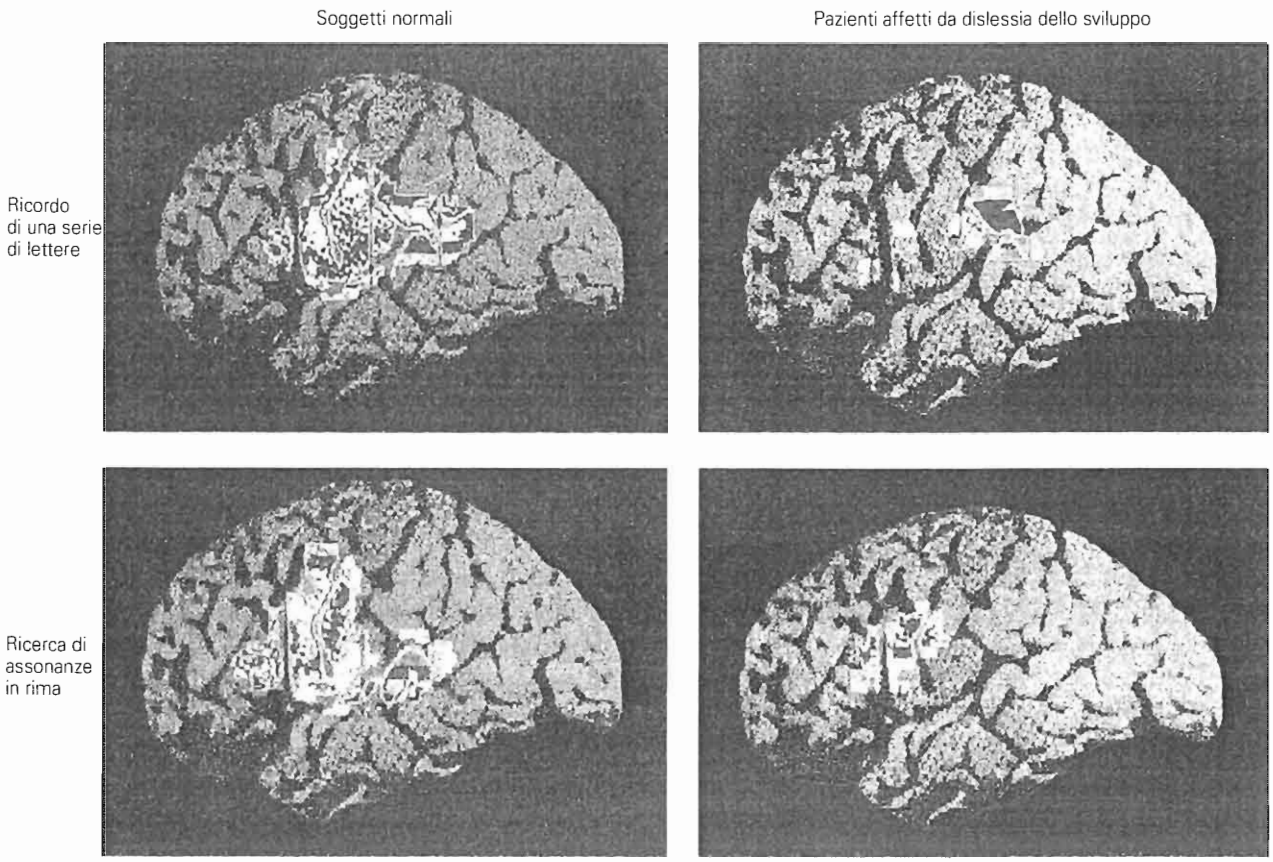


Figura 59.6 Aree nelle quali l'attività nervosa, messa in evidenza mediante perfusione, cambiava in maniera significativa quando i soggetti eseguivano due test di linguaggio. Le aree attivate sono sovrapposte ad una proiezione laterale dell'emisfero sinistro dominante, con il lobo frontale riprodotto a sinistra. Le due figure a sinistra provengono da soggetti normali, mentre quelle a destra sono state ottenute da pazienti affetti da dislessia dello sviluppo.
Compiti di memoria: le due immagini in alto documentano l'attività che si associa al compito di ricordare brevi liste di lettere. Nei soggetti normali si attiva una vasta area che comprende la corteccia frontale inferiore sinistra, la corteccia temporale superiore e la corteccia parietale inferiore. Nei soggetti dislessici si attivano soltanto le cortecce parietale inferiore e temporale superiore.
Ricerca di assonanze in rima: in questa ricerca (immagini inferiori), nel corso della quale è stato esaminato quasi esclusivamente il linguaggio interno senza far ricorso alla memoria fonologica, nei soggetti normali si attivavano le cortecce frontale inferiore e temporale superiore, mentre nei soggetti dislessici si attivava soltanto la corteccia frontale inferiore. Pertanto, i soggetti dislessici sono in grado di attivare separatamente tutti i componenti del sistema della memoria operativa, ma, a differenza dei soggetti normali, l'integrazione dell'attività delle strutture precentrali con quella delle strutture postcentrali è alterata. (Per concessione di R. Frackowiack.)

tendibile delle lesioni che alterano le singole capacità linguistiche ed un più attivo coinvolgimento dei linguisti e degli psicologi sperimentali nei problemi del linguaggio permetterà una delimitazione più precisa ed attendibile anche delle sue alterazioni funzionali.

Nei prossimi anni la valutazione dell'attività cerebrale dei soggetti normali assumerà un'importanza crescente mano a mano che la risoluzione spaziale e temporale di tecniche come la TEP, la RMI e la magneto-elettroencefalografia (MEG) tenderanno a migliorare ed i più sofisticati protocolli sperimentali di analisi linguistica troveranno sistematica applicazione. Anche i pazienti sottoposti ad interventi chirurgici e le cui funzioni cerebrali devono essere mappate mediante stimolazione, nel corso dell'operazione, o registrate mediante griglie di elettrodi impiantati cronicamente nello scalpo, nel corso delle comuni attività giornaliere, costituiranno certamente una fonte preziosa di informazioni, specialmente se i compiti linguistici loro assegnati verranno strutturati opportunamente, in modo da mettere in evidenza singole facoltà linguistiche.

I progressi nella comprensione dei meccanismi del linguaggio sono fondamentali per la conoscenza delle neuroscienze di base ed indispensabili per la terapia dei pazienti afasici, in quanto le afasie rappresentano le alterazioni di gran lunga più comuni delle funzioni superiori che intervengono a seguito di ictus vascolari o di ferite al capo. La complessità del linguaggio è talmente vasta che non è possibile penetrarla a fondo con gli strumenti di un'unica disciplina accademica o di un'unica specialità clinica; solo dalla convergenza di numerose discipline diverse nello studio dei processi nervosi che stanno alla base del linguaggio è possibile aspettarsi significativi progressi delle nostre conoscenze in materia.

Nina F. Dronkers
Steven Pinker
Antonio Damasio

LETTURE SCELTE

Damasio AR, Damasio H. 1992. Brain and language. Sci Am 267:88–95.

Dronkers NF. 1999. The neural basis of language. In: R Wilson, F Keil (eds). *The MIT Encyclopedia of the Cognitive Sciences*. Cambridge: MIT Press.

Fromkin V, Rodman R. 1997. *An Introduction to Language*, 6th ed. New York: Harcourt Brace Jovanovich.

Goodglass H. 1993. *Understanding Aphasia*. San Diego: Academic.

Pinker S. 1994. *The Language Instinct*. New York: William Morrow.

BIBLIOGRAFIA

Baddeley AD, Hitch GJ. 1994. Developments in the concept of working memory. Neuropsychology 8:485–493.

Basso A, Lecours AR, Moraschini S, Vanier M. 1985. Anatomoclinical correlations of the aphasias as defined through computerized tomography: exceptions. Brain Lang 26:201–229.

Bates E, Wulfeck B, MacWhinney B. 1991. Cross-linguistic research in aphasia: an overview. Brain Lang 41:123–148.

Baynes K. 1990. Language and reading in the right hemisphere: highways or byways of the brain? J Cogn Neurosci 2:159–179.

Bishop DV. 1983. Linguistic impairment after left hemidecortication for infantile hemiplegia? A reappraisal. Q J Exp Psychol [A]35:199–207.

Broca P. 1861. Remarques sur le siegè de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphemie (perte de la parole). Bulletin Société Anatomique de Paris 6:330–357.

Caplan D. 1987. *Neurolinguistics and Linguistic Aphasiology: An Introduction*. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Caramazza A, Zurif EB. 1976. Dissociation of algorithmic and heuristic processes in language comprehension: evidence from aphasia. Brain Lang 3:572–582.

Chomsky N. 1991. Linguistics and cognitive science: problems and mysteries. In: A Kasher (ed). *The Chomskyan Turn*. Cambridge, MA: Blackwell.

Cornell TL, Fromkin VA, Mauner G. 1993. A linguistic approach to language processing in Broca's aphasia: a paradox resolved. Curr Direct Psychol Sci 2:47–52.

Damasio AR. 1992. Aphasia. N Engl J Med 326:531–539.

Damasio AR. 1990. Category-related recognition defects as a clue to the neural substrates of knowledge. Trends Neurosci 13:95–98.

Damasio AR, Geschwind N. 1984. The neural basis of language. Annu Rev Neurosci 7:127–147.

Damasio AR, Tranel D. 1993. Nouns and verbs are retrieved with differently distributed neural systems. Proc Natl Acad Sci U S A 90:4957–4960.

Damasio H, Damasio AR. 1989. *Lesion Analysis in Neuropsychology*. New York: Oxford Univ. Press.

Damasio H, Grabowski TJ, Tranel D, Hichwa RD, Damasio AR. 1996. A neural basis for lexical retrieval. Nature 380:499–505.

Darwin CR. 1874. *The Descent of Man and Selection in Relation to Sex*, 2nd ed, pp. 101–102. New York: Hurst.

Deacon TW. 1997. *The Symbolic Species: The Co-Evolution of Language and the Brain*. New York: Norton.

Dejerine J. 1892. Contribution a l'étude anatomopathologique et clinique des differentes varietés de cecité verbale. Memoires Societé Biologique 4:61–90.

Demonet JF, Chollet F, Ramsay S, Cardebat D, Nespoulous JL, Wise R, Rascol A, Frackowiak R. 1992. The anatomy of phonological and semantic processing in normal subjects. Brain 115:1753–1768.

Dennis M, Whitaker HA. 1976. Language acquisition following hemidecortication: linguistic superiority of the left over the right hemisphere. Brain Lang 3:404–433.

Dronkers NF. 1996. A new brain region for coordinating speech articulation. Nature 384:159–161.

Etcoff NL. 1989. Asymmetries in recognition of emotion. In: F Boller, J Grafman (eds). *Handbook of Neuropsychology*, 3:363–382. New York: Elsevier.

Etcoff NL. 1986. The neuropsychology of emotional expression. In: G Goldstein, RE Tarter (eds). *Advances in Clinical Neuropsychology*, 3:127–179. New York: Plenum.

Galaburda AM. 1994. Developmental dyslexia and animal studies: at the interface between cognition and neurology. Cognition 50:133–149.

Gardner H, Brownell H, Wapner W, Michelow D. 1983. Missing the point: the role of the right hemisphere in the processing of complex linguistic materials. In: E Perecman (ed). *Cognitive Processes in the Right Hemisphere*. New York: Academic.

Gardner RA, Gardner BT. 1969. Teaching sign language to a chimpanzee. Science 165:664–672.

Gazzaniga MS. 1983. Right hemisphere language following brain bisection: a 20-year perspective. Am Psychologist 38:525–549.

Geschwind N. 1965. Disconnexion syndromes in animals and man II. Brain 88:585–644.

Geschwind N. 1970. The organization of language and the brain. Science 170:940–944.

Grodzinsky Y. 1990. *Theoretical Perspectives on Language Deficits*. Cambridge, MA: MIT Press.

Hauser M. 1996. *The Evolution of Communication*. Cambridge, MA: MIT Press.

Jackendoff R. 1994. *Patterns in the Mind*. New York: Basic Books.

Lesser RP, Arroyo S, Hart J, Gordon B. 1994. Use of subdural electrodes for the study of language functions. In: A Kertesz (ed). *Localization and Neuroimaging in Neuropsychology*, pp. 57–72. San Diego: Academic.

Linebarger MC, Schwartz MF, Saffran EM. 1983. Sensitivity to grammatical structure in so-called agrammatic aphasics. Cognition 13:361–392.

Mazoyer BM, Tzourio N, Frak V, Syrota A, Murayama N, Levrier O, Salamon G, Dehaene S, Cohen L, Mehler J. 1993. The cortical representation of speech. J Cogn Neurosci 5:467–479.

Mazzocchi F, Vignolo LA. 1979. Localization of lesions in aphasia: clinical CT scan correlations in stroke patients. Cortex 15:627–653.

Naeser MA, Hayward RW. 1978. Lesion localization in aphasia with cranial computed tomography and the Boston Diagnostic Aphasia Exam. Neurology 28:545–551.

Ojemann G. 1994. Cortical stimulation and recording in language. In: A Kertesz (ed). *Localization and Neuroimaging in Neuropsychology*, pp. 35–55. San Diego: Academic.

Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RJ. 1993. The neural correlates of the verbal component of working memory. Nature 362:342–345.

Penfield W, Roberts L. 1959. *Speech and Brain Mechanisms.* Princeton, NJ: Princeton Univ. Press.

Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME. 1988. Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. Nature 331:585–589.

Pinker S, Bloom P. 1990. Natural language and natural selection. Behav Brain Sci 13:707–784.

Rapp BC, Caramazza A. 1995. Disorders of lexical processing and the lexicon. In: M Gazzaniga (ed). *The Cognitive Neurosciences.* Cambridge, MA: MIT Press.

Seidenberg MS. 1986. Evidence from the great apes concerning the biological basis of language. In: W Demopoulos, A Marras (eds). *Language Learning and Concept Acquisition: Foundational Issues.* Norwood, NJ: Ablex.

Seidenberg MS, Petitto LA. 1979. Signing behavior in apes: a critical review. Cognition 7:177–215.

Shaywitz SE. 1998. Dyslexia. New Engl J Med 338:307–312.

Stromswold K, Caplan D, Alpert N, Rauch S. 1996. Localization syntactic comprehension by using positron emission tomography. Brain Lang 52:452–473.

Terrace HS, Petitto LA, Sanders RJ, Bever TG. 1979. Can an ape create a sentence? Science 206:891–902.

Ullman M, Corkin S, Coppola M, Hickok G, Growdon JH, Koroshetz WJ, Pinker S. 1997. A neural dissociation within language: evidence that the mental dictionary is part of declarative memory, and that grammatical rules are processed by the procedural system. J Cogn Neurosci 9:289–299.

Wallman J. 1992. *Aping Language.* New York: Cambridge Univ. Press.

Wernicke C. 1874. *Der Aphasische Symptomencomplex.* Breslau: Kohn and Weigert.

Wertz RT, LaPointe LL, Rosenbek JC. 1984. *Apraxia of Speech in Adults: The Disorder and Its Management.* Orlando, FL: Grune & Stratton.

Zaidel E. 1990. Language functions in the two hemispheres following complete commissurotomy and hemispherectomy. In: F Boller, J Grafman (eds). *Handbook of Neuropsychology.* New York: Elsevier.

Zurif EB, Caramazza A, Myerson R. 1972. Grammatical judgments of agrammatic aphasics. Neuropsychologia 10:405–417.

60 Turbe del pensiero e della volizione: la schizofrenia

- **Le malattie mentali si possono diagnosticare in base ai criteri medici classici**
- **È assai probabile che sotto il nome di schizofrenia si nascondano diverse sindromi correlate fra loro**

  Gli episodi psicotici sono preceduti da sintomi prodromici e seguiti da una sintomatologia residua

  La predisposizione genetica costituisce un fattore patogenetico importante

  In alcuni casi di schizofrenia sono presenti alterazioni anatomiche cerebrali molto evidenti

  Lo schema patogenetico più adeguato all'interpretazione della schizofrenia sembra essere un modello che comprende due stadi successivi
- **Gli psicofarmaci attivi nella terapia della schizofrenia sono quelli che agiscono sul sistema dopaminergico**
- **Si ritiene oggi che i sintomi della schizofrenia siano in rapporto ad una alterazione della trasmissione sinaptica dopaminergica**

  Un'esaltata attività sinaptica dopaminergica può essere uno dei fattori che determinano la comparsa della schizofrenia

  Nella schizofrenia sono implicate diverse componenti anatomiche del sistema dopaminergico
- **Le alterazioni della trasmissione dopaminergica non giustificano tutti gli aspetti della schizofrenia**
- **Una visione d'insieme**

I successi ottenuti dalla neurobiologia in merito ai problemi della percezione e del linguaggio hanno incoraggiato la ricerca biologica ad affrontare l'analisi del pensiero, dell'umore e le loro alterazioni. In questo capitolo e in quello successivo, prenderemo in esame le quattro principali turbe mentali del pensiero e dell'umore, che sono: la schizofrenia, la sindrome depressiva, le forme maniacali e gli stati ansiosi. Queste malattie comportano alterazioni del pensiero, dell'autocoscienza, della percezione, degli affetti, della volizione e della capacità di socializzare.

La comprensione delle malattie mentali non è soltanto una grande sfida scientifica ma rappresenta anche un fatto di grande importanza sociale. Più del 10% dei pazienti di schizofrenia finiscono suicidi. Negli Stati Uniti, prima che avesse inizio l'impiego di sostanze psicoterapeutiche, la schizofrenia e i disturbi dell'affettività rappresentavano più della metà dei ricoveri ospedalieri e anche oggi la schizofrenia ne è responsabile per circa il 30%.

Le malattie mentali si possono diagnosticare in base ai criteri medici classici

In medicina, con il termine di *malattia* si suol indicare un gruppo di sintomi e di manifestazioni che riconoscono una causa comune e che, al termine di un decorso ben definito, producono un esito specifico. Come in ogni altra malattia cerebrale, anche l'analisi di una malattia mentale richiede che il quadro dei sintomi e delle manifestazioni sia ben delineato. In teoria, per arrivare ad una diagnosi sono necessari altri due fattori: (1) la presenza di un *agente etiologico* ben chiaro ed evidente (se cioè la malattia dipenda da un'anomalia genetica, o da un'infezione batterica o virale, da tossine, da un tumore o da stress) e (2) una *patogenesi* plausibile (vale a dire un'idea chiara del meccanismo con cui l'agente etiologico può aver prodotto la malattia).

Sfortunatamente, a differenza della maggior parte delle altre malattie d'ordine clinico, le cause di molte delle malattie d'interesse psichiatrico non sono state ancora definite con certezza. Di conseguenza, le malattie psichiatriche sono ancora classificate press'a poco come lo erano le malattie in altri campi della medicina all'inizio del ventesimo secolo. Infatti, negli altri campi della medicina, un tempo, le malattie venivano classificate, a seconda del sistema organico principalmente colpito, come malattie dei polmoni, del cuore, del sistema gastrointestinale, ecc. Analogamente, anche in psichiatria le malattie venivano classificate a seconda di quale delle quattro

principali facoltà mentali era principalmente colpita: la facoltà cognitiva, l'affettività, l'intelligenza o il comportamento sociale. Di conseguenza, le malattie psichiatriche sono ancora classificate come segue: (1) turbe del pensiero e delle facoltà cognitive (schizofrenia e deliri); (2) turbe dell'umore (disturbi dell'affettività e stati ansiosi); (3) alterazioni della capacità di apprendimento, della memoria e dell'intelligenza (ritardo mentale e demenza); (4) alterazioni del comportamento sociale (disturbi della personalità).

Questa classificazione è, in gran parte, dovuta alle osservazioni di Emil Kraepelin che, all'inizio del secolo ventesimo, dirigeva la clinica psichiatrica dell'Università di Heidelberg, in Germania. Prima dell'opera di Kraepelin gli psichiatri non ritenevano che le malattie psichiatriche fossero malattie vere e proprie, ciascuna con un gruppo specifico di manifestazioni iniziali e con un decorso e un esito particolari. Essi inquadravano i sintomi seguendo criteri arbitrari che non avevano alcuna rilevanza medica. Seguendo il solco tracciato da Rudolf Virchow, che fu in Germania l'antesignano della patologia cellulare, e facendo tesoro dell'insegnamento di Thomas Sydenham, il clinico inglese che sottolineò l'importanza di seguire con attenzione il decorso delle malattie, Kraepelin cominciò ad analizzare le malattie psichiatriche come veri processi morbosi. Kraepelin sostenne che, anche in assenza di conoscenze sperimentali sull'etiologia e sulla patogenesi, le malattie mentali potevano venir distinte, dal punto di vista descrittivo, in base ai due criteri classici che venivano già seguiti negli altri campi della medicina.

In primo luogo, le malattie mentali possono venir classificate in base ai rilievi oggettivi (ciò che osserva l'esaminatore) ed ai sintomi (ciò che riferisce il paziente). Naturalmente la presenza di un singolo rilievo o di un sintomo non costituisce in sé una prova che possa indirizzare verso una malattia in quanto essi possono rilevarsi anche in soggetti sani. Ma se certi segni e certi sintomi si verificano contemporaneamente in molti pazienti, si può dire che essi caratterizzino una *sindrome*, vale a dire una condizione che può venir distinta sia dal comportamento normale che da altri raggruppamenti di segni e sintomi diversi, vale a dire da sindromi diverse.

In secondo luogo, una malattia mentale può venir caratterizzata dalla sua *storia naturale* rilevando la comparsa dei segni e dei sintomi in una certa fase della vita del paziente e seguendo l'evoluzione di questi segni nel tempo. Così, per esempio, una certa sindrome può comparire ad una certa età o nascere in concomitanza ad un certo evento e può seguire un decorso clinico caratteristico. Per esempio, almeno il 33% dei pazienti di schizofrenia peggiorano in modo progressivo, mentre i pazienti affetti dalle più gravi turbe del comportamento affettivo presentano cicli di miglioramento e di ricadute.

Dall'epoca di Kraepelin a tutt'oggi questi due criteri sono stati usati con successo per arrivare alla diagnosi di malattia mentale. In teoria, per la diagnosi di malattia mentale possono anche risultare utili uno di questi altri fattori:

1. *La risposta a trattamenti specifici.* Certe sindromi rispondono in maniera relativamente specifica ad alcuni tipi di farmaci che non sono affatto efficaci in altre sindromi. Per esempio, la sindrome maniaco-depressiva, ma non altre forme mentali, risponde favorevolmente al litio.
2. *La presenza di manifestazioni patologiche.* La diagnosi clinica delle malattie cardiache, dei polmoni, del rene e del tratto gastro-enterico così come anche molte sindromi di natura neurologica possono venir confermate mediante l'osservazione delle alterazioni strutturali e funzionali cui vanno incontro i tessuti lesi e questi esami, a loro volta, sono fonte di informazioni circa la patogenesi della malattia. Le malattie mentali si distinguono da quelle di ogni altro campo della medicina, comprese quelle di natura neurologica, proprio per l'assenza di alterazioni anatomiche dimostrabili. Per esempio, la corea di Huntington si accompagna a lesioni che interessano la testa del nucleo caudato.
3. *Causalità.* Per concludere che una sindrome è la conseguenza di una malattia specifica deve venir prima identificato l'agente causale. Non è indispensabile che una sindrome riconosca un'unica causa e costituisca perciò una malattia unitaria. Per esempio, una polmonite può venir indotta da batteri o virus diversi e può dare origine perciò a malattie diverse. La scoperta di una anomalia molecolare specifica può fornire indicazioni particolarmente preziose sull'etiologia di una malattia. Per esempio, nella distrofia muscolare di Duchenne la distrofina, che è una proteina associata alla membrana, è sempre assente o anormale per via di anomalie a carico del gene che codifica questa proteina.

Sfortunatamente, la patogenesi della maggior parte delle malattie di interesse psichiatrico è ancora largamente ignota. Si ritiene oggi che alla base della maggior parte di queste forme vi siano complesse alterazioni genetiche, molecolari ed anatomiche ma queste alterazioni sono rimaste fin ora in buona parte oscure.

La diagnosi di malattia d'ordine psichiatrico deve perciò basarsi soprattutto sulla storia pregressa del paziente e sulla sua risposta ai trattamenti terapeutici. Purtroppo queste caratteristiche cliniche sono difficili da mettere in luce e ancor più difficili da quantificare. Sono queste limitazioni che hanno reso difficile nel passato far sì che il mondo scientifico trovasse un accordo sulla valutazione dei sintomi psichiatrici ed hanno impedito per lungo tempo che queste malattie venissero studiate in modo sistematico. Attualmente, tuttavia, si sono fatti importanti progressi per ciò che riguarda la diagnosi delle malattie mentali e, come vedremo fra poco, vi sono buone ragioni per sperare che possa emergere fra poco una neuropatologia psichiatrica vera e propria.

È assai probabile che sotto il nome di schizofrenia si nascondano diverse sindromi correlate fra loro

La schizofrenia è la malattia più devastante della personalità umana che si conosca. È una malattia relativamente diffusa, colpisce circa l'1% della popolazione e sembra un po' più diffusa e un po' più grave negli uomini che nelle donne. Oltre all'1% di schizofrenici, un altro 2-3% della popolazione presenta una *alterazione schizotipica della personalità*, che, in sostanza, rappresenta una forma più lieve della stessa malattia in quanto i pazienti non manifestano comportamenti chiaramente psicotici.

Nel 1990, negli Stati Uniti, il costo annuale per la cura dei pazienti di schizofrenia è stato valutato pari a 33 miliardi di dollari. Tale costo rappresenta all'incirca il 2,5% della spesa sanitaria annuale totale. È ancora più angoscioso pensare che, secondo una stima attendibile, circa il 30% dei vagabondi che girano per gli Stati Uniti sono persone affette da schizofrenia ed è ben chiaro che i vagabondi non beneficiano delle cure dispensate dal sistema sanitario. Pertanto, gli ingenti fondi che vengono spesi per il trattamento della schizofrenia raggiungono solo una parte di questi malati. L'aumento dell'incidenza degli schizofrenici fra i vagabondi ha avuto inizio, negli Stati Uniti, dal 1960, con la fuoriuscita degli schizofrenici dai manicomi. (Prima del 1960 i pazienti di schizofrenia venivano, quasi di regola, ricoverati nelle istituzioni manicomiali per lungodegenti). Tuttavia, contemporaneamente a queste dismissioni, nelle diverse comunità non sono state sviluppate provvidenze adeguate per alleviare la condizione sociale di questi pazienti non ricoverati ed affetti da schizofrenia cronica.

Per via della sua notevole prevalenza e del suo costo sociale la schizofrenia è stata studiata a fondo nell'intento di definire criteri sempre più rigorosi per la sua diagnosi. Criteri più precisi, tuttavia, sono emersi solo di recente. Nei primi decenni del 1900 si conoscevano bene soltanto due tipi di malattia mentale: la *demenza senile*, o perdita delle capacità cognitive che si osserva in certe persone anziane (malattia che oggi noi conosciamo come morbo di Alzheimer), e i *disordini della personalità*, o alterazioni del comportamento sociale. In base ad una rassegna dei segni e dei sintomi nonché degli esiti a lungo temine osservati su centinaia di pazienti che presentavano diversi quadri di disturbi mentali, Kraepelin identificò due nuove sindromi.

Kraepelin chiamò *dementia praecox* (deterioramento precoce dell'intelletto) una delle due nuove malattie per via del suo esordio precoce (in generale nel corso dell'adolescenza, al contrario della demenza senile). Kraepelin osservò, inoltre, che tale malattia aveva un decorso progressivo, senza remissioni, e metteva capo, infine, a un grave deterioramento dell'intelletto. Kraepelin chiamò la seconda malattia da lui identificata *frenosi maniaco-depressiva*. I sintomi di questa forma sono generalmente diversi (disturbi dell'umore e non delle capacità cognitive) e, per di più, totalmente diverso ne è il decorso. In generale, essa insorge più tardi ed è caratterizzata da una serie di remissioni e di ricadute senza che si abbia un deterioramento progressivo delle facoltà mentali.

Eugen Bleuler sollevò obiezioni sul termine di *demenza precoce* in quanto egli aveva potuto osservare pazienti nei quali la malattia aveva avuto inizio nell'età adulta mentre in altri aveva potuto osservare, talvolta, qualche segno di miglioramento. Bleuler concluse che i sintomi descritti da Kraepelin non potevano essere ascritti ad una sola forma morbosa ma riguardavano un gruppo di malattie strettamente correlate nella quali la caratteristica principale era un disturbo specifico delle capacità cognitive piuttosto che un peggioramento generale di tutte le facoltà intellettive (*demenza*). Egli avanzò l'ipotesi che queste alterazioni potessero riflettere una frammentazione delle facoltà mentali che si esprimerebbe con la disgiunzione delle facoltà cognitive da quelle che controllano la volizione, il comportamento e le emozioni. Bleuler chiamò pertanto questo gruppo di malattie *schizofrenia* o sdoppiamento della mente. (Queste forme non devono venir confuse con la personalità multipla o dissociata che caratterizza una malattia molto rara nella quale i pazienti possono assumere alternativamente due o più identità diverse. I pazienti affetti da schizofrenia possono talvolta dar prova di questo sdoppiamento mentale attraverso *manifestazioni affettive* (emozioni) alterate; possono, per esempio, mettersi a ridere mentre stanno raccontando un evento tragico o non mostrare alcuna reazione emotiva (appiattimento dei tratti affettivi) mentre stanno riferendo un'esperienza allegra.

La schizofrenia è caratterizzata da *episodi psicotici*, che sono stati mentali episodici, spesso reversibili, durante i quali il paziente perde il senso della realtà. Nel corso di queste crisi i pazienti non sono in grado di analizzare le proprie opinioni e le proprie percezioni in modo realistico confrontandole con ciò che accade nel mondo esterno. Questa *perdita del senso della realtà* si accompagna ad altri disturbi delle funzioni mentali superiori ed in particolare a idee deliranti (credenze aberranti in contrasto con la realtà e che non si modificano davanti alla dimostrazione della loro irragionevolezza), allucinazioni (Scheda 60.1), pensieri incoerenti, disordini della memoria e, talvolta, stato confusionale. Per esempio, i pazienti affetti da schizofrenia spesso sentono voci interiori (allucinazioni uditive) che dicono loro cose false, per esempio che i genitori stanno cercando di avvelenarli.

Gli episodi psicotici non sono tuttavia caratteristici della sola schizofrenia e si osservano spesso nelle turbe affettive, negli stati reattivi transitori e nei deliri da intossicazione (per esempio, nelle psicosi consecutive all'assunzione di fenciclidina, detta anche PCP o polvere degli angeli, di cui parleremo fra poco). Utilizzando i criteri descrittivi moderni, come quelli forniti nella quarta edizione riveduta del *Diagnoscic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association*[1] (DSM-IV), gli psichiatri sono oggi in grado di

1. Manuale diagnostico e statistico dell'Associazione americana degli psichiatri. (N.d.T.)

Scheda 60.1

Neuroanatomia funzionale delle allucinazioni nella schizofrenia

Gli studi di visualizzazione cerebrale stanno ora cominciando a far luce sulla neuroanatomia funzionale delle allucinazioni che si riscontrano nella schizofrenia. Frank Middleton e Peter Strick hanno osservato che i nuclei della base che, come sappiamo, ricevono afferenze da vaste aree della corteccia cerebrale, ivi compresi i lobi frontali, parietali e temporali, proiettano sia alla corteccia frontale che a quella inferotemporale.

La corteccia inferotemporale è implicata nel riconoscimento e nella discriminazione visiva degli oggetti ed è l'area lesa nella prosopagnosia, o incapacità di riconoscere i volti (Capitoli 25 e 28). Anche una delle vie d'uscita dei nuclei della base, che è la pars reticulata della substantia nigra, proietta, tramite il talamo, alla corteccia inferotemporale. Pertanto la corteccia inferotemporale non costituisce soltanto un'origine di afferenze che si distribuiscono ai nuclei della base, ma anche un punto d'arrivo delle efferenze di questi nuclei (Figura 60.1).

Da questi risultati consegue che i nuclei della base sono in grado di influenzare le analisi visive di ordine superiore e che il circuito riverberante che parte e arriva ai nuclei della base può condurre ad alterazioni della percezione visiva, ivi comprese le allucinazioni visive che sono caratteristiche della schizofrenia. In effetti, le allucinazioni visive costituiscono uno dei principali effetti collaterali della terapia del morbo di Parkinson con L-DOPA ed altri farmaci dopaminergici. Circa il 30% dei pazienti di morbo di Parkinson sottoposti a questo trattamento va incontro a questo particolare effetto collaterale.

In questi pazienti, le allucinazioni potrebbero spiegarsi con un'eccessiva stimolazione dei recettori della dopamina nella parte di striato che ha funzione visiva; ciò determinerebbe un'accentuata attività della pars reticulata della substantia nigra e quindi un anormale aumento delle afferenze talamiche alla corteccia inferotemporale. Le immagini cerebrali di pazienti schizofrenici in preda ad allucinazioni sono in buon accordo con questa ipotesi; i pazienti, infatti, presentano aumenti significativi del flusso sanguigno a livello di diverse zone cerebrali che fanno parte del sistema inferotemporale (Figura 60.2).

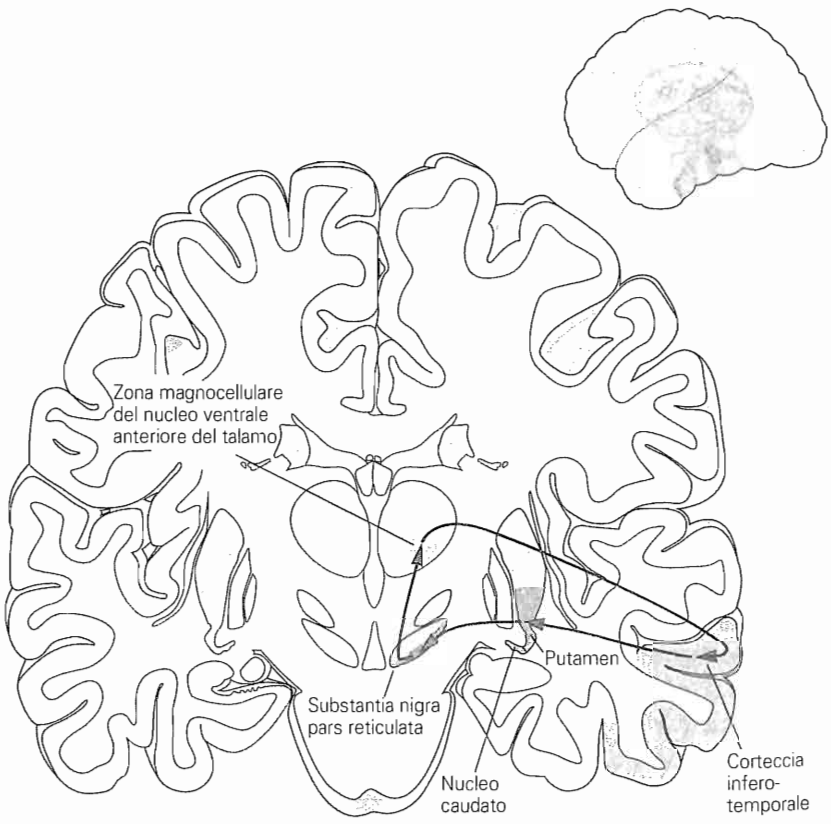


Figura 60.1 Ipotesi di circuito riverberante fra i nuclei della base e la corteccia inferotemporale. In una serie di ricerche condotte mediante la tecnica della TEP, sono stati esaminati cinque pazienti in preda a classiche allucinazioni di tipo uditivo-verbale. Le scansioni TEP eseguite nel corso di queste allucinazioni mettono in luce l'attivazione di nuclei talamici e striatali nonché di zone dell'ippocampo, della regione paralimbica, della corteccia del cingolo e della corteccia orbitofrontale. Uno dei pazienti non aveva ancora iniziato alcun trattamento. Questo paziente presentava un'attivazione delle cortecce associative visive ed uditive del linguaggio vicine all'area di Wernicke che fanno parte di una rete nervosa corticale distribuita, in rapporto con le allucinazioni. L'interazione di questi sistemi neurali distribuiti può costituire la base anatomica dei bizzarri comportamenti dei pazienti di schizofrenia. La caratteristica principale di questo gruppo di pazienti è l'interessamento del talamo e la mancata attivazione dell'area di Broca. L'ombreggiatura indica le parti delle singole strutture nervose che entrano a far parte del circuito. (Tratto da Silbersweig e collaboratori, 1995.)

distinguere con maggior chiarezza la schizofrenia da altre psicosi con caratteristiche simili che venivano spesso associate in un'unica categoria diagnostica con la schizofrenia stessa. Questi criteri comprendono sia le caratteristiche richieste perché possa essere emessa una diagnosi (*criteri di inclusione*) sia quelle che possono indurre ad escludere la diagnosi stessa (*criteri di esclusione*). I criteri elencati nel DSM-IV si sono dimostrati utili dal punto di vista diagnostico e su di essi converge oggi l'assenso di tutto il mondo clinico.

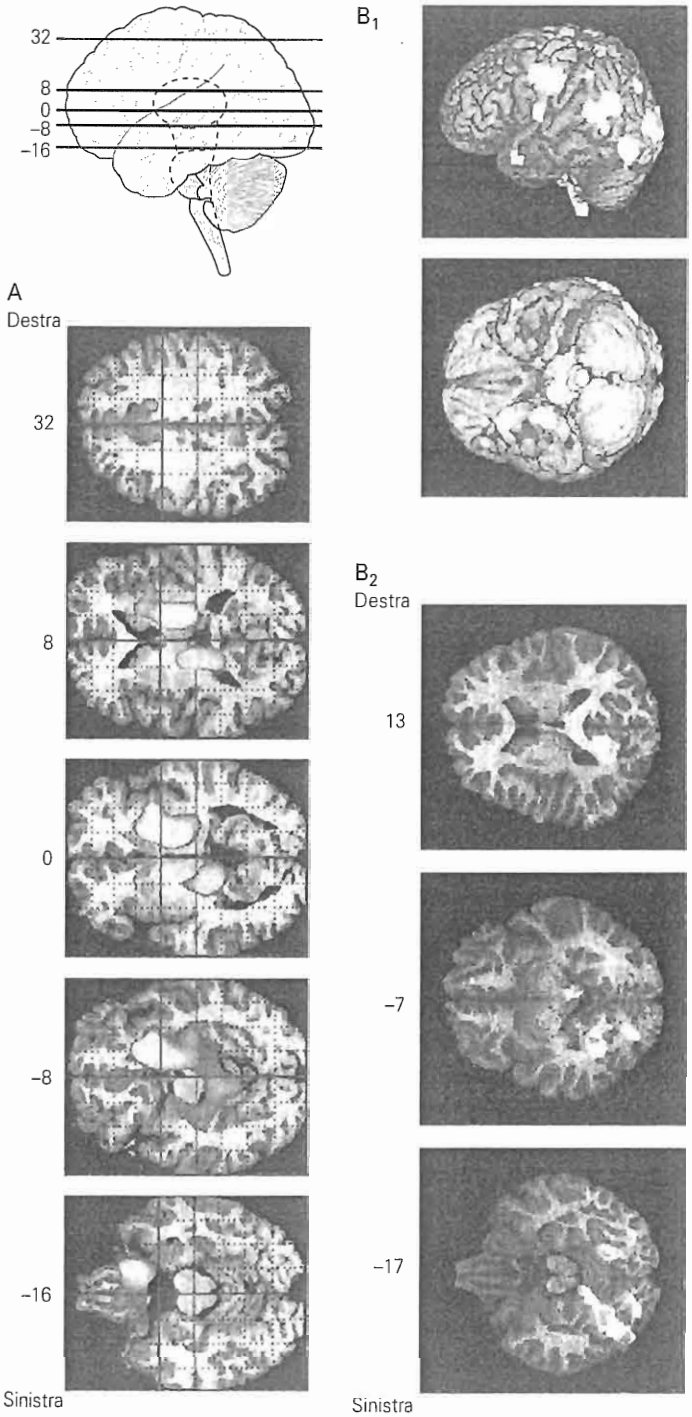


Figura 60.2
A. Aumento dell'attività cerebrale nel corso di allucinazioni uditivo-verbali. I risultati della TEP funzionale (in giallo o in arancione) sono sovrapposti ad immagini di risonanza magnetica che forniscono i necessari riferimenti anatomici. Il numero delle diverse sezioni si riferisce alla distanza dalla linea commessura anteriore-commessura posteriore; i numeri positivi sono posti superiormente a tale linea. L'attivazione (in giallo) si estende bilateralmente all'interno dell'amigdala e nella corteccia orbitofrontale destra. L'attivazione di queste regioni è in buon accordo con quella del sistema limbico, paralimbico e inferotemporale nel corso delle allucinazioni.
B. 1. Due proiezioni superficiali (laterale sinistra e ventrale) mettono in evidenza le aree cerebrali di attività significativamente aumentata durante allucinazioni visive e uditivo-verbali. 2. I risultati di una TEP funzionale (in giallo e in arancione) sono sovrapposti ad una scansione strutturale T_1 ponderata di RMI, che mette in evidenza numerose aree di attivazione.

Gli episodi psicotici sono preceduti da sintomi prodromici e seguiti da una sintomatologia residua

Nella schizofrenia il primo episodio di psicosi è spesso preceduto da *segni prodromici*. Questi segni comprendono: isolamento dalla vita sociale, incapacità di svolgere le mansioni caratteristiche del proprio ruolo, comportamenti ed idee stravaganti, trascuratezza dell'igiene personale e appiattimento dei rapporti affettivi. Il periodo prodromico è quindi seguito da uno o più episodi di psi-

cosi che sono, in generale, caratterizzati da perdita del senso della realtà, alterazioni della memoria, deliri ed allucinazioni. Queste crisi sono spesso separate da lunghi periodi durante i quali il paziente non è palesemente in preda a psicosi ma si comporta, tuttavia, in modo eccentrico, si isola dal contesto sociale, ha un livello di emotività ridotta (appiattimento degli affetti), una comunicatività scarsa, appare indifferente e privo di iniziativa.

I sintomi che caratterizzano i periodi nei quali gli episodi di psicosi non si manifestano sono detti *sintomi negativi* in quanto riflettono l'assenza dei normali rapporti sociali ed interpersonali. Al contrario, le manifestazioni che si osservano nel corso delle crisi di psicosi vengono invece detti *sintomi positivi* in quanto riflettono la presenza di comportamenti chiaramente anormali. I sintomi negativi costituiscono le caratteristiche croniche della malattia e sono anche quelli più refrattari al trattamento.

I criteri moderni per la diagnosi di schizofrenia richiedono che i pazienti abbiano avuto manifestazioni continue della malattia per almeno sei mesi e che vi sia stato almeno un episodio di psicosi seguito da una fase di sintomi residui. Nel corso dell'episodio di psicosi devono essere presenti uno o più dei seguenti tre gruppi di sintomi positivi:

1. Idee deliranti (come, per esempio, quella di essere perseguitato o che esista una forza esterna che controlla i sentimenti, i pensieri e le azioni del paziente).
2. Chiare allucinazioni, generalmente acustiche (per esempio, sentire voci che commentano le azioni del paziente).
3. Un'alterazione del corso del pensiero caratterizzata da incoerenza, dalla perdita delle normali associazioni di idee o da una pronunciata povertà di linguaggio che si accompagna ad un affievolimento delle risposte emotive (appiattimento dell'affettività).

Durante le fasi di psicosi i pazienti schizofrenici possono anche assumere posture inconsuete, atteggiamenti manierati o presentare rigidità. In base a questi criteri e ad altre differenze, la schizofrenia viene spesso distinta in sottotipi diversi, dei quali tre sono quelli che si possono distinguere meglio: la *schizofrenia paranoide*, che è una forma più frequente negli uomini e nella quale il delirio di persecuzione è la caratteristica predominante; la *schizofrenia disgregante* (forma ebefrenica) caratterizzata da una precoce insorgenza, da una sintomatologia assai varia e da un deterioramento grave della personalità; e la *schizofrenia catatonica*, che è una forma assai rara nella quale predomina il mutismo e l'assunzione di pose anormali.

Per porre la diagnosi di schizofrenia è importante poter escludere la presenza di alterazioni dell'umore e, in particolare, di forme maniaco-depressive o di psicosi dovute all'assunzione di droghe, come quelle dovute alle amfetamine, al PCP o ad altri psicostimolanti. La prognosi della schizofrenia è, generalmente (anche se non sempre), sfavorevole; le ricadute in episodi di psicosi sono frequenti e dopo ogni ricaduta si assiste ad un ulteriore peggioramento.

Alcuni esperti di schizofrenia considerano gli episodi di psicosi (sintomi positivi) e i sintomi residui (sintomi negativi) come fasi diverse di una stessa malattia. I sintomi negativi sarebbero, in questa prospettiva, le conseguenze a lungo termine dei sintomi positivi. Per altri studiosi di schizofrenia, al contrario, i due tipi di sintomi sono indipendenti; questi studiosi ritengono che i sintomi positivi e negativi debbano ascriversi a due processi psicopatologici diversi e si associno a due tipi di decorso diversi. Secondo questo modo di vedere, i pazienti nei quali i sintomi negativi sono predominanti vanno incontro a forme più gravi e la cui prognosi è più sfavorevole. In queste forme, come vedremo in seguito, si osservano anche diverse alterazioni anatomiche cerebrali, fra le quali una espansione maggiore dei ventricoli e una più cospicua perdita di tessuto corticale. I sintomi negativi si associano spesso anche ad una storia di relazioni sociali difficili che precede l'instaurarsi della malattia, ed una storia pregressa di isolamento sociale è forse il sintomo che permette meglio di predire una prognosi sfavorevole.

La predisposizione genetica costituisce un fattore patogenetico importante

Uno degli obiettivi più stimolanti della ricerca psichiatrica odierna è l'identificazione delle cause della schizofrenia. L'unico indizio attendibile circa le cause di questa malattia è costituito dalle osservazioni che indicano come la schizofrenia sia, almeno in parte, un'alterazione di natura genetica.

La prima prova diretta che i geni hanno importanza nella patogenesi della schizofrenia è stata data da Franz Kallmann negli anni intorno al 1930. Kallmann soffermò la propria attenzione sul fatto che l'incidenza della schizofrenia in tutta la popolazione mondiale è uniforme e si aggira attorno all'1% indipendentemente dall'enorme diversità dei fattori sociali ed ambientali. Kallmann osservò, inoltre, che l'incidenza della schizofrenia fra i genitori, i figli e i parenti dei pazienti affetti è all'incirca del 15%, il che sembra una prova molto fondata che la malattia debba riconoscere un fattore famigliare. Tuttavia, un aumento dell'incidenza su base famigliare non è un criterio sufficiente per affermare che la schizofrenia abbia una base genetica. Non tutte le condizioni che hanno una distribuzione famigliare sono necessariamente di origine genetica; anche la ricchezza e la povertà, le abitudini e la scala dei valori individuali hanno una distribuzione famigliare e, nel passato, perfino certe deficienze nutritive come la pellagra avevano una distribuzione famigliare.

Per distinguere i fattori genetici da quelli ambientali, Kallmann e altri ricercatori svilupparono diversi disegni sperimentali. Uno di questi si basa sul confronto della frequenza della malattia nei gemelli monozigoti (identici) e dizigoti (fraterni). I gemelli monozigoti posseggono praticamente lo stesso patrimonio genetico e condividono quasi al 100% gli stessi geni. I gemelli dizigoti, al con-

trario, hanno in comune soltanto il 50% dei geni e, dal punto di vista genetico, equivalgono a fratelli. Di conseguenza, i gemelli identici dovrebbero avere all'incirca la stessa tendenza a sviluppare una schizofrenia se questa malattia fosse interamente dovuta a fattori genetici. Anche nel caso in cui i fattori genetici fossero necessari ma non sufficienti a determinare la comparsa della malattia, in quanto esistono anche altri fattori ambientali coinvolti nella sua genesi, un gemello omozigote dovrebbe comunque andare incontro ad un rischio specifico molto maggiore di un gemello dizigote. La tendenza dei gemelli a contrarre la stessa malattia è detta *concordanza*. Gli studi sui gemelli hanno potuto stabilire che la percentuale di concordanza per la schizofrenia nei gemelli omozigoti si aggira intorno al 45%. Al contrario essa è soltanto del 15% nei gemelli dizigoti, cioè all'incirca la stessa degli altri fratelli.

Tuttavia, l'alta concordanza che si osserva nei gemelli identici è ancora una prova di per sé insufficiente per provare una base genetica della schizofrenia; essa potrebbe infatti esser stata acquisita per apprendimento dal comportamento alterato dei genitori affetti dalla malattia. Per risolvere questo problema e per distinguere ulteriormente gli effetti naturali da quelli acquisiti nel corso dello sviluppo, Leonard Heston ha analizzato la frequenza della schizofrenia nei bambini adottati negli Stati Uniti, e Seymour Kety, David Rosenthal e Paul Wender hanno condotto analoghe ricerche in Danimarca. In entrambi questi gruppi di ricerche la frequenza della schizofrenia risultò molto maggiore fra i parenti biologici dei soggetti schizofrenici adottati che non fra i parenti dei soggetti normali adottati. La differenza di frequenza era dell'ordine del 10-15%, vale a dire la stessa già osservata da Kallmann (Tabella 60.1). Oltre a documentare l'importanza dei fattori genetici nella schizofrenia, questi studi sui bambini adottati divenuti poi schizofrenici dimostrano che le condizioni in cui i bambini sono stati allevati hanno soltanto un ruolo marginale nella malattia.

Queste ricerche sui bambini adottati hanno altresì messo in evidenza che, anche se non manifestamente schizofrenici, alcuni fra i parenti consanguinei dei bambini schizofrenici adottati mostrano un certo grado di isolamento sociale, tendono ad avere scarsi rapporti con la gente, fanno ragionamenti incoerenti e sconnessi, tengono un comportamento sospettoso, coltivano spesso credenze eccentriche e pensieri di carattere superstizioso. Si ritiene che questo gruppo di sintomi, ai quali è stato dato il nome di *turbe schizotipiche della personalità*, possa rappresentare una forma lieve della malattia, una specie di condizione non psicotica correlata alla schizofrenia.

Il carattere famigliare della schizofrenia risulta molto chiaramente documentato da una serie di analisi condotte in Danimarca da Irving Gottesman che classificò i parenti dei soggetti schizofrenici a seconda della percentuale dei geni che essi condividevano con il paziente. Gottesman osservò una incidenza maggiore della schizofrenia fra i parenti di primo grado (che condividono il 50% dei geni del paziente e comprendono i fratelli, i genitori e i figli) rispetto ai parenti di secondo grado (che condividono il 25% dei geni del paziente e comprendono le zie, gli zii, le nipoti. i nipoti, e i pronipoti). Perfino i parenti di terzo grado, che condividono soltanto il 12,5% dei geni del paziente, presentavano un'incidenza della schizofrenia maggiore dell'1% che si osserva nel resto della popolazione (Figura 60.3). Questi dati parlano fortemente in favore della presenza di un fattore genetico nella patogenesi della schizofrenia.

Tabella 60.1 Prove dell'importanza dei fattori genetici nella schizofrenia[1]

	Parenti biologici		Parenti adottivi	
	Schizofrenici	Controlli	Schizofrenici	Controlli
Schizofrenia cronica	2,9%[2]	0%	1,4%	1,1%
Schizofrenia latente	3,5	1,7	0	1,1
Schizofrenia di sottotipo incerto	7,5[1]	1,7	1,4	3,3
Totale	14,0[1]	3,4	2,7	5,5

1. Modificata, da Kety e collaboratori, 1975.
2. Statisticamente significativo.

Se la schizofrenia dipendesse esclusivamente da alterazioni genetiche, la frequenza di concordanza fra i gemelli monozigoti, che condividono all'incirca il 100% di tutti i geni, dovrebbe essere quasi del 100%. L'osservazione che tale concordanza, nei gemelli monozigoti, si aggira sul 45% indica che la trasmissione genetica è di un tipo poco consueto e che i fattori genetici non possono essere l'unica causa.

In generale, se le modalità di trasmissione di una malattia rientrano nei classici tipi dell'ereditarietà mendeliana, dominante o recessiva, di un unico gene che controlla la caratteristica che appare alterata, bastano poche analisi quasi di routine per risolvere il problema. Per esempio, la malattia di Huntington viene espressa in quasi il 100% dei soggetti che posseggono le mutazioni del gene correlato con la malattia a livello di un unico allele del gene stesso e, d'altra parte, nell'espressione di questa malattia, le influenze non genetiche rivestono scarsa importanza. Pertanto, dall'esame dell'albero genealogico dei pazienti affetti da questa malattia è stato possibile concludere, anche prima della scoperta del gene mutante, che si tratta di una malattia rara ma molto penetrante e che tutti i sintomi sono dovuti alla trasmissione di un unico gene dominante.

È evidente che la schizofrenia non ha questo tipo di trasmissione. Né il suo tipo di trasmissione è quello recessivo semplice caratteristico di malattie come la fenilchetonuria, nella quale è necessario che entrambi gli alle-

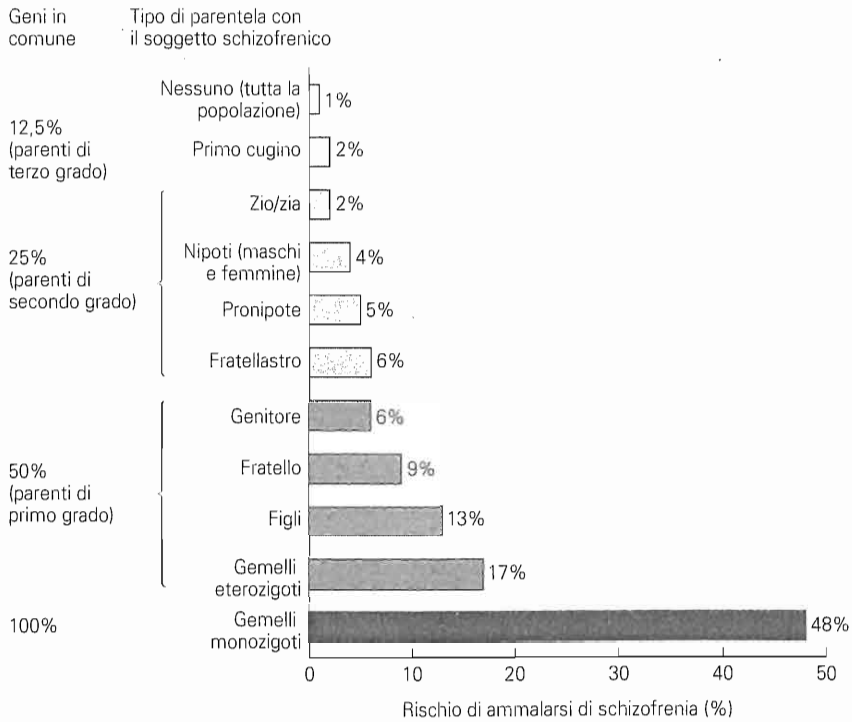


Figura 60.3 Il rischio di contrarre la schizofrenia è correlato con la parentela genetica con una persona affetta da schizofrenia. (Da Gottesman, 1991.)

li di un gene siano alterati perché si renda manifesto il fenotipo clinico. Nelle forme recessive semplici la malattia può non essere presente in nessuno dei genitori ma è certo che un figlio su quattro l'avrà.

La spiegazione più probabile per un tipo di trasmissione non comune come quello della schizofrenia, accanto alla sua frequenza dell'1% ed alla sua penetranza solo parziale, è che la malattia sia poligenica e interessi, a seconda dei casi, un numero di geni che può andare da 3 a 10. Come si osserva in altre forme poligeniche, come il diabete o l'ipertensione, è possibile che uno o anche tutti i geni interessati siano soltanto semplici variazioni alleliche, o polimorfismi di geni, ciascuno dei quali, di per sé, non potrebbe rappresentare la causa della malattia. Sarebbe perciò piuttosto la *combinazione* dei diversi polimorfismi allelici, nel contesto di un substrato genetico specifico, che diverrebbe critica per la comparsa della malattia.

Risulta allora chiaro che, nel caso delle malattie poligeniche, la distinzione fra mutazioni e variazioni alleliche non può essere netta. Ciò non deve apparire sorprendente. Con l'eccezione dei geni che determinano l'identità del sesso, gli individui di una popolazione non sono diversi fra loro perché i loro geni sono diversi. Noi tutti abbiamo, per lo più, gli stessi geni. Ciò che ci distingue gli uni dagli altri è il fatto che possediamo un certo numero di alleli diversi degli stessi geni.

L'idea che la schizofrenia sia una malattia poligenica è in buon accordo con le osservazioni effettuate in altri campi della genetica del comportamento, dalle quali si desume che l'ambito normale delle variazioni di un certo comportamento o di un certo carattere, in generale, dipende dall'azione combinata di molti geni, ciascuno dei quali, preso isolatamente, esercita soltanto un effetto modesto. Quando agiscono da soli, la maggior parte degli alleli modificano il comportamento in maniera assai lieve o non lo modificano del tutto. In effetti, come abbiamo già detto, un allele che può contribuire all'espressione della schizofrenia non costituisce necessariamente una mutazione.

Attualmente, la ricerca di particolari variazioni alleliche che potrebbero dare un contributo alla comparsa della schizofrenia viene attivamente condotta mediante analisi degli accoppiamenti genetici che fanno uso sia dei polimorfismi di lunghezza dei frammenti di restrizione che dei polimorfismi costituiti da brevi replicazioni disposte in tandem. Recenti ricerche hanno richiamato l'attenzione su due loci che potrebbero essere correlati con la schizofrenia. Uno di questi loci ha sede nel braccio lungo del cromosoma 22 (22q). L'altro sta sul cromosoma 6 (6p). In entrambi i casi il locus è stato localizzato in una regione che contiene circa 50-100 geni.

In alcuni casi di schizofrenia sono presenti alterazioni anatomiche cerebrali molto evidenti

Le ricerche di tomografia computerizzata, di risonanza magnetica e gli studi sul flusso cerebrale hanno messo in evidenza che alcuni pazienti affetti da schizofrenia presentano una o più delle seguenti quattro principali alterazioni anatomiche. Innanzi tutto, assai precocemente nel decorso della malattia si osserva una riduzione del flusso cerebrale nel globus pallidus sinistro (Figura 60.4), che fa pensare ad una alterazione del sistema che pone in connessione i nuclei della base con i lobi frontali. In secondo luogo, sembra che anche i lobi frontali stessi presentino qualche anomalia in quanto, nel corso di test di funzionalità dei lobi frontali che riguardano la memoria opera-

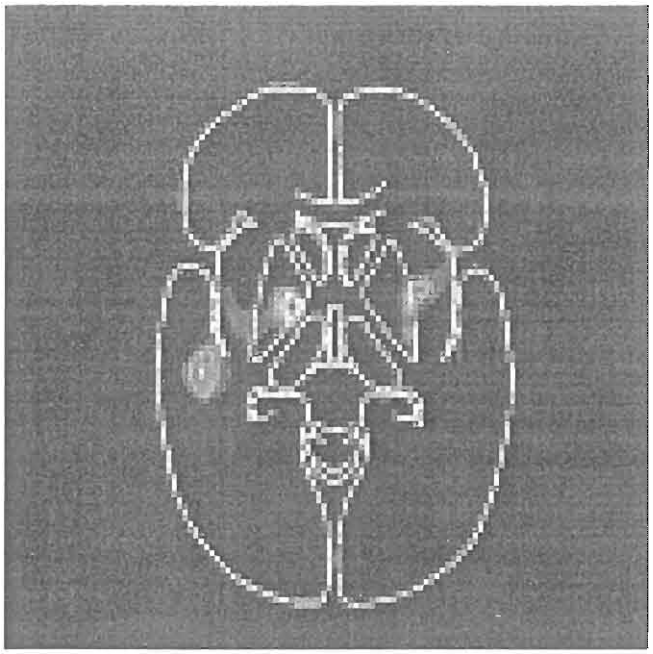


Figura 60.4 Una delle prime anomalie neuroanatomiche che si osservano nelle scansioni cerebrali è la riduzione del flusso sanguigno nel globus pallidus di sinistra. Si ritiene che questa modificazione rifletta l'alterazione di un sistema attenzionale che interessa sia i nuclei della base che i lobi frontali.

tiva, il flusso sanguigno non tende ad aumentare come accade nei soggetti normali. Come terzo elemento, la corteccia del lobo mediotemporale appare assottigliata e la parte anteriore dell'ippocampo più piccola rispetto a quella dei soggetti normali, specialmente a sinistra, il che fa pensare ad una probabile alterazione della memoria. Da ultimo, il terzo ventricolo e i ventricoli laterali sono dilatati e vi è un allargamento dei solchi, specialmente a livello del polo temporale, che è più sottile, e del lobo frontale, come espressione di una riduzione del tessuto cerebrale di questo lobo.

La diminuzione del flusso cerebrale a livello del nucleo caudato e del lobo frontale, la riduzione di volume dell'ippocampo, la leggera dilatazione dei ventricoli e le altre alterazioni della struttura cerebrale si osservano con maggior frequenza nei pazienti che presentano evidenti sintomi negativi. In questi pazienti la comparsa di crisi psicotiche è preceduta da un lungo periodo prodromico caratterizzato da rapporti interpersonali difficili e ciò fa pensare che la malattia prenda esordio assai precocemente nell'arco della vita.

Ci si può domandare se esista un rapporto fra queste alterazioni anatomiche e la predisposizione genetica verso la malattia. Questo problema è stato affrontato in una ricerca su coppie di gemelli omozigoti dei quali solo uno dei gemelli era schizofrenico. In 12 dei 15 casi presi in esame il gemello affetto da schizofrenia presentava una dilatazione dei ventricoli rispetto al gemello normale (Figura 60.5). Nel gemello schizofrenico, inoltre, l'ippocampo anteriore di sinistra aveva dimensioni inferiori e la riduzione della massa ippocampale era ben correlata con una riduzione del flusso cerebrale nella corteccia prefrontale sinistra. Inoltre, nel gemello affetto l'attivazione della corteccia prefrontale sinistra nel corso di compiti cognitivi era tanto minore quanto più piccolo era l'ippocampo. Queste numerose osservazioni anatomiche suggeriscono pertanto che l'ippocampo, la corteccia prefrontale e il globus pallidus facciano parte di un sistema cognitivo che è alterato nella schizofrenia.

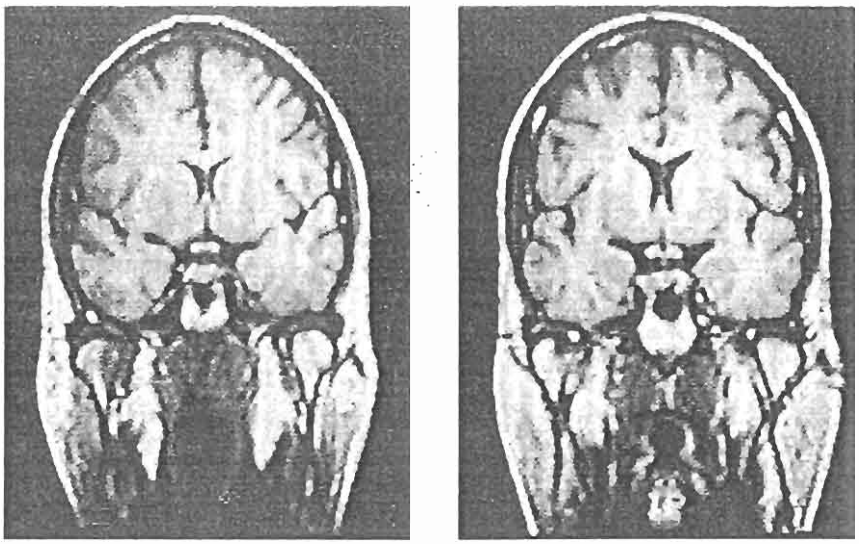
In realtà, i sintomi negativi della schizofrenia, che comprendono la perdita di certe funzioni esecutive come la pianificazione delle azioni e le attività della memoria operativa, normalmente richiedono l'intervento delle aree associative prefrontali (Capitolo 19). Nelle scimmie, per esempio, l'attivazione di queste funzioni esecutive è correlata con l'aumento del metabolismo cerebrale in una rete neurale distribuita che comprende la parte anteriore dell'ippocampo, la corteccia parietale e la corteccia prefrontale dorsolaterale. L'alterazione di questa rete neurale potrebbe contribuire alla comparsa dei sintomi negativi della schizofrenia.

Lo schema patogenetico più adeguato all'interpretazione della schizofrenia sembra essere un modello che comprende due stadi successivi

Il fatto che due gemelli che posseggono gli stessi geni presentino differenze anatomiche cerebrali induce a ritenere che i geni, da soli, non possano giustificare queste modificazioni strutturali. È invece presumibile che queste differenze di struttura dipendano dall'azione combinata dei geni e di qualche altro fattore di natura non genetica, forse un'infezione virale, un'alterazione dello sviluppo o anche una lesione perinatale. Di conseguenza, la schizofrenia potrebbe essere un processo bifasico nel quale la predisposizione genetica è un fattore necessario ma non sufficiente per determinare la comparsa della malattia.

La possibilità che una alterazione dello sviluppo possa costituire un agente causale in un processo a due fasi che mette capo alla comparsa della schizofrenia è un'ipotesi che viene oggi considerata con grande attenzione. Fra le diverse anomalie anatomiche che sono state messe in relazione con la schizofrenia, sembra di particolare interesse un'alterazione osservata da Edward Jones e collaboratori in un piccolo gruppo di pazienti. Tale alterazione compare a carico di una popolazione di neuroni che possono venir caratterizzati istochimicamente in quanto reagiscono positivamente verso l'enzima nicotinamide adenin-dinucleotide fosfato diaforasi[2]. Nei soggetti normali questi neuroni si trovano nella sostanza bianca immediatamente sottostante il VI strato della corteccia. Essi

2. Questo enzima colocalizza con l'enzima ossido nitrico sintasi, che dà origine al messaggero transcellulare ossido nitrico e si ritiene sia identico a tale enzima (Capitolo 13).



Gemello sano Gemello schizofrenico

Figura 60.5 Queste immagini cerebrali di risonanza magnetica ottenute da gemelli monozigoti mettono in luce la presenza di una dilatazione dei ventricoli laterali nel gemello affetto da schizofrenia. Si è osservata una forte correlazione fra dilatazione dei ventricoli laterali e presenza di schizofrenia. (Modificata, da Suddath e collaboratori, 1990.)

fanno parte della *placca corticale inferiore*, che è una struttura transitoria che svolge un'importante funzione nella formazione delle connessioni nella corteccia cerebrale (Capitolo 53). Nei pazienti affetti da schizofrenia il numero di questi neuroni presenti nella parte più superficiale della sostanza bianca sottostante sia alla corteccia del lobo frontale che a quella del lobo temporale appare significativamente ridotto rispetto a quello dei soggetti normali, mentre il loro numero diviene, invece, significativamente maggiore in profondità, ad una distanza maggiore di 3 mm dalla corteccia. Tali differenze fanno pensare che, nel corso dello sviluppo questi neuroni invece di rimanere nella regione della placca corticale inferiore, come fanno normalmente, vadano incontro a un processo anormale di migrazione. Poiché i neuroni della placca corticale inferiore sono necessari per lo sviluppo della corteccia (Capitolo 55), un'alterazione come quella ora descritta potrebbe determinare la formazione di connessioni corticali anomale nei lobi frontali e temporali, che sono proprio le aree associative che si ritiene siano implicate nella comparsa dei sintomi negativi assai spesso presenti nella schizofrenia; tale alterazione potrebbe pertanto contribuire alla potenziale disfunzione di questi lobi corticali.

Quale fattore potrebbe giustificare questa disfunzione durante lo sviluppo? Alcune ricerche suggeriscono che i bambini esposti ad una infezione influenzale nel corso del secondo o terzo trimestre di gestazione vadano incontro ad un aumentato rischio di sviluppare, da adulti, una schizofrenia; pertanto un'infezione virale contratta durante la gestazione della madre potrebbe essere la causa delle anormalità anatomiche osservate. Alternativamente, l'anomala migrazione di questi neuroni potrebbe riflettere una prematura riduzione dell'attività dei geni che presiedono alla migrazione cellulare sotto l'influenza di fattori di crescita o dei loro recettori. In tal modo, le alterazioni geniche della schizofrenia potrebbero riflettersi anche nell'incapacità di mantenere l'espressione di uno o più geni necessari per il completamento del processo di migrazione dei neuroni corticali.

È probabile, tuttavia, che queste particolari alterazioni anatomiche dello sviluppo corticale rappresentino soltanto una delle diverse alterazioni anatomiche di fondo che caratterizzano la schizofrenia.

Gli psicofarmaci attivi nella terapia della schizofrenia sono quelli che agiscono sul sistema dopaminergico

Fino agli anni intorno al 1950 non esistevano trattamenti efficaci per la schizofrenia. Il primo trattamento utile fu la clorpromazina, che è una sostanza la cui storia è molto interessante. Il neurochirurgo francese Henri Laborit pensò che lo stato d'ansia che provano i pazienti prima di un intervento chirurgico potesse determinare una liberazione massiva di istamina da parte dei mastociti e che l'istamina, così liberata, potesse essere responsabile di alcuni effetti collaterali dell'anestesia, ivi compresi i casi di morte improvvisa. Alla ricerca di qualche farmaco in grado di calmare lo stato ansioso dei pazienti, Laborit saggiò una serie di prodotti antistaminici. Nella sperimentazione di queste sostanze, Laborit osservò che la clorpromazina risultava particolarmente efficace.

L'azione calmante di questa sostanza risultava talmente efficace che Laborit cominciò a pensare che la clorpromazina potesse avere un campo d'azione assai più ampio di quello ipotizzato e, effettivamente, egli si rese subito conto che questa sostanza era in grado di calmare molti pazienti affetti da sindromi di carattere psichiatrico. Nel 1951, quest'idea fu saggiata da John Delay e Pierre Deniker che osservarono come alti dosaggi di clorpromazina avessero un pronunciato effetto calmante in pazienti agitati ed aggressivi che presentavano sintomi di schizofrenia o di frenosi maniaco-depressiva.

Tabella 60.2 Risposta dei sintomi della schizofrenia alle fenotiazine[1]

Risposta ai sintomi	Fenotiazine[2]
Sintomi schizofrenici	
Turbe del pensiero	+++
Appiattimento degli affetti	+++
Isolamento	+++
Comportamento autistico	+++
Allucinazioni	++
Idee paranoidi	+
Idee di grandezza	+
Ostilità, aggressività	0
Sintomi non schizofrenici	
Ansia, tensione, agitazione	0
Senso di colpa, depressione	0

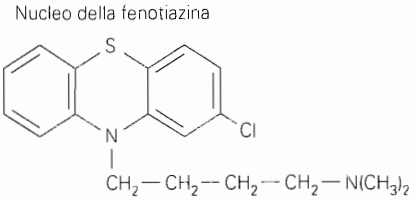
1. Modificata, da Klein e Davis, 1969.
2. 0 = nessuna risposta; +++ = risposta massimale.

Si pensava dapprima che la clorpromazina agisse come un tranquillante, calmando il paziente senza sedarlo in maniera troppo drastica. Tuttavia, a partire dal 1964 risultò ben chiaro che questa sostanza, così come molte altre del gruppo delle fenotiazine, esercitavano effetti specifici nel trattamento dei sintomi psicotici della schizofrenia. Il trattamento con questi farmaci, infatti, mitiga o abolisce del tutto i deliri, le allucinazioni e alcune forme di alterazione del pensiero (Tabella 60.2). Inoltre, nei pazienti in cui la forma va incontro a periodi di remissione, se la somministrazione di queste sostanze viene protratta anche durante queste fasi, la frequenza delle ricadute si riduce.

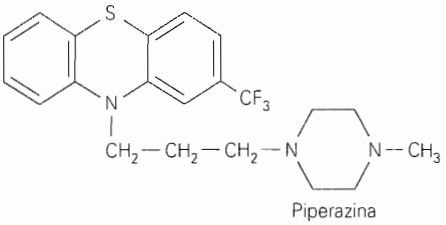
Queste osservazioni hanno permesso di caratterizzare un gruppo di farmaci, che oggi vengono chiamati *antipsicotici tipici*, e che comprendono le fenotiazine (a partire dalla clorpromazina), i butirrofenoni (aloperidolo) ed i tioxanteni (Figura 60.6). Più recentemente, è stata provata anche l'efficacia, nel trattamento della schizofrenia, di un secondo gruppo di sostanze, i così detti *antipsicotici atipici* (clozapina, risperidone, olanzapina). Gli antipsicotici atipici sono assai più efficaci di quelli tipici per la terapia dei sintomi negativi (e delle turbe cognitive) della schizofrenia ed esercitano effetti secondari più lievi a carico del sistema extrapiramidale.

È naturale chiedersi quale sia il meccanismo d'azione di questi farmaci. Paradossalmente, i primi indizi sul tipo di attività cellulare esercitata da queste sostanze furono desunti dall'analisi dei loro principali effetti collaterali. Questi farmaci determinano spesso la comparsa di una sindrome che assomiglia al parkinsonismo, denominazione che raccoglie un insieme di sindromi che dipendono da una deficienza di dopamina (Capitolo 43). Seguendo un suggerimento di Avid Carlsson, una serie di ricerche dimostrò che molti psicofarmaci agiscono bloccando i recettori della dopamina (Figura 60.7). Si pensò, di conseguenza, che un'eccessiva attività della trasmissione dopaminergica potesse rappresentare un elemento importante nella patogenesi della schizofrenia.

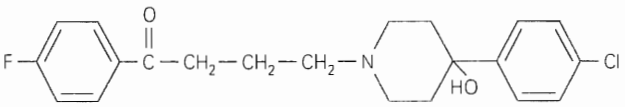
A Derivati della fenotiazina:
Clorpromazina (Torazina)



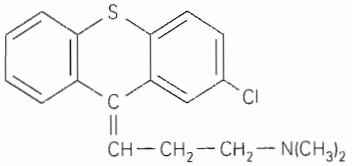
Trifluopromazina



B Butirrofenoni:
Aloperidolo (Aldolo)



C Derivati del tioxantene:
Clorprotixene



D Dibenzodiazepine:
Clozapina

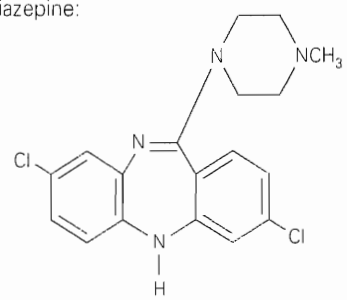


Figura 60.6 Struttura chimica dei quattro gruppi principali di farmaci impiegati nel trattamento della schizofrenia. Farmaci *antipsicotici tipici*: le fenotiazine (A), i butirrofenoni (B) e gli tioxanteni (C) si legano ai recettori dopaminergici D_2 e danno origine ad effetti collaterali di tipo extrapiramidale, come secchezza delle fauci e alterazioni del movimento e dell'andatura. I farmaci antipsicotici atipici come la clozapina (D), che è una benzodiazepina, si legano soprattutto ai recettori D_3 e D_4 e non danno origine ad effetti collaterali di tipo extrapiramdale.

Per determinare se l'attività della trasmissione dopaminergica fosse eccessiva, era importante riuscire ad identificare i siti recettoriali sui quali queste sostanze esercitano i loro effetti. Fino ad ora sono stati clonati almeno sei principali tipi di recettori della dopamina appartenenti ai gruppi: D_1, D_2, D_3, D_4 e D_5 (Figura 60.8). Le sequenze aminoacidiche di tutti questi sottotipi di recettori codificano i sette domini intrinseci alla membrana che caratterizzano i recettori accoppiati a proteine G (Tabella 60.3).

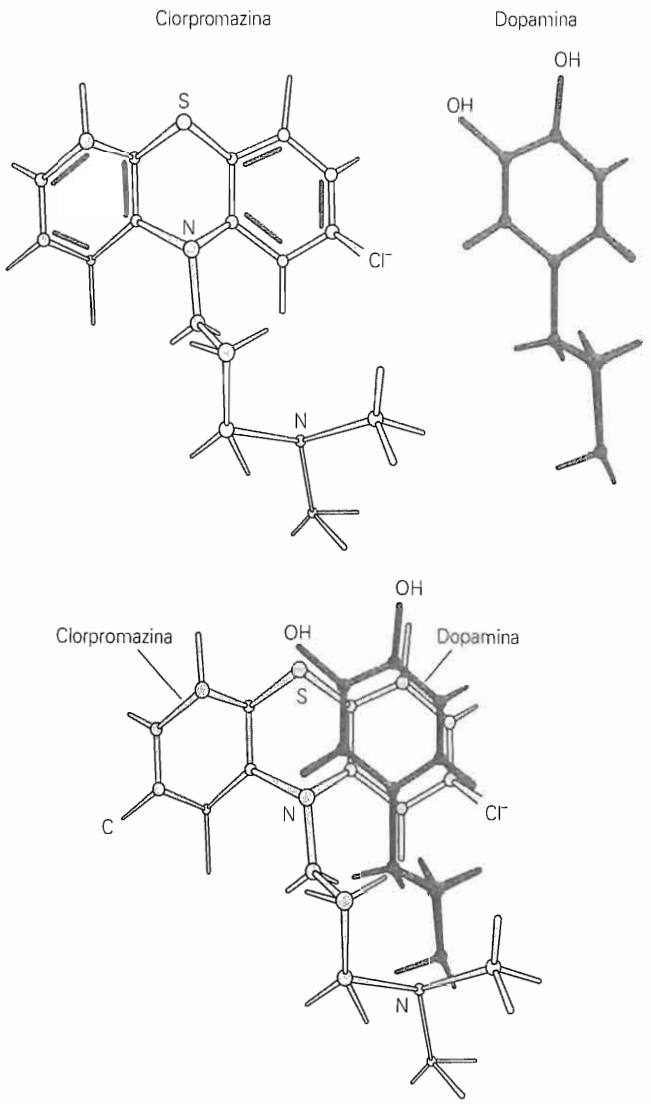


Figura 60.7 La clorpromazina agisce sui recettori della dopamina in quanto possiede una struttura sterica analoga e vi si adatta. Poiché tuttavia la struttura è alquanto diversa, la clorpromazina occupa il recettore ma non innesca alcuna risposta. (Modificata, da Snyder, 1986.)

I recettori D_1 e D_5 (detti anche D_{1b}) sono accoppiati ad una proteina G (G_s) che attiva l'adenilil-ciclasi, vale a dire l'enzima che converte l'ATP in AMPc (Capitolo 13). Questi recettori vengono espressi soprattutto dai neuroni della corteccia e dell'ippocampo (anche se D_1 viene anche espresso dai neuroni del nucleo caudato) ed hanno un'affinità molto bassa per la maggior parte degli psicofarmaci.

I farmaci antipsicotici tipici hanno un'elevata affinità per i recettori D_2, che vengono perciò ritenuti uno dei siti principali dell'azione terapeutica di queste sostanze. In effetti, l'efficacia terapeutica di questi agenti antipsicotici nei pazienti di schizofrenia è strettamente correlata con la loro affinità per i recettori D_2 (Figura 60.9).

I recettori D_2 appartengono ad una famiglia di recettori correlati fra loro (gruppo D_2), che comprende anche i recettori D_3 e D_4, e sono in grado di inibire l'adenilil-ciclasi (Figura 60.8). Questi recettori vengono espressi in modo particolarmente spiccato dai neuroni del nucleo caudato, del putamen e del nucleo accumbens, ma sono anche presenti nell'amigdala, nell'ippocampo e in gran parte della corteccia cerebrale. Poiché i recettori D_2 vengono espressi nel nucleo caudato e nel putamen, essi, con ogni probabilità, contribuiscono alla comparsa degli effetti collaterali di tipo extrapiramidale provocati dai farmaci antipsicotici (Capitolo 43). Anche l'amigdala, l'ippocampo ed il neocortex rappresentano, tuttavia, possibili siti d'attacco terapeutico.

Le sostanze antipsicotiche atipiche come la clozapina si legano ai recettori D_3 e, con affinità ancora maggiore, ai recettori D_4. Questi due sottotipi di recettori del gruppo D_2 vengono espressi soprattutto nel sistema limbico (Capitolo 50) e nella corteccia, mentre vengono scarsamente espressi nei nuclei della base. Questa distribuzione selettiva può spiegare perché i farmaci antipsicotici atipici non diano origine a effetti collaterali a carico del sistema

Tabella 60.3 Caratteristiche dei cinque principali tipi di recettori dopaminergici postsinaptici noti

	D_1	D_2	D_3	D_4	D_5
Struttura molecolare	Sette domini intrinseci alla membrana	Sette domini intrinseci alla membrana	Sette domini intrinseci alla membrana	Sette domini intrinseci alla membrana	Sette domini intrinseci alla membrana
Effetto sull'AMPc	Aumentato	Diminuito	Diminuito	Diminuito	Aumentato
Agonisti	SKF 38393	Bromocriptina	7-OH-DPAT	?	SKF 38393
Antagonisti	SCH 23390 Fenotiazine Tioxanteni Butirrofenoni	Sulpiride Fenotiazine Tioxanteni Butirrofenoni Clozapina	UH232 Clozapina	Clozapina	SCH 23390

AMP_c = adenosin-monofosfato ciclico.
SKF 38393 = Composto della Smith e Kline francese n. 38393.
7-OH-DPAT = 7-idrossi-dipropilaminotetralina.
SCH 23390 = Composto della Shering A.G. n. 23390.
UH232 = Composto della U. Hacksell n. 232.

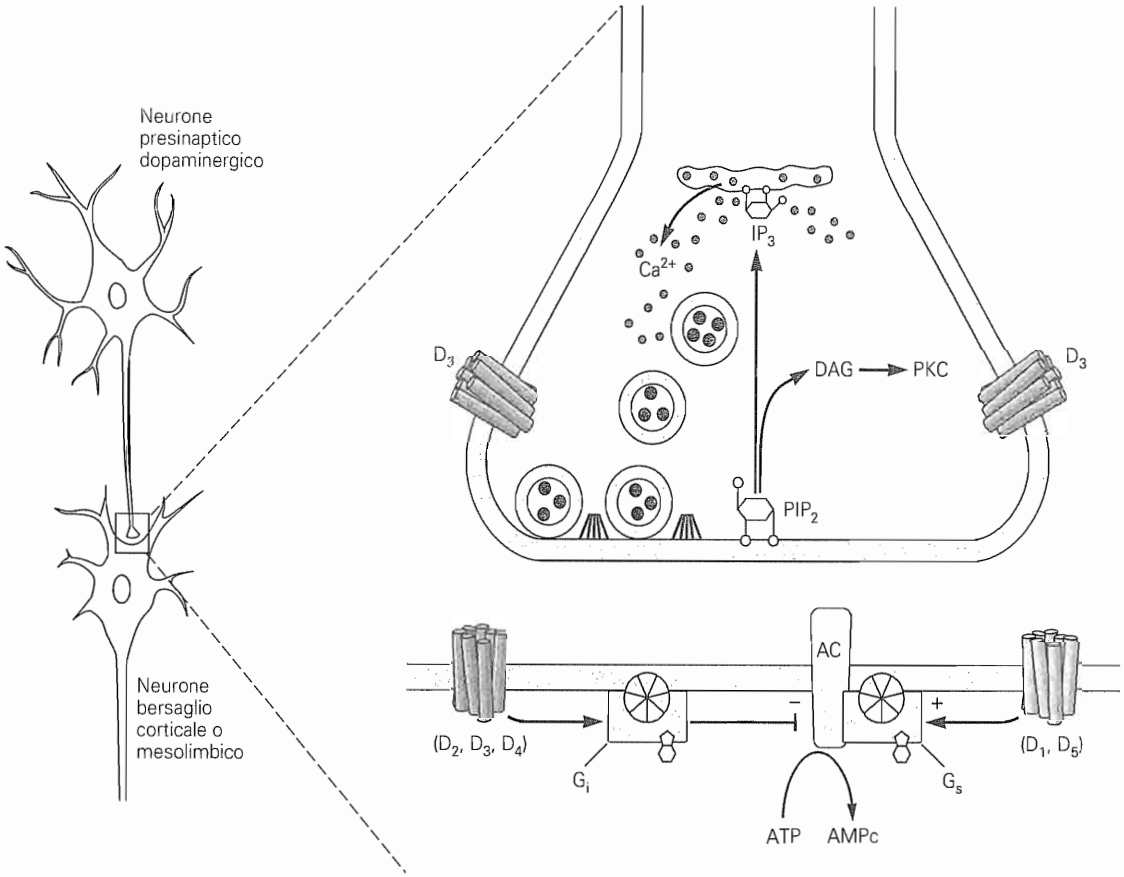


Figura 60.8 Vi sono almeno sei tipi di recettori della dopamina, quattro dei quali sono rappresentati in figura. Il recettore postsinaptico D_2 inibisce l'adenilil-ciclasi (AC) tramite una proteina G inibitoria (G_i). Si ritiene che D_3 sia un autorecettore presinaptico inibitorio che regola la quantità di dopamina che viene liberata in risposta ad un potenziale d'azione, tramite un sistema di secondo messaggero di tipo fosfoinositidico (DAG = diacil-glicerolo; IP_3 = inositol-trifosfato; PIP_2 = fosfoinosisitide difosfato; PCK = protein-chinasi C). Sia il recettore presinaptico D_2 che il recettore postsinaptico D_3 hanno elevata affinità per i farmaci antipsicotici tipici (della classe delle fenotiazine, dei butirrofenoni e dei tioxanteni) e si ritiene che rappresentino i bersagli della loro azione terapeutica. I recettori D_1 e D_5 stimolano AC tramite una proteina G stimolante (G_s). Questi recettori hanno una bassa affinità per gli psicofarmaci e non si pensa perciò che siano in grado di mediare l'azione di queste sostanze sui sintomi della schizofrenia. I recettori D_3 e D_4 si legano con le sostanze antipsicotiche atipiche.

extrapiramidale. I recettori di tipo D_2 e D_3 appaiono particolarmente interessanti in quanto sono presenti sia sui corpi cellulari dei neuroni dopaminergici che sulle loro terminazioni. In queste sedi essi possono agire come *autorecettori inibitori* (Capitolo 14), controllando sia la frequenza di scarica dei neuroni che la liberazione di dopamina da parte dei potenziali d'azione che invadono le terminazioni (v. Figura 60.8).

Si ritiene oggi che i sintomi della schizofrenia siano in rapporto ad una alterazione della trasmissione sinaptica dopaminergica

Un'esaltata attività sinaptica dopaminergica può essere uno dei fattori che determinano la comparsa della schizofrenia

L'idea che un livello eccessivo di liberazione di dopamina nel corso della trasmissione sinaptica rappresenti uno dei fattori patogenetici della schizofrenia ha ricevuto le sue prime conferme da ricerche di tipo farmacologico. Infatti, i farmaci che aumentano la liberazione di dopamina, come la L-idrossifenilalanina (L-DOPA), la cocaina e le amfetamine (Figura 60.10), possono determinare la comparsa di crisi psicotiche simili a quelle che si osservano nella forma paranoide della schizofrenia. Alcune di queste sostanze, come l'amfetamina, fanno comparire altresì una serie di comportamenti bizzarri, stereotipati e ripetitivi nella Scimmia. Gli psicofarmaci, d'altra parte, non solo sono efficaci nel trattamento delle psicosi da amfetamina nell'Uomo, ma fanno anche scomparire le bizzarre sindromi comportamentali nella Scimmia.

Non vi è ancora, tuttavia, alcuna prova diretta che l'eccessiva attività delle cellule dopaminergiche abbia una relazione causale con la schizofrenia. La vera difficoltà nello studio della schizofrenia (così come in quello delle forme depressive che prenderemo in esame nel Capitolo 61) è quella di partire da una serie di osservazioni iniziali di tipo farmacologico per arrivare ad una spiegazione fisiologica più precisa della patogenesi della

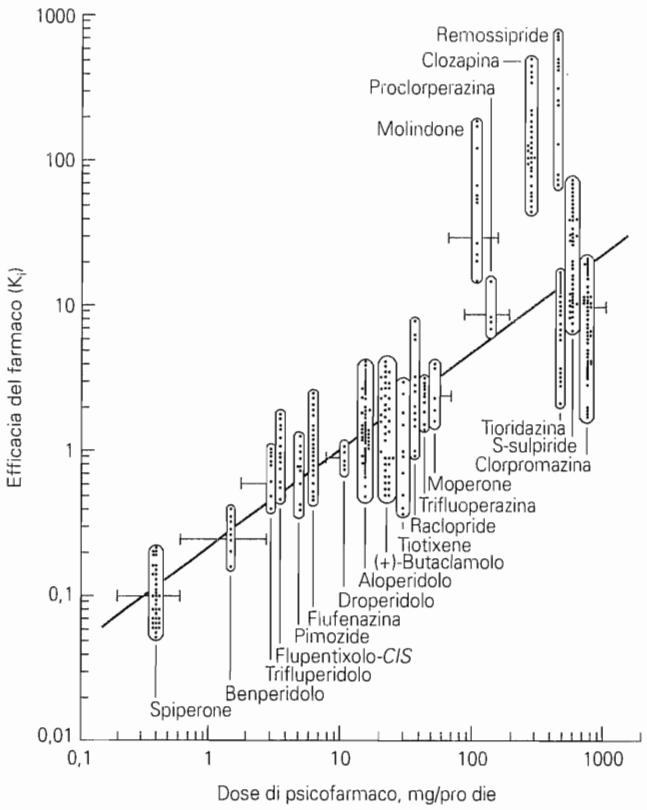


Figura 60.9 Vi è una forte correlazione fra l'efficacia clinica dei diversi farmaci antipsicotici e la capacità di queste sostanze di bloccare i recettori D_2 della dopamina. Sull'asse delle ascisse è riportata la dose media giornaliera delle diverse sostanze necessaria per ottenere lo stesso effetto terapeutico. Sull'asse delle ordinate è indicata la concentrazione alla quale il farmaco si lega alla metà dei recettori. Tanto maggiore è la concentrazione richiesta e tanto minore è l'affinità per il recettore. (Modificata, da Seeman e collaboratori, 1976.)

malattia. Per procedere ulteriormente nella valutazione dell'importanza della trasmissione dopaminergica nella schizofrenia è necessario, innanzi tutto, sapere quali siano i componenti di questo sistema colpiti in questa malattia e quali delle alterazioni che si riscontrano siano in relazione con particolari modificazioni neuroanatomiche e con i singoli sintomi clinici.

Nella schizofrenia sono implicate diverse componenti anatomiche del sistema dopaminergico

Qual è l'organizzazione cerebrale del sistema dopaminergico e quali potrebbero essere i nuclei cellulari di questo sistema particolarmente implicati nella genesi della schizofrenia? Come abbiamo visto nel Capitolo 45, i neuroni dopaminergici non sono distribuiti a casaccio nel sistema nervoso ma sono organizzati nei seguenti quattro sottosistemi principali: tuberoinfundibolare, nigrostriatale, mesolimbico e mesocorticale (Figura 60.11).

Il *sistema nigrostriatale* contribuisce alla patogenesi dei sintomi del morbo di Parkinson (Cap. 43). Questo sistema può anche essere coinvolto sia nella comparsa degli effetti collaterali a breve termine di tipo extrapiramidale che conseguono all'assunzione di psicofarmaci, come tremore delle mani e rigidità muscolare, sia nella genesi degli effetti collaterali del trattamento a lungo termine con queste sostanze detti *discinesia tardiva*, e che comportano l'insorgenza di movimenti involontari che interessano particolarmente la lingua.

Il *sistema dopaminergico mesolimbico* prende origine da corpi cellulari localizzati nell'area tegmentale ventrale, situata medialmente e superiormente rispetto alla substantia nigra. Queste cellule proiettano ai componenti mesiali del sistema limbico: al nucleo accumbens, allo striato ventrale, ai nuclei della stria terminale, a parte dell'amigdala e dell'ippocampo, ai nuclei settali laterali, alla corteccia entorinale, alla corteccia frontale mesiale ed a quella anteriore del cingolo. Il ruolo del sistema mesolimbico nelle emozioni e nella memoria (v. Capitoli 50 e 62) e la somiglianza fra la schizofrenia e certi tipi di epilessie psicomotorie (del sistema limbico) hanno spinto Arvid Carlson ad ipotizzare che i sintomi positivi della schizofrenia possano derivare da un'iperattività del sistema dopaminergico mesolimbico. L'ipotesi che il sistema dopaminergico mesolimbico sia colpito nella schizofrenia è suffragata dall'osservazione che, in questa malattia, uno dei primi segni di alterazione riscontrabile con la visualizzazione mediante tomografia ad emissione di positroni (TEP) è la riduzione del flusso cerebrale in una zona dei nuclei della base (Figura 60.4). Tale modificazione è visibile anche prima che compaiano evidenti segni di deficit a carico del lobo frontale.

Fra le proiezioni del sistema mesolimbico, quelle del nucleo accumbens appaiono particolarmente importanti per via delle estese connessioni che esso intrattiene con il sistema limbico. Questo nucleo, infatti, è un punto di convergenza e di integrazione delle afferenze provenienti dall'amigdala, dall'ippocampo, dalla corteccia entorinale, dalla porzione anteriore del giro del cingolo e da alcune regioni del lobo temporale. Si ritiene che le proiezioni dopaminergiche del sistema mesolimbico al nucleo accumbens modulino queste afferenze influenzando l'attività delle fibre efferenti di questo nucleo, che sono principalmente dirette al globus pallidus ventrale, al setto, all'ipotalamo, alla parte anteriore del giro del cingolo ed ai lobi frontali. Come abbiamo già visto, si pensa oggi che alcune di queste afferenze, e in particolare quelle che provengono dall'ippocampo, così come alcuni bersagli di queste efferenze, come la corteccia del cingolo e i lobi frontali, vadano incontro ad alterazioni nel corso della schizofrenia. Un'esaltata modulazione dell'integrazione fra le afferenze al nucleo accumbens e le sue efferenze potrebbe perciò contribuire all'insorgenza dei sintomi positivi della schizofrenia (Figura 60.12).

Il *sistema dopaminergico mesocorticale* prende origine dall'area tegmentale ventrale e proietta al neocortex e, in particolar modo, alla corteccia prefrontale. La corteccia prefrontale è implicata nell'organizzazione del comportamento secondo schemi di successione temporale, nella motivazione, nella pianificazione delle attività,

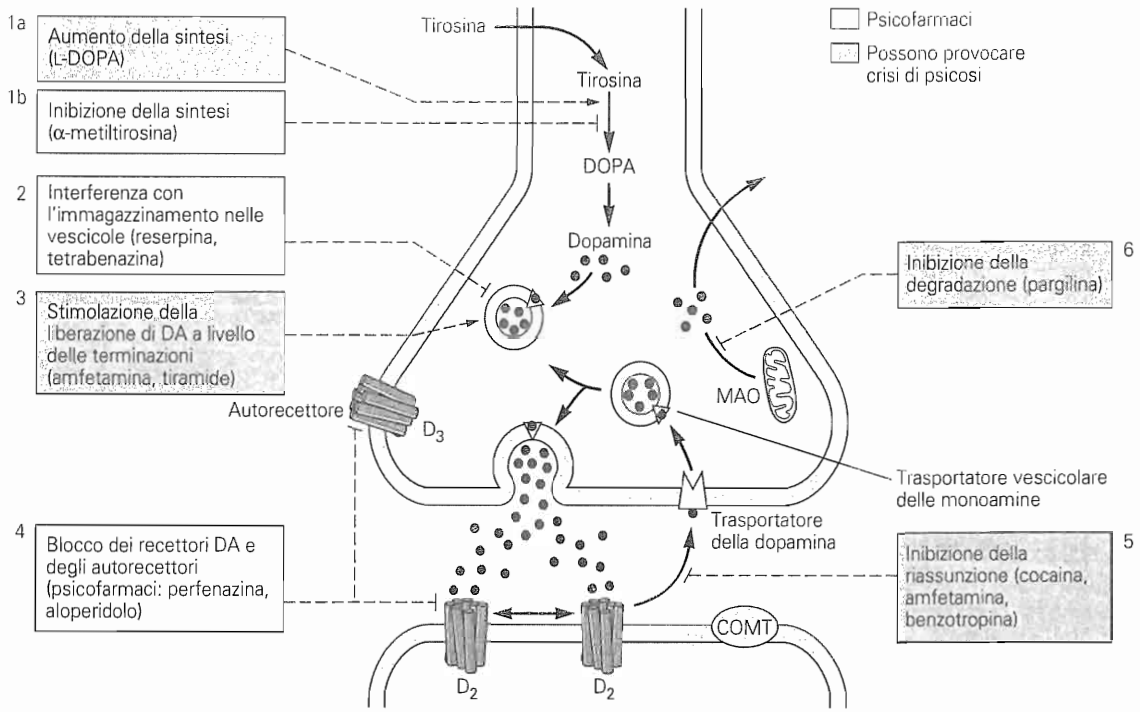


Figura 60.10 Passaggi principali della sintesi e della degradazione della dopamina e siti della sinapsi dopaminergica dove agiscono le diverse sostanze psicoattive. (Modificata, da Cooper e collaboratori, 1996.)
1. Sintesi enzimatica. Il precursore della dopamina diidrossi-fenilalanina (DOPA) viene sintetizzato, a partire dalla tirosina, dalla tirosin-idrossilasi. Tale azione viene stimolata dalla L-DOPA e bloccata dall'inibitore α-metiltirosina.
2. Immagazzinamento. La reserpina e la tetrabenazina interferiscono con l'assunzione e l'immagazzinamento della dopamina da parte dei granuli di riserva. La reserpina è un farmaco antipsicotico molto efficace; la deplezione di dopamina effettuata dalla reserpina è di lunga durata e i granuli di riserva appaiono danneggiati in modo irreversibile. Anche la tetrabenazina interferisce con il meccanismo di assunzione e di immagazzinamento della dopamina nei granuli, ma solo in maniera transitoria.
3. Liberazione. L'amfetamina e la tiramide esaltano la liberazione della dopamina dai neuroni dopaminergici.
4. Interazione con i recettori. I farmaci antipsicotici tipici, come la perfenazina e l'aloperidolo, sono particolarmente efficaci nel bloccare i recettori D_2 e gli autorecettori presinaptici.
5. Riassunzione. L'attività della dopamina ha termine con la sua riassunzione nelle terminazioni presinaptiche. La cocaina, l'amfetamina e l'agente anticolinergico benzotropina sono potenti inibitori del meccanismo di riassunzione. L'amfetamina induce l'insorgenza di psicosi che vengono bloccate dalle sostanze antipsicotiche.
6. Degradazione. La dopamina libera presente nel citoplasma delle terminazioni sinaptiche viene degradata dall'enzima monoamino-ossidasi (MAO). La pargilina è un efficace inibitore della MAO. La dopamina viene anche degradata dall'enzima catecol-O-metiltransferasi (COMT), che si ritiene sia localizzato nella cellula postsinaptica.

nell'attenzione e nelle manifestazioni del comportamento sociale (Capitolo 20). Questi fattori potrebbero essere importanti nella genesi dei sintomi negativi della schizofrenia, che hanno qualche somiglianza con le alterazioni del comportamento che si osservano dopo disconnessione chirurgica dei lobi frontali e in particolare della corteccia prefrontale dorsale. Infatti, dopo disconnessione della corteccia prefrontale dorsale i pazienti appaiono privi di iniziativa, hanno difficoltà a formulare un piano d'azione e mostrano un affievolimento della sfera affettiva.

Il sistema dopaminergico mesocorticale è essenziale per le funzioni cognitive della corteccia prefrontale dorsolaterale. Analogamente a quanto abbiamo visto per la lobotomia frontale, anche la deplezione sperimentale di dopamina dalla corteccia prefrontale (mediante l'uso di una sostanza tossica come la 5-idrossidopamina) altera le prestazioni della Scimmia nell'esecuzione di compiti cognitivi. I deficit cognitivi tendono a scomparire somministrando un precursore della dopamina, come l'L-DOPA, o un agonista della dopamina, come l'apomorfina. In realtà, anche i pazienti affetti dal morbo di Parkinson, nei quali si ha una perdita di neuroni dopaminergici, non presentano soltanto disturbi motori (che sono l'espressione di un danno a carico del sistema nigrostriatale) ma sono anche apatici, mostrano manifestazioni affettive attutite e una spontaneità ridotta; questi disturbi potrebbero derivare dalla diminuita attivazione delle vie dopaminergiche mesocorticali. Analogamente, le lesioni che colpiscono l'area tegmentale ventrale, da cui prende origine il sistema dopaminergico mesolimbico, provocano la comparsa di demenza e di episodi di psicosi.

Tutte queste osservazioni hanno spinto Daniel Weinberger a suggerire che i due sistemi dopaminergici vadano incontro ad alterazioni diverse nella schizofrenia. In primo luogo, un aumento dell'attività del sistema *mesolimbico* (probabilmente mediata dai recettori di tipo D_2, D_3 e, in particolare D_4) potrebbe giustificare la comparsa dei sintomi positivi. In secondo luogo, una diminuzione dell'attività delle connessioni *mesocorticali* nella corteccia prefrontale potrebbe render conto dei sintomi negativi. Secondo questo modello, la comparsa della schizofrenia

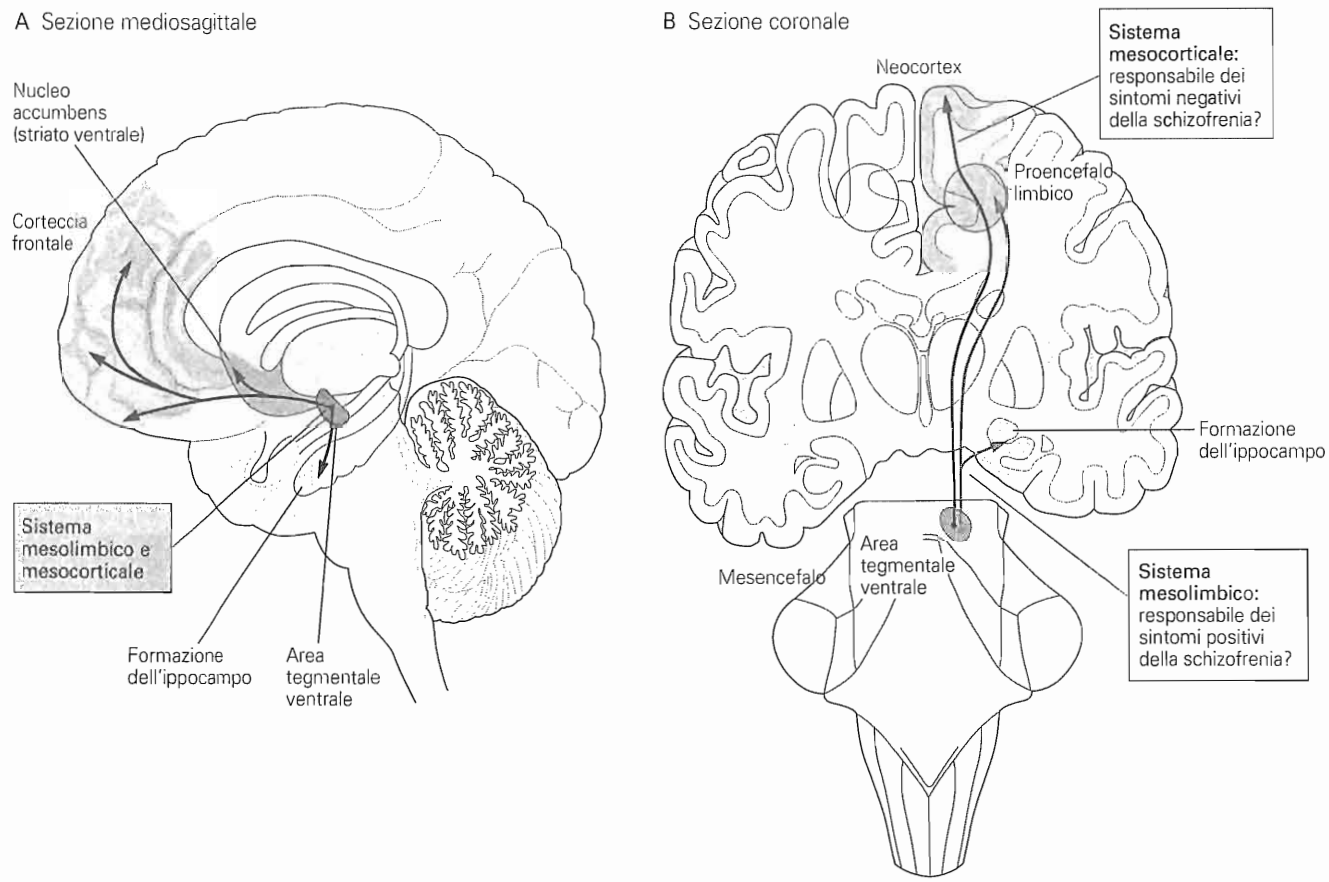


Figura 60.11 Le quattro principali vie dopaminergiche del sistema nervoso centrale. Il sistema nigrostriatale va dalla substantia nigra al putamen e al nucleo caudato. La via tuberoinfundibolare parte dal nucleo arcuato dell'ipotalamo e proietta al peduncolo ipofisario. Il sistema mesolimbico va dall'area tegmentale ventrale a molte componenti del sistema limbico. La via mesocorticale parte dall'area tegmentale ventrale e proietta al neocortex ed in particolare alle aree della corteccia prefrontale. Il sistema mesolimbico potrebbe essere implicato nella genesi dei sintomi positivi della schizofrenia e il sistema mesocorticale nell'insorgenza dei sintomi negativi.

dovrebbe ascriversi all'esistenza di uno squilibrio fra la trasmissione dopaminergica corticale e quella sottocorticale. Weinberger ipotizza pertanto che l'attività della via mesocorticale che raggiunge la corteccia prefrontale inibisca normalmente, con un meccanismo a feed-back, le vie mesolimbiche, e che l'alterazione primitiva della schizofrenia sia una riduzione di tale attività che, a sua volta, determinerebbe un'iperattività da disinibizione della via mesolimbica (Figura 60.13).

Anche se lo schema di Weinberger deve essere ancora verificato, vi sono alcune prove sperimentali dell'esistenza di interazioni fra le componenti mesolimbiche e mesocorticali del sistema dopaminergico. Crystopher Pycock e collaboratori hanno dimostrato che negli animali da esperimento la lesione chimica della via mesocorticale determina un'esaltata risposta sinaptica della via mesolimbica e, in particolar modo, delle sue terminazioni nel nucleo accumbens. Non sappiamo in che modo una perdita di terminazioni dopaminergiche nella corteccia prefrontale possa determinare un'aumentata attività della via mesolimbica nel nucleo accumbens. Pycock e collaboratori hanno suggerito, tuttavia, che una riduzione dell'attività in una delle due vie possa determinare una crescita neuronale compensatoria nell'altra.

Le alterazioni della trasmissione dopaminergica non giustificano tutti gli aspetti della schizofrenia

Da queste argomentazioni di estremo interesse ma ancora in gran parte speculative, è facile dedurre che siamo ancora molto lontani dal poter valutare esattamente quale sia il ruolo della trasmissione dopaminergica nelle normali funzioni mentali e nella schizofrenia. Il principale argomento in favore dell'interessamento delle vie dopaminergiche nella schizofrenia deriva dall'analisi del meccanismo d'azione degli psicofarmaci. È tuttavia estremamente difficile, in linea di principio, stabilire le cause che provocano una malattia a partire dal meccanismo d'azione di un agente farmacologico. L'intervento farmacologico potrebbe indurre variazioni in grado di compensare le manifestazioni della malattia senza intervenire direttamente sui meccanismi alterati. Per esempio, l'alterazione primitiva del morbo di Parkinson è una diminuzione dei livelli di dopamina, ma, come abbiamo visto nel Capitolo 43, alcuni sintomi possono trarre giovamento da farmaci che bloccano la trasmissione *colinergica*.

Questa argomentazione può venir ulteriormente sviluppata facendo riferimento ad una situazione ipotetica

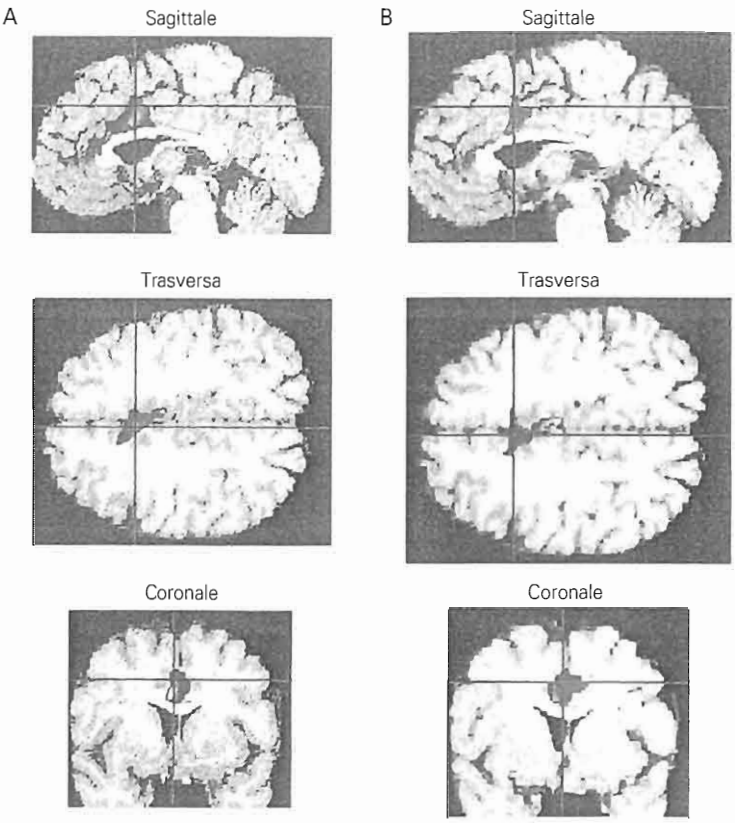


Figura 60.12 Scansioni mediante TEP che mettono in evidenza il flusso ematico cerebrale di soggetti schizofrenici nel corso dell'esecuzione di un compito cognitivo prima e dopo trattamento con l'agonista dopaminergico apomorfina. (Da Dolan e collaboratori, 1995.)
A. Nei pazienti affetti da schizofrenia la corteccia anteriore del cingolo non si attiva quando il soggetto esegue un compito che richiede una riflessione interna, come quello di pensare una parola (al contrario di un compito nel quale la risposta viene specificata da un elemento esterno, come p.es. la ripetizione di una parola che viene proiettata su uno schermo). Quando i soggetti normali eseguono un compito che richiede una riflessione interna, la corteccia anteriore del cingolo si attiva e la corteccia temporale che circonda la corteccia uditiva, che è anch'essa specifica per la modalità uditiva, si disattiva (scansioni mediante TEP non riportate nella figura). Nei pazienti di schizofrenia quest'attività integrata del sistema fronto-temporale è alterata e addirittura invertita: l'attivazione della corteccia del cingolo è modesta e quella del lobo temporale eccessiva.
B. Dopo che gli stessi pazienti erano stati trattati con apomorfina, che è un agonista della dopamina, l'attivazione della parte anteriore della corteccia del cingolo diviene anche maggiore di quella che si osserva nei soggetti normali nel corso dell'esecuzione dello stesso compito.

di tre neuroni presinaptici che convergono su un neurone postsinaptico e in cui ogni neurone presinaptico libera un neurotrasmettitore diverso. Il neurotrasmettitore A e la dopamina inibiscono la cellula postsinaptica, mentre il neurotrasmettitore B la eccita direttamente (Figura 60.14). Se la schizofrenia dipendesse da una alterazione del neurone A o del suo neurotrasmettitore, tali da determinare una liberazione eccessiva di questo neurotrasmettitore modulatorio sul neurone postsinaptico, sarebbe possibile attenuare i sintomi bloccando semplicemente l'attività della dopamina, che è l'altro neurotrasmettitore modulatorio, in quanto questo tipo di intervento finirebbe con il ridurre l'inibizione netta che grava sul neurone postsinaptico.

Questo modello potrebbe, tuttavia, rivelarsi inadeguato per assicurare il miglior trattamento possibile. Per esempio, sul neurone dopaminergico e sul neurone A potrebbero convergere afferenze molto diverse. In questo caso, l'inibizione della trasmissione dopaminergica potrebbe provocare uno squilibrio delle afferenze e determinare quindi la genesi di segnali anormali nel neurone postsinaptico. Anche questo semplice esempio dimostra che l'esistenza di una correlazione fra eccessiva attività dopaminergica e schizofrenia, anche se solidamente provata, non rappresenta un elemento sufficiente per arrivare ad una conclusione circa le cause che stanno alla base della malattia.

Esistono, inoltre, altri argomenti che mettono in forse l'ipotesi che la sola ragione per cui gli psicofarmaci sono clinicamente efficaci dipenda dalla loro elevata affinità per i recettori dopaminergici D_2 (nonché D_3 e D_4). Sebbene questi farmaci si leghino subito dopo la loro somministrazione ai recettori dopaminergici, la massima attività terapeutica (sulle crisi di psicosi) spesso non compare se non con un ritardo di diverse settimane. Ciò sembrerebbe indicare che il blocco della trasmissione dopaminergi-

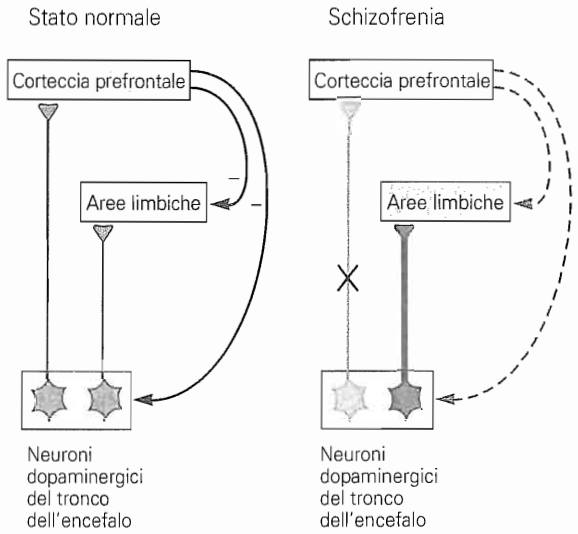


Figura 60.13 In questo modello neuroanatomico di schizofrenia, la corteccia prefrontale, in condizioni normali, inibisce (a feed-back) l'attività delle aree limbiche e della via dopaminergica mesolimbica che prende origine dal tronco dell'encefalo. L'alterazione primaria della schizofrenia potrebbe essere una riduzione dell'attività della proiezione mesocorticale che dal tronco dell'encefalo raggiunge il lobo frontale. Ciò potrebbe determinare una riduzione dell'inibizione a feed-back e una conseguente iperattività della via dopaminergica mesolimbica. (Modificata, da Weinberger, 1987.)

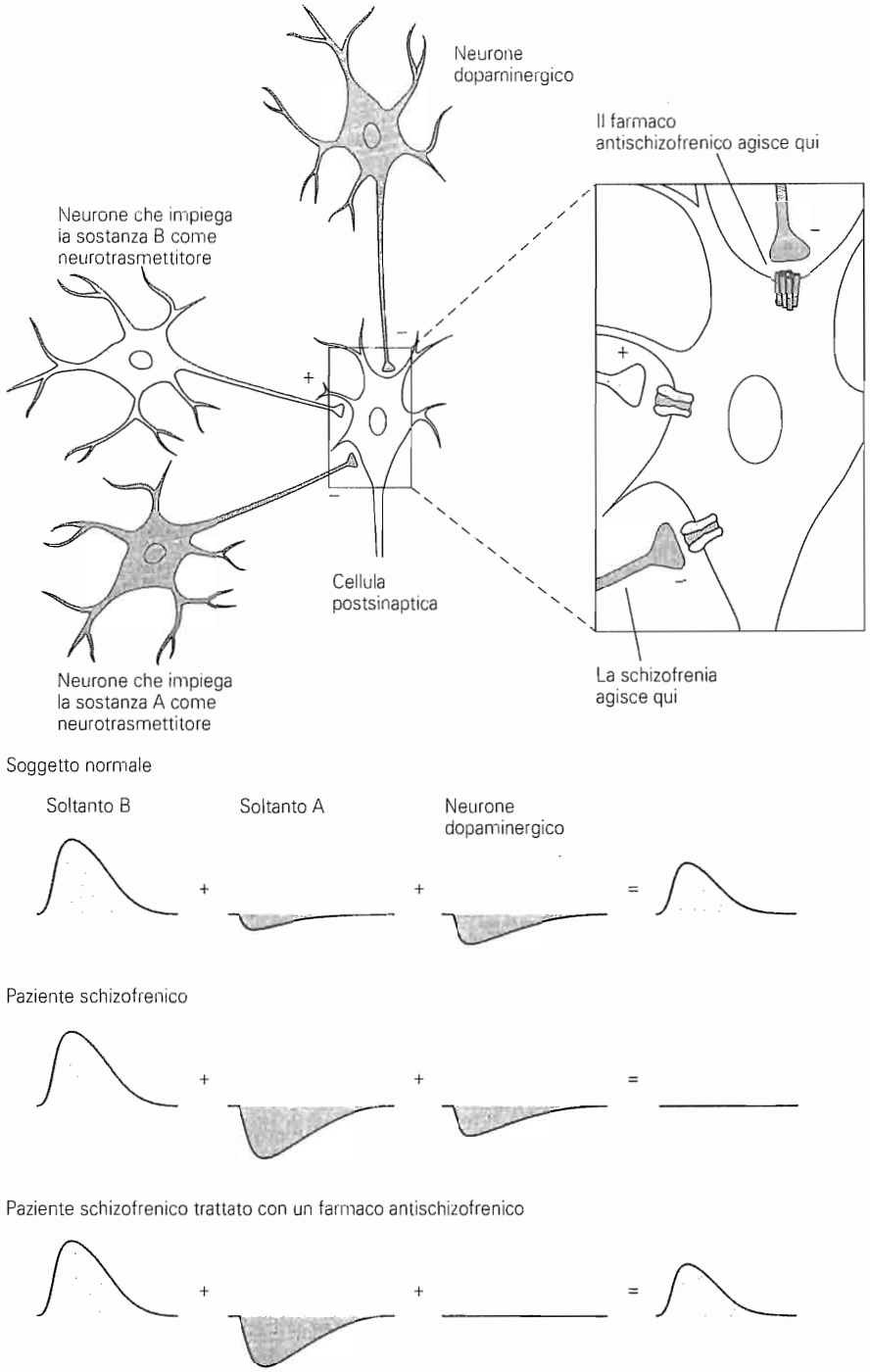


Figura 60.14 Un farmaco antischizofrenico in grado di bloccare un recettore dopaminergico potrebbe produrre un miglioramento dei sintomi della malattia senza agire direttamente sui neuroni responsabili della malattia. Nella figura, un neurone riceve afferenze sia da cellule eccitatorie (che impiegano la sostanza B come neurotrasmettitore) che da due tipi di cellule inibitorie (che impiegano il neurotrasmettitore A o la dopamina). Se la schizofrenia fosse dovuta a uno squilibrio delle afferenze sinaptiche e, in particolare, ad una iperattività dei neuroni inibitori che impiegano il neurotrasmettitore A, il blocco dei neuroni dopaminergici potrebbe portare ad un miglioramento della malattia in quanto ridurrebbe l'inibizione netta che grava sulla cellula postsinaptica. Sarebbe tuttavia errato assumere che, poiché il blocco del neurone dopaminergico ha parzialmente ristabilito l'equilibrio delle afferenze sinaptiche e pertanto migliorato lo stato del paziente, i neuroni dopaminergici siano la sede di partenza delle manifestazioni patologiche. (Modificata, da R. Zigmond, comunicazione personale.)

ca non sia sufficiente per determinare l'effetto terapeutico. L'azione antipsicotica potrebbe perciò essere secondaria ad altri effetti esercitati sul sistema nervoso, effetti che potrebbero svilupparsi nell'arco di tempo di parecchie settimane. Per esempio, l'attività di alcuni circuiti cerebrali potrebbe non rendersi manifesta finché la loro capacità modulatoria non venisse portata ad un nuovo livello operativo. Inoltre, i farmaci o le modificazioni dell'attività neuronale da essi prodotte potrebbero indurre modificazioni dell'espressione genica che potrebbero non venire a giorno per una o più settimane.

Una delle conseguenze tardive del blocco a lungo termine del sistema dopaminergico, blocco che può ben portare ad un'induzione genica, è l'aumento del numero

dei recettori per la dopamina presenti in ogni neurone, aumento che, a sua volta, determina una supersensibilità cellulare verso la dopamina stessa. Una seconda conseguenza tardiva, confermata da ricerche elettrofisiologiche, è la diminuzione dell'attività dei neuroni dopaminergici. In terzo luogo, la ritardata risposta potrebbe anche essere dovuta ad una modificazione di altri sistemi neuronali che interagiscono con il sistema dopaminergico (v. Figura 60.10). Per esempio, la maggior parte degli psicofarmaci tipici agisce anche su una classe di recettori della serotonina, i recettori 5-HT_2, sui quali agiscono anche la dietilamide dell'acido lisergico (LSD) ed altri allucinogeni psichedelici (v. Capitolo 61). La somministrazione a lungo termine di psicofarmaci determina una riduzione dell'attività dei recettori 5-HT_2 che va di pari passo con la loro azione terapeutica. Infine, molti psicofarmaci si legano anche, sebbene con bassa affinità, ai recettori D_1 e ciò potrebbe esaltare l'azione della dopamina a livello dei recettori D_2.

Almeno il 20% dei pazienti schizofrenici non migliora in seguito a trattamento con bloccanti dopaminergici che agiscono sui recettori D_2. Questi pazienti, tuttavia, rispondono spesso favorevolmente ad agenti antipsicotici atipici come la clozapina (una dibenzodiazepina) che è un bloccante molto blando dei recettori D_2. La clozapina possiede inoltre la proprietà di non provocare se non segni lievi di parkinsonismo (segni extrapiramidali) che compaiono sempre dopo il blocco dei recettori D_2. La clozapina e il risperidone si legano ai recettori D_3 e, con affinità ancora maggiore, ai recettori D_4. Come abbiamo già avuto occasione di dire, la distribuzione dei recettori D_3 e D_4 è limitata al sistema limbico.

Inoltre, l'azione della clozapina non si esercita soltanto sul sistema dopaminergico ma si estende al blocco dei recettori 5-HT_{2a} nonché a quello dei recettori α_1 dell'epinefrina ed H_1 dell'istamina. È probabile perciò che, analogamente alla schizofrenia, che è una malattia multifattoriale che interessa più di un gruppo di vie dopaminergiche cerebrali (mesolimbiche e mesocorticali), anche l'azione degli psicofarmaci si eserciti su più di un bersaglio molecolare.

Ulteriori prove che anche alterazioni di vie diverse da quelle dopaminergiche possono essere interessate nella patogenesi della schizofrenia provengono dall'osservazione che la fenciclidina (PCP), che è una droga che dà tossicodipendenza, determina la comparsa di psicosi simili a quella della schizofrenia ed acuisce le psicosi dei pazienti affetti da schizofrenia. L'iniezione endovenosa di fenciclidina, nei soggetti normali, provoca senso di spersonalizzazione e di distacco dal mondo reale. Questi soggetti hanno anche idee deliranti, come quella di venir controllati da forze esterne, e soffrono di allucinazioni uditive e visive.

Nel cervello, la PCP si lega a due strutture molecolari ben identificate: (1) alle terminazioni dopaminergiche del nucleo accumbens e (2) al gruppo dei recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutammato. I recettori NMDA sono presenti sulle terminazioni assonali dopaminergiche della corteccia prefrontale ed esaltano la liberazione di dopamina da queste terminazioni. La PCP, quando si lega ai recettori NMDA, inibisce la liberazione di dopamina. Al contrario, a livello delle terminazioni dopaminergiche del nucleo accumbens, la PCP aumenta la liberazione di dopamina e ne inibisce la riassunzione, analogamente a quanto fa l'amfetamina.

Di conseguenza, gli effetti comportamentali della PCP potrebbero esser dovuti, almeno in parte, al fatto che, mentre essa aumenta la liberazione di dopamina nel sistema mesolimbico, la blocca nella via mesocorticale. In realtà, alcuni bloccanti specifici dei recettori NMDA (che vengono impiegati per alleviare le conseguenze neurotossiche della loro eccessiva attività dopo ictus cerebrale o dopo crisi epilettiche prolungate) presentano come indesiderato effetto collaterale quello di determinare la comparsa di psicosi, probabilmente perché riducono la liberazione di dopamina nella via mesocorticale che va al lobo frontale.

L'esistenza di farmaci che determinano la comparsa di crisi psicotiche legandosi ai recettori NMDA è un esempio del fatto che è possibile determinare la comparsa di queste manifestazioni interferendo con uno o più sistemi che agiscono in parallelo o in combinazione con quello della dopamina.

Una visione d'insieme

Prendendo in esame le alterazioni biologiche della schizofrenia, abbiamo concentrato la nostra attenzione più sui recenti progressi che riguardano i meccanismi molecolari della malattia, che non sui fattori sociali e psicologici che agiscono sull'individuo prima che egli si ammali, durante la malattia e perfino molto tempo dopo il suo esordio. In questo contesto è bene tenere presente due preconcetti comuni.

Innanzi tutto v'è chi pensa che quando si procede alla classificazione delle malattie mentali si proceda in qualche modo anche a classificare le *persone*. Per la verità la classificazione riguarda le *malattie* di cui soffrono le diverse persone e non le persone stesse. Una persona non *è* schizofrenica, una persona *ha* la schizofrenia. In secondo luogo, anche se tutte le persone che hanno una certa malattia mentale sono, per molti importanti aspetti, simili e condividono pertanto le *caratteristiche fondamentali* che definiscono questa malattia, ciascun ammalato è, tuttavia, diverso dagli altri sotto molti e fondamentali aspetti che possono influenzare sia il decorso che gli esiti a distanza della malattia.

Le future ricerche sulla schizofrenia, oltre che sui fattori sociali, devono concentrarsi nello studio di alcuni altri fattori predisponenti. Un problema particolarmente importante riguarda la componente genetica della malattia, anche se i fattori genetici sembrano soltanto predisporre i soggetti verso la malattia. Un altro fattore da

prendere in considerazione è quello delle alterazioni cerebrali dello sviluppo. In effetti, la schizofrenia si associa, talvolta, con la comparsa di processi che sembrano riguardare una migrazione aberrante di neuroni sia nel lobo frontale che in quello temporale. Si possono osservare altresì altre modificazioni cerebrali che riguardano la dilatazione dei ventricoli laterali e una riduzione del flusso cerebrale che irrora i lobi frontali.

Gli agonisti della dopamina sono in grado di determinare psicosi e l'affinità di molti psicofarmaci con i recettori D_2 e specialmente D_4 è direttamente correlata con la loro capacità di alleviare i sintomi delle crisi di psicosi. Gli esami autoptici hanno, in effetti, messo in evidenza un aumento del numero dei recettori per la dopamina nelle aree limbiche.

Inoltre, quasi tutti i pazienti di schizofrenia presentano deficit dell'attenzione e della motivazione che sono simili a quelli dei pazienti portatori di lesioni della corteccia prefrontale. Non è affatto chiaro il modo con cui questa alterazione sia in rapporto con le alterazioni della via dopaminergica mesolimbica. Alcune prime risposte che riguardano questi interrogativi potrebbero derivare dalla clonazione di una o più delle varianti alleliche dei geni coinvolti nella genesi della schizofrenia.

Eric R. Kandel

LETTURE SCELTE

Andreasen NC, Olsen SA, Dennert JW, Smith MR. 1982. Ventricular enlargement in schizophrenia: relationship to positive and negative symptoms. Am J Psychiatry 139:297–302.

Barondes SH. 1993. *Molecules and Mental Illness*. New York: Scientific American Library.

Bloom FE. 1993. Advancing a developmental origin of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 50:224–227.

Carpenter WT, Buchanan R. 1994. Schizophrenia. N Engl J Med 330:681–690.

Dawson E, Robin M. 1996. Schizophrenia: a gene at 6p. Curr Biol 6:268–271.

Early TS, Posner MI, Reiman EM, Raichle ME. 1989. Hyperactivity of the left striato-pallidal projection. II. Phenomenology and thought disorder. Psychiatric Dev 2:109–121.

Goodwin DW, Guze SB. 1989. *Psychiatric Diagnosis*, 4th ed. New York: Oxford Univ. Press.

Havens LL. 1973. *Approaches to the Mind: Movement of the Psychiatric Schools From Sects Toward Science*. Boston: Little, Brown.

Hyman SE, Nestler EJ. 1993. *The Molecular Foundations of Psychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Press.

LaFosse MJ, Mednick SA. 1991. A neurodevelopmental approach to schizophrenia research. In: SA Mednick (ed). *Developmental Neuropathology of Schizophrenia*, pp. 211–225. New York: Plenum.

Middleton FA, Strick PL. 1996. The temporal lobe is a target of output from the basal ganglia. Proc Natl Acad Sci U S A 93:8683–8687.

Plomin R, Owen MJ, McGuffin P. 1994. The genetic basis of complex human behaviors. Science 264:1733–1739.

Seeman P, Guan H-C, Van Tol HHM. 1993. Dopamine D_4 receptors elevated in schizophrenia. Nature 365:441–445.

Snyder SH. 1986. *Drugs and the Brain*. New York: Scientific American.

Suddath RL, Christison GW, Torrey EF, Casanova MF, Weinberger DR. 1990. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. N Engl J Med 322:789–794.

Weinberger DR, Berman FB, Suddath R, Fuller-Torrey E. 1992. Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. Am J Psychiatry 149:890–897.

BIBLIOGRAFIA

Bassett AS. 1989. Chromosome 5 and schizophrenia: implications for genetic linkage studies. Schizophr Bull 15:393–402.

Benes FM, Davidson J, Bird ED. 1986. Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics. Arch Gen Psychiatry 43:31–35.

Bleuler E. [1911] 1950. *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*. J Zinkin (transl). New York: International Universities Press.

Brozoski TJ, Brown RM, Rosvold HE, Goldman PS. 1979. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. Science 205:929–932.

Carlsson A. 1974. Antipsychotic drugs and catecholamine synapses. J Psychiatr Res 11:57–64.

Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. 1996. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 7th ed. New York: Oxford Univ. Press.

Dolan RJ, Fletcher P, Frith CD, Friston KJ, Frackowiak RSJ, Grasby PM. 1995. Dopaminergic modulation of impaired cognitive activation in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. Nature 378:180.

Gottesman II. 1991. *Schizophrenia Genesis: The Origins of Madness*. New York: Freeman.

Havens LL. 1965. Emil Kraepelin. J Nerv Ment Dis 141:16–28.

Heston LL. 1970. The genetics of schizophrenic and schizoid disease. Science 167:249–256.

Ingvar DH. 1987. Evidence for frontal/prefrontal cortical dysfunction in chronic schizophrenia: The phenomenon of "hypofrontality" reconsidered. In: H Helmchen, FA Henn (eds). *Biological Perspectives of Schizophrenia*, pp. 201–211. Chichester, England: Wiley.

Jones EG. 1995. Cortical development and neuropathology in schizophrenia. In: Development of the Cerebral Cortex. Ciba Found Symp 193:277–295.

Kallmann FJ. 1938. *The Genetics of Schizophrenia*. New York: Augustin.

Kane J. 1987. Treatment of schizophrenia. Schizophr Bull 13:133–156.

Karayiorgou M, Morris MA, Morrow B, Shprintzen RJ, Goldberg R, Borrow J, Gos A, Nestadt G, Wolyneic PS, Lasseter VK, Eisen H, Childs B, Kazazian HH, Kucherlapati R, Antonarakis SE, Pulver AE, Housman DE. 1995. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial

deletions of chromosome 22q11. Proc Natl Acad Sci U S A 92:7612–7616.

Kety SS, Rosenthal D, Wender PH, Schulsinger F, Jacobsen B. 1975. Mental illness in the biological and adoptive families of adopted individuals who have become schizophrenic: A preliminary report based on psychiatric interviews. In: RR Fieve, D Rosenthal, H Brill (eds). *Genetic Research in Psychiatry*, pp. 147–165. Baltimore: Johns Hopkins Univ. Press.

Kirch DG, Weinberger DR. 1986. Anatomical neuropathology in schizophrenia: Post-mortem findings. In: HA Nasrallah, DR Weinberger (eds). *The Neurology of Schizophrenia*, pp. 325–348. Amsterdam: Elsevier.

Klein DF, Davis JM. 1969. *Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders*. Baltimore: Williams and Wilkins.

Klein DF, Gittelman R, Quitkin F, Rifkin A. 1980. *Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders: Adults and Children*, 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins.

Kraepelin E. [1909] 1919. Dementia praecox and paraphrenia. RM Barclay (transl). In: *Kraepelin's Text-Book of Psychiatry*, 8th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Lipska BK, Jaskiw GE, Weinberger DR. 1993. Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. Neuropsychopharmacology 9:67–75.

Nauta WJH, Smith GP, Faull RLM, Domesick VB. 1978. Efferent connections and nigral afferents of the nucleus accumbens septi in the rat. Neuroscience 3:385–401.

O'Dowd BF, Seeman P, George SR. 1994. Dopamine receptors. In: SJ Peroutka (ed). *Handbook of Receptors and Channels*, pp. 95–123. Boca Raton, FL: CRC.

Olney JW, Labruyere J, Price MT. 1989. Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. Science 244:1360–1362.

Posner MI, Early TS, Reiman E, Pardo JP, Dhawan M. 1988. Asymmetries in hemispheric control of attention in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 45:814–821.

Pycock CJ, Kerwin RW, Carter CJ. 1980. Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats. Nature 286:74–77.

Reveley AM, Reveley MA, Clifford CA, Murray RM. 1982. Cerebral ventricular size in twins discordant for schizophrenia. Lancet 1:540–541.

Roberts PJ, Woodruff GN, Iversen LL (eds). 1978. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*. Vol. 19, *Dopamine*. New York: Raven.

Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K. 1976. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. Nature 261:717–719.

Seeman P. 1995. Dopamine receptors: Clinical correlates. In: FE Bloom, PJ Kupter (eds). *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, pp. 295–302. New York: Raven.

Shelton RC, Weinberger DR. 1986. X-ray computerized tomography studies in schizophrenia: A review and synthesis. In: HA Nasrallah, DR Weinberger (eds). *The Neurology of Schizophrenia*, pp. 207–250. Amsterdam: Elsevier.

Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootoonk S, Seaward J, McKenna P, Chua SE, Schnorr L, Jones T, Frackowiak RSJ. 1995. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. Nature 378:176–179.

Snyder SH, Largent BL. 1989. Receptor mechanisms in antipsychotic drug action: focus on sigma receptors. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1:7–15.

Torack RM, Morris JC. 1988. The association of ventral tegmental area histopathology with adult dementia. Arch Neurol 45:497–501.

Van Tol HHM, Bunzow JR, Guan H-C, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB, Civelli O. 1991. Cloning of the gene for a human dopamine D_4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. Nature 350:610–614.

Weinberger DR. 1987. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 44:660–669.

Turbe dell'umore: la depressione, le forme maniacali e gli stati ansiosi

- **Le principali turbe dell'umore possono essere unipolari o bipolari**

  Con ogni probabilità le turbe depressive unipolari sono costituite da un gruppo di sindromi diverse

  Le turbe depressive bipolari (forme maniaco-depressive) si manifestano con crisi di euforia che si alternano a crisi depressive
- **Alla base delle turbe dell'umore vi è una forte predisposizione genetica**
- **Le forme depressive unipolari e bipolari a base familiare potrebbero riflettere un'alterazione funzionale della regione sottogenicolata della corteccia frontale**
- **Esistono attualmente trattamenti efficaci sia per le forme depressive unipolari che per quelle maniaco-depressive**

  I farmaci attivi nelle forme depressive agiscono sulle vie serotoninergiche e noradrenergiche

  Appare probabile che uno dei fattori patogenetici delle turbe dell'umore sia una trasmissione aminergica anormale
- **Nelle depressioni unipolari sono presenti anche disturbi di natura neuroendocrina**
- **Si conoscono almeno quattro tipi principali di stati ansiosi**

  Gli attacchi di timor panico sono brevi episodi di terrore

  Gli stress post-traumatici sono costituiti da tracce persistenti di ansia che insorgono in seguito ad episodi traumatici

  Gli stati ansiosi generalizzati sono caratterizzati da disturbi di lunga durata

  Nelle turbe ossessive incontrollabili il soggetto diviene preda di pensieri inopportuni che costituiscono una sorgente di ansia e di tendenze che il paziente non riesce a controllare
- **Una visione d'insieme**

La distinzione fra le turbe delle facoltà cognitive (turbe del pensiero) e quelle degli stati d'animo (turbe dell'umore) ha rappresentato una tappa importante nei primi tentativi di stabilire una classificazione moderna delle malattie mentali. Nella classificazione clinica, il termine *umore* si riferisce ad uno stato d'animo persistente, che può durare settimane o più, mentre vengono denominati *stati affettivi* (o reazioni affettive) gli stati d'animo transitori e momentanei di una persona. Gli stati affettivi sono più direttamente esposti agli stimoli esterni, anche se in presenza di alterazioni gravi dell'umore l'ambito delle risposte affettive possibili diviene piuttosto limitato. Si può dire che gli stati affettivi stanno all'umore come il tempo (piovoso o soleggiato) sta al clima (tropicale, temperato o freddo).

Gli stati d'animo normali di un individuo assolvono molte importanti funzioni biologiche e possono variare dall'euforia alla gioia, al piacere, alla sorpresa, al risentimento, all'ansietà, al disappunto, alla tristezza, al cruccio, al dolore per approdare infine alla depressione più profonda. Tre di queste risposte affettive, e cioè l'euforia, la depressione e l'ansietà, possono divenire talmente alterate, continue e dominanti da rappresentare uno stato morboso vero e proprio. Prenderemo in esame tutte queste tre alterazioni e ne discuteremo le implicazioni biologiche. Anche se tradizionalmente la depressione e gli stati di euforia (*stati maniacali*) sono stati classificati come turbe affettive, noi useremo qui il termine più preciso di turbe dell'umore. Esamineremo quindi gli stati ansiosi. In tutto il capitolo cercheremo infine di sottolineare i rapporti essenziali che intercorrono fra queste tre diverse turbe dell'umore.

Le principali turbe dell'umore possono essere unipolari o bipolari

L'alterazione più diffusa dell'umore, la depressione unipolare, la troviamo già descritta nelle opere di Ippocrate del V secolo a.C. Secondo Ippocrate l'umore dipendeva dall'equilibrio di una miscela di quattro umori elementari: il sangue, il flegma, la bile gialla e la bile nera. Ippocrate attribuiva la depressione a un eccesso di quest'ultima. Infatti, nel greco antico il termine per designare la

depressione è *melancolia*, che significa appunto bile nera. Sebbene questa spiegazione dell'etiologia della depressione possa oggi sembrarci campata in aria, l'asserzione implicita che anche i disturbi psicologici possono nascere da un'alterazione di processi fisici è esatta.

Gli sforzi successivi fatti per aggiornare la formulazione originale di Ippocrate sono stati ostacolati, fino a giorni vicini a noi, dalla difficoltà di classificare in maniera precisa l'alterazione degli stati affettivi. In un suo scritto del 1917 intitolato *Mourning and Melanconia*, Freud scriveva: "Anche dal punto di vista della psicologia descrittiva la definizione di melancolia è vaga; essa comprende forme cliniche diverse (alcune delle quali fanno pensare alla presenza di alterazioni somatiche piuttosto che psicogene) che non sembrano potersi ridurre con certezza ad una forma unitaria". Soltanto in questi ultimi due decenni sono stati messi a punto criteri relativamente precisi per diagnosticare le alterazioni degli stati d'animo in parallelo con quelle delle facoltà cognitive (v. Capitolo 60).

Con ogni probabilità le turbe depressive unipolari sono costituite da un gruppo di sindromi diverse

Le caratteristiche cliniche delle forme depressive unipolari potrebbero essere brevemente riassunte ricorrendo alle parole di Amleto: "Come mi sembrano noiose, inutili, senza rilievo e senza giovamento le cose di questo mondo". Senza trattamento, gli episodi di depressione durano, in generale, da 4 a 12 mesi e sono caratterizzati da uno stato d'animo di profondo sconforto (*disforico*) che è continuo lungo tutta la giornata e persiste giorno dopo giorno. Questo stato si accompagna a una sofferenza mentale intensa, all'incapacità di provare sentimenti piacevoli (*anedonia*) ed alla perdita generalizzata d'interesse per ogni cosa. Per la diagnosi è altresì necessaria la presenza di almeno tre dei seguenti sintomi: alterazione del sonno, generalmente insonnia, con risveglio nelle prime ore del mattino (ma talvolta, sonno prolungato o ipersonnia), riduzione dell'appetito e perdita di peso (ma talvolta iperfagia), perdita di forze, riduzione degli appetiti sessuali, irrequietezza (agitazione psicomotoria), rallentamento del corso dei pensieri e delle azioni (ritardo psicomotorio), difficoltà di concentrazione, indecisione, senso di inutilità e di colpa, pessimismo, pensieri di morte e idee suicide. Sebbene non indispensabili per la diagnosi, altri sintomi generalmente presenti sono: stitichezza, diminuita salivazione e variazioni giornaliere della gravità dei sintomi che, in generale, sono più accentuati al mattino.

Oltre ai sintomi che attestano la presenza della malattia ve ne sono altri che tendono ad escluderla; per esempio, non dovrebbero essere presenti segni di schizofrenia o disturbi di tipo neurologico. Dovrebbero anche potersi escludere recenti lutti familiari perché alcuni sintomi della depressione unipolare sono anche espressioni normali legate a traumi, a lutti familiari e altri dispiaceri personali.

Definita in questo modo, la sindrome interessa il 5% della popolazione mondiale; negli Stati Uniti ne sono costantemente affette 8 milioni di persone. Le forme depressive gravi hanno spesso profonde conseguenze debilitanti. In casi estremi, i pazienti possono cessare di alimentarsi e di curare la propria igiene personale. Sebbene alcuni pazienti vadano incontro ad un solo episodio depressivo, la malattia è generalmente di tipo ricorrente. Circa il 70% dei soggetti che hanno avuto un episodio di depressione grave ne avrà almeno un secondo. L'età media di esordio si aggira sui 28 anni ma, in pratica, il primo episodio può verificarsi a qualsiasi età. In realtà, la depressione può colpire anche i bambini ma, in questi casi, spesso non viene riconosciuta. La depressione si osserva anche nelle persone anziane. Infatti, nelle persone anziane che vanno incontro a un episodio di depressione non si riesce a rintracciare alcun episodio pregresso. Le donne vengono colpite da due a tre volte più frequentemente degli uomini.

Con ogni probabilità, la depressione unipolare non è una malattia unica ma è costituita da un gruppo di disturbi diversi. Tuttavia, il tentativo di distinguerne tre sottotipi è stato coronato soltanto da un successo parziale. I sottotipi che vengono comunemente distinti sono la depressione melancolica, la depressione atipica e la distimia.

La *depressione melancolica* costituisce il sottogruppo meglio conosciuto fra le forme di depressione grave e comprende all'incirca il 40-60% dei pazienti in trattamento per depressione unipolare. Poiché spesso non si riesce ad identificare un evento esterno scatenante, come la perdita di un familiare o casi di abbandono o altri cambiamenti delle condizioni esterne, a queste forme era stata dato, un tempo, il nome di *depressione endogena*. Questa sindrome è caratterizzata da sei sintomi: (1) stato depressivo ad andamento variabile (peggiore al mattino), (2) insonnia con risveglio nelle prime ore del mattino, (3) anoressia con apprezzabile calo di peso, (4) agitazione psicomotoria e stato di sconforto, (5) perdita di interesse per qualsiasi cosa e mancanza di reazione agli stimoli piacevoli, (6) nelle forme gravi, assenza completa della capacità di provare un sentimento di gioia (anedonia).

I pazienti di depressione melancolica hanno spesso, nella loro storia pregressa, uno o più episodi di depressione grave con ricovero ospedaliero. Molti pazienti presentano un'alterazione caratteristica degli stati del sonno, rilevabile elettroencefalograficamente. Queste irregolarità si manifestano particolarmente durante la prima metà della notte con un'abbreviazione della latenza della fase del sonno con movimenti oculari rapidi (REM). In più della metà di questi pazienti si osservano anche frequenti risvegli. La depressione melancolica si associa talvolta a ritardo psicomotorio, ad una riduzione delle capacità emotive e dell'attività intellettuale (*ritardo*). In altri casi si manifesta uno stato penoso di agitazione con

preoccupazioni forti e persistenti e un senso acuto di manchevolezza e di inadeguatezza del proprio carattere. I pazienti di depressione melancolica, in generale, rispondono bene alla terapia elettroconvulsiva (TEC) e al trattamento con antidepressivi triciclici e con inibitori selettivi della riassunzione della serotonina.

La *depressione atipica* è meno frequente della depressione melancolica e riguarda circa il 15% dei pazienti che vengono ricoverati per disturbi depressivi gravi. Questa malattia viene detta atipica in quanto i pazienti presentano sintomi che sono opposti a quelli della depressione melancolica; inoltre, questa forma compare più precocemente nel corso della vita e tende ad avere un andamento cronico e non fasico. A differenza dei pazienti di depressione melancolica, i soggetti affetti da depressione atipica manifestano allegria quando accadono cose piacevoli, non perdono l'appetito ma mangiano invece più del normale ed ingrassano; non hanno insonnia ma dormono più a lungo del normale e lo stato depressivo tende ad accentuarsi la sera e non al mattino. I pazienti presentano altresì un evidente stato ansioso. Questi soggetti traggono giovamento, preferenzialmente, dal trattamento con gli inibitori della monoamino-ossidasi.

Infine, la *distimia* è una forma di depressione persistente ma più lieve che dura almeno due anni ed è caratterizzata da sintomi che non ricadono sempre nei criteri che abbiamo enunciato a proposito delle forme principali di depressione.

È necessario ricordare che tutti noi proviamo *normalmente* dolore e sconforto per la perdita di un familiare. In questi casi anche le persone normali possono manifestare uno o più sintomi caratteristici della depressione atipica o melancolica. Probabilmente la distinzione più importante fra un comportamento normale dovuto a un lutto familiare e il comportamento di un depresso è che un lutto raramente si accompagna con alterazioni funzionali persistenti. Inoltre, le persone addolorate o colpite da un lutto non hanno idee suicide e, ciò che più conta, le percentuali di suicidio che si osservano in queste persone sono molto inferiori a quelle che si verificano nei pazienti affetti da depressione atipica o melancolica.

Molto utile ai fini di una diagnosi è, in questi casi, il riscontro di *reazioni affettive*. Al contrario di ciò che accade nelle forme gravi di depressione, i sintomi depressivi che manifestano le persone normali in seguito a dispiaceri personali non sono totalizzanti e senza sosta, non persistono *tutto il giorno* e *tutti i giorni*. Due o tre mesi dopo un lutto personale, la maggior parte delle persone normali sono in grado di provare momenti di piacere e di contentezza che danno sollievo allo stato di tristezza, mentre nei pazienti di depressione grave queste manifestazioni non sono possibili. Infine, il dolore tende a diminuire con il tempo, non diviene persistente. Quando, invece, lo sconforto tende a persistere, è necessario sospettare uno stato di transizione verso un episodio di depressione grave; questo passaggio è assai più frequente nei soggetti che hanno una predisposizione genetica.

Le turbe depressive bipolari (forme maniaco-depressive) si manifestano con crisi di euforia che si alternano a crisi depressive

Circa il 25% dei pazienti affetti da depressione grave (ovvero circa 2 milioni di persone soltanto negli Stati Uniti) nel corso della vita vanno anche incontro ad un episodio maniacale, anche se lieve. I pazienti che presentano episodi sia depressivi che maniacali sono affetti da un diverso tipo di malattia detto *disturbo bipolare dell'umore*. La malattia colpisce uomini e donne in egual misura e l'età media di insorgenza è di almeno 10 anni più precoce della depressione di tipo unipolare (l'esordio si ha, in genere, ad un'età più prossima ai 20 anni che ai 30).

Dal punto di vista clinico gli episodi di depressione sono simili a quelli che si osservano nelle forme unipolari. Gli episodi maniacali sono caratterizzati da uno stato di esaltazione e da umore espansivo o irritabile della durata di circa una settimana, che si accompagnano ad uno di questi sintomi: iperattività, loquacità (ansia di parlare), intrusione negli affari altrui, aumento delle forze e della libido, fuga delle idee, senso di grandiosità, distrazione, ridotta necessità di sonno, impegno incauto in complicazioni di ogni tipo. Nei casi gravi i pazienti possono andare incontro a deliri ed allucinazioni. Nella maggior parte dei casi non si riesce a mettere in evidenza alcun evento psico-sociale scatenante.

La forma bipolare è tipicamente ricorrente. Dopo il primo episodio maniacale, altri episodi, sia di depressione che di euforia, si succedono con una frequenza all'incirca doppia di quella delle forme unipolari. Una delle caratteristiche più sorprendenti delle forme bipolari è costituita dall'osservazione che esiste un sottogruppo di pazienti (*a ciclo rapido*) che possono passare con rapidità da uno stato di depressione a quello di euforia talvolta nel giro di pochi minuti. Gli episodi di depressione tendono, tuttavia, ad accentuarsi con l'età ed a ricorrere con maggiore frequenza.

Alla base delle turbe dell'umore vi è una forte predisposizione genetica

Come nella schizofrenia, i fattori genetici sono di grande importanza sia nelle alterazioni unipolari degli stati d'animo che in quelle bipolari. La frequenza delle forme depressive è alquanto maggiore nei parenti di primo grado (genitori, fratelli e figli) dei pazienti affetti da depressione di quella che si osserva nel resto della popolazione (Figura 61.1). La frequenza totale di concordanza per i gemelli monozigoti può arrivare all'80%; la frequenza per i gemelli dizigoti è all'incirca del 10% (e cioè la stessa dei fratelli).

Seymour Kety, Paul Wender e David Rosenthal hanno esteso alle sindromi maniaco-depressive le ricerche relative al contributo dei fattori genetici ed ambientali nella patogenesi della schizofrenia nelle famiglie dei bambini adottati (Capitolo 60). Questi AA. hanno osservato che la

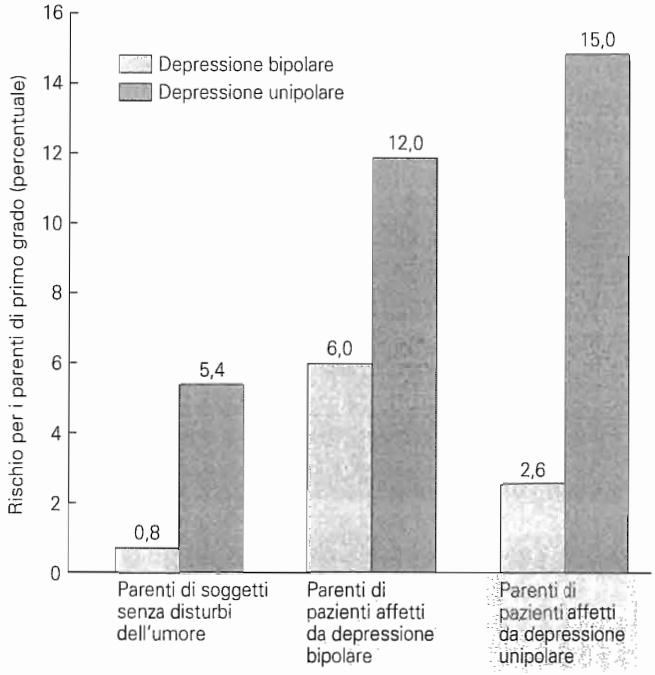


Figura 61.1 L'incidenza della depressione unipolare o bipolare è più elevata fra i parenti di primo grado dei pazienti affetti da una di queste due forme che nel resto della popolazione (Da Barondes, 1993.)

frequenza delle turbe dell'umore nei genitori biologici di bambini adottati che avevano in seguito manifestato una sindrome depressiva o maniaco-depressiva era maggiore di quella osservata nei genitori adottivi (o nei genitori, sia biologici che adottivi, di bambini adottati, mentalmente sani). Particolarmente probante apparve il dato che l'incidenza dei suicidi fra i parenti biologici dei bambini adottati che erano andati incontro a fatti depressivi era sei volte maggiore di quella osservata nei parenti biologici dei bambini adottati normali. Inoltre, i gemelli omozogoti allevati separatamente hanno una concordanza del 40-60%, che è del tutto simile a quella dei gemelli allevati insieme.

Queste concordanze nella frequenza delle depressioni unipolari e bipolari nelle coppie di gemelli monozigoti indicano che, come per la schizofrenia, le forme principali di depressione sono poligeniche. È probabile siano parecchi i geni in rapporto con queste forme e che il contributo che ciascuno di loro fornisce alla genesi della malattia sia piuttosto piccolo. È probabile altresì che anche fattori non genetici siano importanti per determinare l'espressione o meno di queste alterazioni affettive. La rilevanza di questi fattori sembra avvalorata da due importanti andamenti storici delle forme depressive osservati nel corso di questi ultimi 50 anni. A partire dal 1940 l'età di esordio di queste malattie si è ridotta (28 anni invece di 35) e l'incidenza dei casi di depressione nelle famiglie dei pazienti è invece aumentata. Con ogni probabilità le persone predisposte ad ammalarsi di depressione sono oggi esposte ad un ambiente più stressante ed hanno una maggior probabilità di manifestare queste sindromi che non mezzo secolo fa. Si può anche essere verificata una anticipazione genetica.

L'analisi di associazione genetica (v. Capitolo 3) ha permesso l'identificazione di numerosi loci che potrebbero contribuire all'insorgenza di queste alterazioni affettive. Sebbene non sia ancora stato identificato alcun gene specifico, le prove più significative sono state raccolte per un locus del cromosoma 18 (18q22-23).

Le forme depressive unipolari e bipolari a base familiare potrebbero riflettere un'alterazione funzionale della regione sottogenicolata della corteccia frontale

Recenti ricerche, eseguite mediante scansioni di tomografia ad emissione di positroni (TEP) e con la visualizzazione cerebrale mediante risonanza magnetica funzionale (RMIf), hanno messo in luce la presenza di una possibile anomalia anatomica della corteccia prefrontale, situata ventralmente al ginocchio del corpo calloso, che potrebbe avere importanza nelle forme depressive unipolari o bipolari a base familiare. Nel corso delle fasi depressive della malattia l'attività di questa regione risulta infatti ridotta nei pazienti affetti da depressione unipolare o bipolare. Tale riduzione sembra in gran parte giustificata da una notevole diminuzione del volume (circa il 45%) della sostanza grigia di questa regione della corteccia prefrontale. Nei pazienti affetti dalla forma bipolare, al contrario, questa regione presenta un aumento di attività durante le crisi maniacali della malattia.

Questa osservazione sembra di particolare interesse in quanto sia altre ricerche cliniche che studi condotti su animali da esperimento hanno dimostrato che l'area sottogenicolata della corteccia prefrontale riveste notevole importanza per i diversi stati dell'umore (Figura 61.2). Questa parte della corteccia prefrontale stabilisce ricche connessioni con altre regioni in rapporto con il comportamento emozionale, come l'amigdala, l'ipotalamo laterale, il nucleo accumbens ed i sistemi noradrenergico, serotoninergico e dopaminergico del tronco dell'encefalo (Capitolo 50). I soggetti portatori di lesioni di questa regione provano difficilmente emozioni e le loro risposte vegetative agli stimoli che possono essere fonti di emozione sono del tutto anormali. Le lesioni di quest'area, inoltre, compromettono seriamente la capacità di ragionare e di prendere decisioni intelligenti e razionali. Antonio Damasio e collaboratori hanno osservato che anche piccole lesioni irritative di questa regione determinano la comparsa di episodi di furore e di comportamenti aggressivi.

Esistono attualmente trattamenti efficaci sia per le forme depressive unipolari che per quelle maniaco-depressive

Esistono oggi quattro tipi di trattamento efficaci per le forme depressive gravi e per quelle maniaco-depressive: la terapia elettroconvulsiva (TEC), i farmaci antidepressivi,

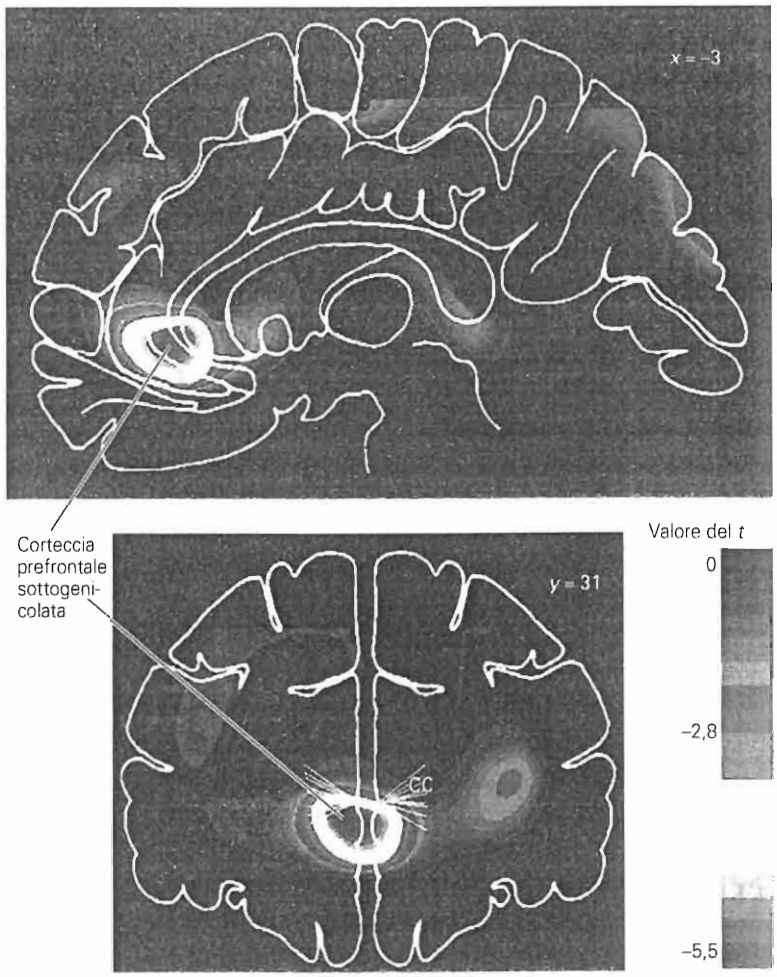


Figura 61.2 Alcuni pazienti affetti da depressione unipolare o bipolare presentano un'alterazione funzionale della corteccia prefrontale situata ventralmente al ginocchio del corpo calloso. L'attività metabolica di questa regione corticale è diminuita durante le fasi depressive acute della forma bipolare mentre risulta aumentata nel corso delle crisi maniacali. Le due immagini della figura mostrano una diminuzione dell'attività metabolica nei pazienti depressi rispetto a soggetti di controllo. Entrambe le fasi della malattia sembrano interessare la regione agranulare della parte anteriore del giro del cingolo localizzata ventralmente al corpo calloso. Il lato anteriore e sinistro sono rappresentati anteriormente e a sinistra nella figura. (Da Drevets e collaboratori, 1997.)

il litio e gli anticonvulsivanti. Di queste quattro terapie, quella elettroconvulsiva è stata sperimentata per il periodo più lungo, all'incirca per 50 anni. Sebbene, in generale, le sostanze antidepressive rappresentino il trattamento di scelta nelle forme depressive più gravi, la terapia elettroconvulsiva è molto efficace. Essa produce remissioni complete o miglioramenti evidenti in circa l'85% dei pazienti portatori di forme ben definite di depressione grave.

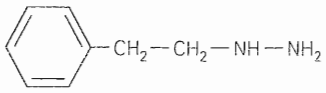
Nella terapia elettroconvulsiva il fattore terapeutico critico è l'induzione di attacchi convulsivi cerebrali generalizzati. In realtà la componente motoria delle convulsioni non è affatto necessaria per ciò che riguarda gli effetti terapeutici e la terapia elettroconvulsiva moderna viene fatta costantemente sotto anestesia e con un rilasciamento muscolare completo. In generale, sono sufficienti, in media, da 6 ad 8 sedute eseguite a due giorni di intervallo l'una dall'altra, per un periodo di 2-4 settimane, per produrre la remissione completa dei sintomi. Come può prevedersi dalle nostre conoscenze dell'attività convulsiva (Capitolo 46), la TEC crea una serie di modificazioni temporanee delle funzioni cerebrali. Anche se non è ancora chiaro il meccanismo della sua azione terapeutica, essa può essere messa in relazione con modificazioni della sensibilità dei recettori aminergici, come vedremo in seguito.

I farmaci antidepressivi più largamente usati appartengono a tre classi principali:

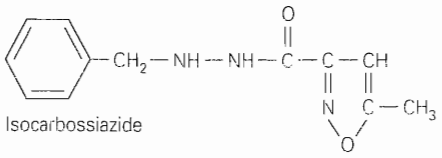
1. Gli *inibitori della monoamino-ossidasi*, come la fenelzina (Figura 61.3A). Queste sostanze sono stati i primi antidepressivi efficaci usati in clinica ma il loro impiego è oggi molto limitato.
2. I *composti triciclici*, come l'imipramina, che sono inibitori generali della riassunzione delle amine biogene, sono così chiamati per via della loro struttura molecolare a tre anelli (Figura 61.3B). Questi preparati inibiscono la riassunzione sia della serotonina che della norepinefrina e sono, con ogni probabilità, i farmaci più efficaci per i pazienti *profondamente* depressi.
3. Gli *inibitori specifici della riassunzione della serotonina*, come la fluoxetina (Prozac) (Figura 61.3C), la paroxetina (Paxil) e la sertralina (Zoloft). Queste sostanze sono oggi gli antidepressivi più usati e il loro meccanismo d'azione è quello di inibire selettivamente la riassunzione della serotonina. Vengono impiegati più facilmente nei pazienti che sono solo moderatamente depressi. Sono anche, dopo i composti triciclici, le sostanze usate più comunemente nei pazienti depressi gravi.

Sia gli inibitori della monoamino-ossidasi che gli antidepressivi triciclici determinano la remissione o un miglioramento pronunciato in circa il 70% dei soggetti portatori di depressione grave. Se somministrati a dosi otti-

A Inibitori della monoamino-ossidasi

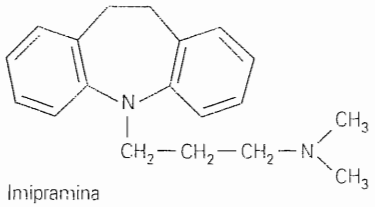


Fenelzina

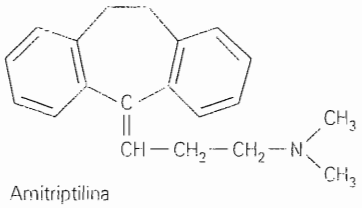


Isocarbossiazide

B Bloccanti dell'assunzione delle amine biogene (antidepressivi triciclici)

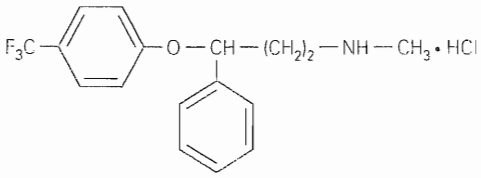


Imipramina



Amitriptilina

C Bloccanti specifici della riassunzione della serotonina



Fluossetina HCl

Figura 61.3 Esempi di farmaci appartenenti alle tre classi di sostanze antidepressive.
A. Gli inibitori della monoamino-ossidasi utilizzati in clinica hanno strutture chimiche diverse. Si ritiene che questi farmaci agiscano diminuendo il catabolismo cerebrale delle amine biogene aumentando in tal modo la quantità di neurotrasmettitore che può venir liberato a livello delle sinapsi aminergiche e prolungando l'azione dei rispettivi neurotrasmettitori aminergici. Gli effetti antidepressivi di queste sostanze impiegano diverse settimane a manifestarsi completamente.
B. I farmaci antidepressivi triciclici (v. Figura 61.6) hanno effetti immediati e duraturi. Il blocco della riassunzione dei neurotrasmettitori aminergici si manifesta subito dopo la loro somministrazione. L'attività terapeutica antidepressiva comincia a manifestarsi, in genere, da 4 giorni a 3 settimane dopo l'inizio del trattamento.
C. I farmaci che bloccano la riassunzione della serotonina sono gli antidepressivi meglio tollerati.

mali, la percentuale dei successi ottenuti con i farmaci triciclici può raggiungere l'85%, avvicinandosi così all'efficacia della TEC. I soggetti affetti da forme depressive bipolari possono talvolta presentare manifestazioni maniacali nel corso del trattamento con entrambe queste classi di sostanze antidepressive. Sebbene alcuni pazienti affetti da depressione bipolare presentino un miglioramento immediato, generalmente esiste un intervallo di 1-3 settimane prima che i sintomi di depressione comincino a migliorare e sono necessarie, per lo più, da 4 a 6 settimane per ottenere l'effetto completo.

I sali di litio, introdotti nel trattamento psichiatrico delle forme maniaco-depressive da John Cade nel 1949, sono efficaci nel porre termine agli episodi maniacali e vengono usati come stabilizzatori dell'umore. Inoltre, la terapia di mantenimento con il litio ha un importante effetto profilattico in quanto previene od attenua l'insorgenza degli episodi ricorrenti di tipo maniacale e, in minor misura, anche di quelli di tipo depressivo. In ogni caso, il litio non viene più usato da solo per il trattamento delle forme unipolari di depressione. Esso viene usato frequentemente, tuttavia, insieme agli inibitori della monoamino-ossidasi, con i composti triciclici o con gli inibitori specifici della riassunzione della serotonina per esaltare la risposta degli antidepressivi convenzionali (Figura 61.9).

Come stabilizzatori dell'umore vengono anche usate alcune sostanze anticonvulsivanti (come il valproato sodico e la carbamazepina) che sono anche efficaci per ridurre i sintomi psicotici nelle crisi maniacali acute o nelle depressioni gravi. I farmaci antipsicotici (Capitolo 60) vengono anche spesso usati in associazione con le sostanze tricicliche, e talvolta anche con la TEC nei casi in cui la depressione si accompagna a deliri e allucinazioni.

I farmaci attivi nelle forme depressive agiscono sulle vie serotoninergiche e noradrenergiche

I farmaci efficaci nel trattamento delle forme depressive agiscono sui sistemi cerebrali serotoninergico e noradrenergico (Capitolo 45). Le prove di ciò sono particolarmente evidenti per la serotonina. Infatti, tutti gli inibitori specifici della riassunzione di questa sostanza sono risultati efficaci nel trattamento delle forme depressive. L'attività di queste sostanze fornisce perciò il primo elemento in favore dell'ipotesi che alla base delle forme depressive esista un fattore neurochimico. Le principali vie serotoninergiche prendono origine dai nuclei del rafe nel tronco dell'encefalo (Figura 61.4). Le cellule delle parti più rostrali di questi nuclei proiettano diffusamente al proencefalo; ogni singolo neurone serotoninergico può

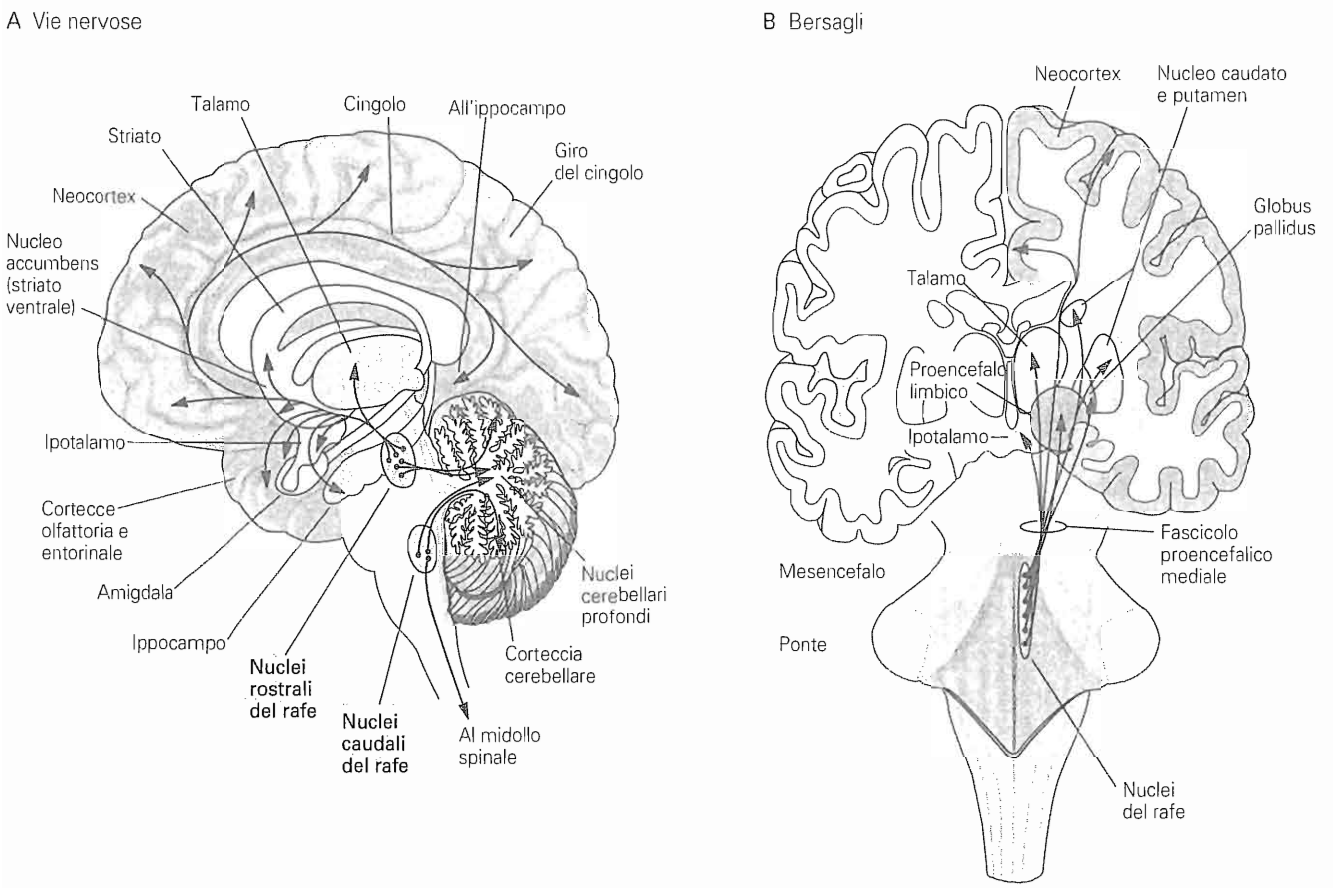


Figura 61.4 Le principali vie serotoninergiche nascono dai nuclei del rafe. (Modificata, da Heimer, 1995.)
A. Questa veduta laterale dell'encefalo permette di osservare che i nuclei del rafe formano una colonna quasi continua di nuclei cellulari disposti lungo tutta l'estensione del tronco dell'encefalo, in prossimità della linea mediana. Per maggior chiarezza questi nuclei sono stati rappresentati in figura come se costituissero due gruppi distinti, di cui uno rostrale e l'altro caudale. Il gruppo rostrale proietta ad un gran numero di strutture del proencefalo (le fibre più laterali, che proiettano al neocortex attraverso la capsula interna e la capsula esterna, non sono rappresentate in figura).
B. Sezione coronale dell'encefalo che illustra alcune delle principali stazioni di proiezione dei nuclei serotoninergici del rafe.

prendere contatto con centinaia di cellule disposte in un'area bersaglio molto vasta. (Le cellule della parte più caudale dei nuclei del rafe proiettano al midollo spinale).

Classicamente, i recettori serotoninergici sono stati classificati in sei gruppi principali. Alcuni di questi tipi riducono ed altri aumentano l'attività della adenilil-ciclasi, altri sono accoppiati al metabolismo dei fosfatidilinositidi ed altri ancora sono accoppiati direttamente ad un canale ionico (Tabella 61.1).

Le vie noradrenergiche prendono origine nel locus coeruleus (Figura 61.5). I rami ascendenti di alcuni neuroni del locus coeruleus salgono ad innervare l'ipotalamo e tutte le regioni della corteccia cerebrale compreso l'ippocampo. Altri neuroni discendenti raggiungono le corna dorsali e ventrali del midollo spinale. Analogamente a quanto abbiamo visto a proposito dei neuroni serotoninergici, anche i neuroni noradrenergici innervano vaste aree ed interagiscono con un largo gruppo di recettori (Tabella 61.2). Mentre alcune componenti del sistema noradrenergico sembrano aver rapporto con lo stato di all'erta e le manifestazioni della paura (Capitolo 50), altre componenti sembrano invece essere interessate, insieme alle componenti mesolimbiche del sistema dopaminergico, ai processi di motivazione positiva ed ai meccanismi di gratificazione (Capitolo 51). Il profondo stato di ansia e l'incapacità di provare stati d'animo piacevoli che caratterizzano i pazienti di melancolia e di depressione atipica potrebbero perciò essere in relazione a uno squilibrio di queste due componenti del sistema noradrenergico.

Appare probabile che uno dei fattori patogenetici delle turbe dell'umore sia una trasmissione aminergica anormale

La norepinefrina viene sintetizzata a partire dalla tirosina e la serotonina dal triptofano (Capitolo 15). Questi neurotrasmettitori vengono poi immagazzinati in granuli di riserva e liberati nella fessura sinaptica delle terminazioni, mediante esocitosi, quando la cellula nervosa scarica un potenziale d'azione. Sia la serotonina che la norepinefrina interagiscono quindi con i recettori postsinaptici, ma la loro attività viene moderata dalla riassunzione attiva di questi neurotrasmettitori da parte delle terminazioni presinaptiche e delle cellule gliali. Nelle terminazioni presinaptiche queste sostanze vengono di nuovo imma-

Tabella 61.1 I recettori della serotonina

Recettori	Famiglia di geni
Recettori legati a sistemi di secondo messaggero	Superfamiglia di recettori con sette domini intrinseci alla membrana ed accoppiati a proteine G
$5HT_{1A}$, legato all'inibizione dell'adenilil-ciclasi	
$5\text{-}HT_{1B}$, legato all'inibizione dell'adenilil-ciclasi	
$5HT_{1D}$, legato all'inibizione dell'adenilil-ciclasi	
$5\text{-}HT_{1E}$, legato all'inibizione dell'adenilil-ciclasi	
$5\text{-}HT_{1F}$, legato all'inibizione dell'adenilil-ciclasi	
$5\text{-}HT_{2A}$, legato alla fosfolipasi e al metabolismo del PI	
$5\text{-}HT_{2B}$, legato alla fosfolipasi e al metabolismo del PI	
$5\text{-}HT_{2C}$, legato alla fosfolipasi a al metabolismo del PI	
$5\text{-}HT_{4}$, legato alla stimolazione dell'adenilil-ciclasi	
$5\text{-}HT_{5}$, legato ad un sistema di secondo messaggero ignoto	
$5\text{-}HT_{6}$, legato alla stimolazione dell'adenilil-ciclasi	
$5\text{-}HT_{7}$, legato alla stimolazione dell'adenilil-ciclasi	
Recettori legati direttamente ad un canale ionico	Superfamiglia dei canali ionici attivati da ligandi
$5\text{-}HT_{3}$	

5-HT = 5-idrossitriptamina (serotonina); PI = Fosfatidilinositide.

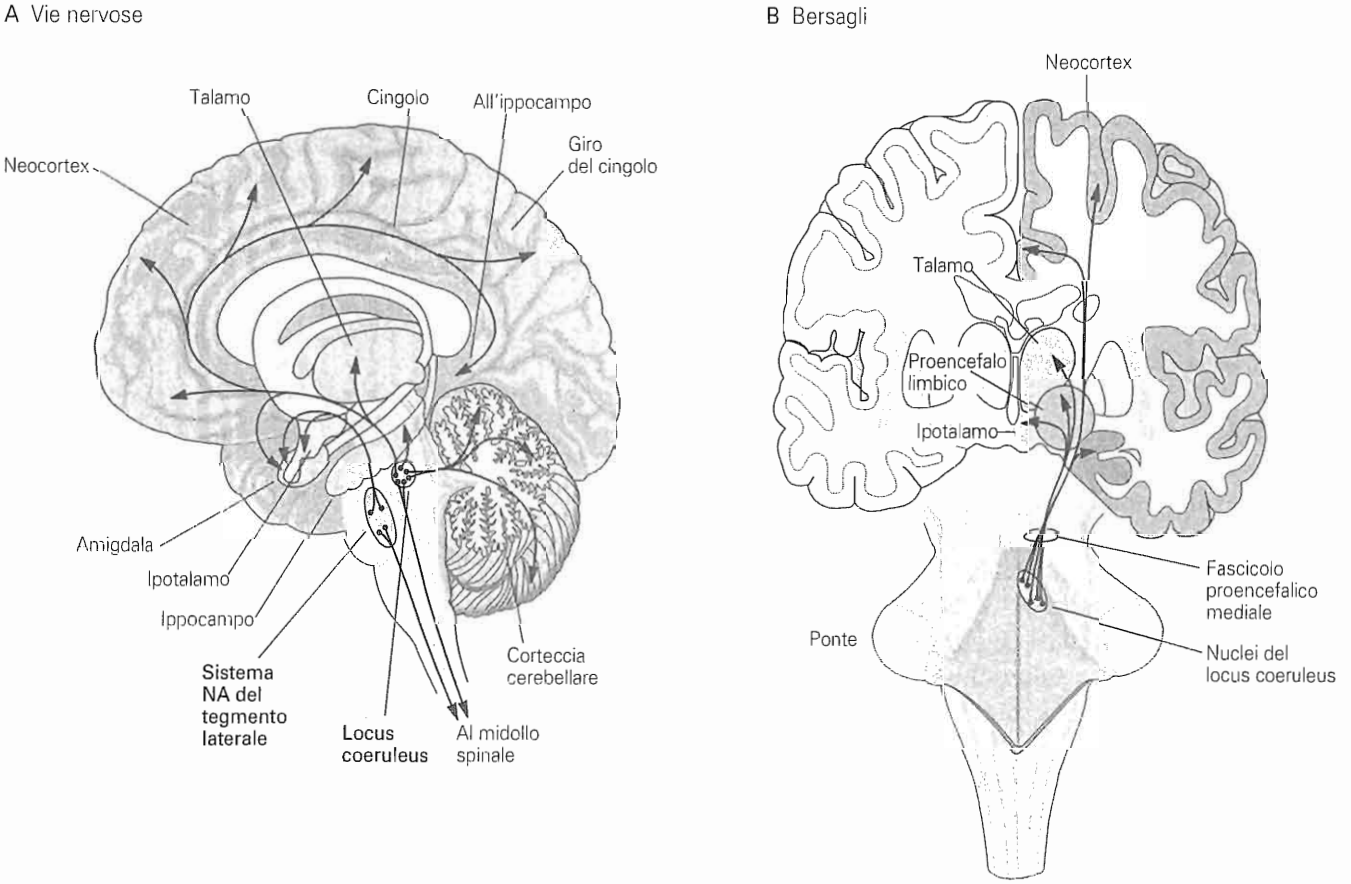


Figura 61.5 Le vie noradrenergiche nascono dal locus coeruleus. (Modificata, da Heimer, 1995.)
A. Veduta laterale di una sezione medio-sagittale dell'encefalo che mette in evidenza il decorso delle principali vie noradrenergiche che partono dal locus coeruleus e dal tegmento laterale del tronco dell'encefalo. Il locus coeruleus è un nucleo pigmentato situato immediatamente al di sotto del pavimento del quarto ventricolo, nella parte rostro-laterale del ponte. Esso è il nucleo noradrenergico cerebrale meglio conosciuto. Le sue proiezioni raggiungono molte aree del proencefalo, il cervelletto ed il midollo spinale. I neuroni noradrenergici localizzati nella parte laterale del tegmento del tronco dell'encefalo innervano parecchie strutture del proencefalo basale compresi l'amigdala e l'ipotalamo.
B. I principali bersagli dei neuroni del locus coeruleus sono messi in evidenza in questa sezione coronale. (Modificata, da Heimer, 1995.)

Tabella 61.2 Recettori noradrenergici legati a sistemi di secondo messaggero

Tipo	Sistema di secondo messaggero	Localizzazione
β_1	Legato alla stimolazione dell'adenilil-ciclasi	Corteccia cerebrale, cervelletto
β_2	Legato alla stimolazione dell'adenilil-ciclasi	Corteccia cerebrale, cervelletto
α_1	Legato alle fosfolipasi C, PI, PKC, DAG, Ca^{2+} nei tessuti periferici	Cervello, vasi sanguigni, milza
α_2	Legato all'inibizione dell'adenilil-ciclasi	Terminazioni presinaptiche cerebrali

PI = Fosfatidilinositide; PKC = Protein-chinasi C; DAG = Diacilglicerolo

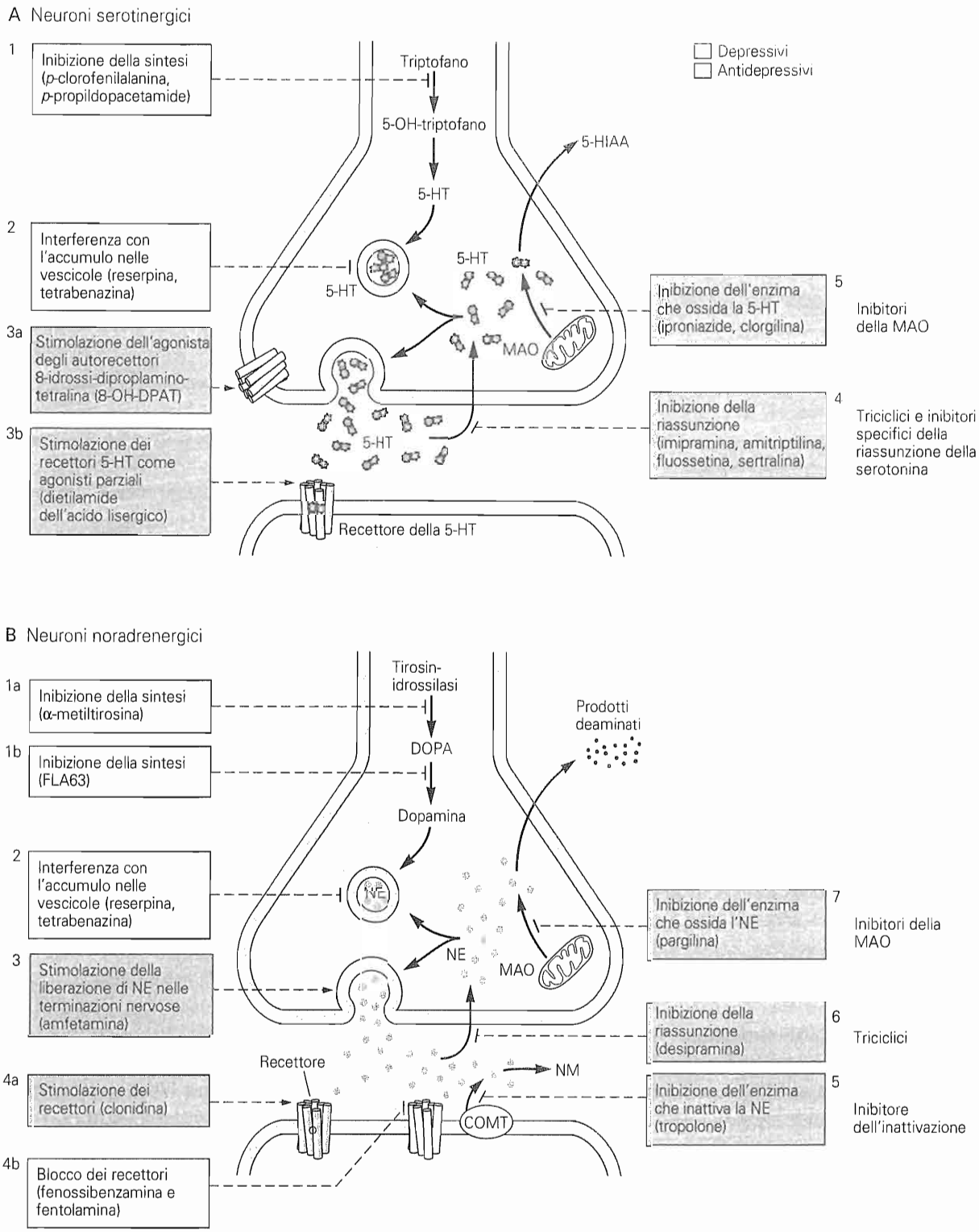
gazzinate nelle vescicole o catabolizzate, principalmente da parte dell'enzima mitocondriale monoamino-ossidasi.

Fino a poco tempo fa, trovava largo consenso l'ipotesi, che andava sotto il nome di *ipotesi catecolaminergica*, poi corretta nell'espressione più generale di *ipotesi aminergica*, secondo la quale le forme depressive dipendevano da una diminuita disponibilità di serotonina o di norepinefrina o di entrambe queste sostanze. Gli stati maniacali venivano invece attribuiti all'iperattività dei sistemi noradrenergici. L'origine di questa ipotesi derivava da alcune osservazioni, fatte intorno al 1950, secondo le quali la reserpina, che è un alcaloide della Rauwolfia allora largamente usato per la terapia dell'ipertensione, scatenava una sindrome depressiva nel 15% dei pazienti trattati. Questa osservazione trovava conferma in ricerche fatte su animali nei quali la reserpina determinava l'insorgenza di una sindrome di tipo depressivo caratterizzata da rallentamento motorio e da uno stato di sedazione. Bernard Brodie e collaboratori dimostrarono che la reserpina provoca una deplezione cerebrale di serotonina e norepinefrina (così come di dopamina) in quanto inibisce l'assunzione di questi neurotrasmettitori nelle vescicole sinaptiche delle terminazioni presinaptiche e mantiene quindi i neurotrasmettitori nel citoplasma, dove restano esposti all'azione della monoamino-ossidasi che li degrada (Figura 61.6).

Fu in seguito osservato che alcuni inibitori della monoamino-ossidasi, come l'isoniazide, sono anche efficaci antidepressivi. L'isoniazide era stata inizialmente impiegata, negli anni intorno al 1950, nella terapia della tubercolosi. Nel corso di esami clinici fu notato che alcuni pazienti depressi, affetti da tubercolosi, andavano incontro a miglioramenti dell'umore durante il trattamento con questo farmaco. L'isoniazide fu allora sperimentata su pazienti depressi non tubercolotici dimostrandosi efficace. Gli inibitori della monoamino-ossidasi aumentano il contenuto cerebrale di serotonina e di norepinefrina riducendo la degradazione di questi neurotrasmettitori da parte della monoamino-ossidasi stessa. Negli animali da esperimento gli inibitori della monoamino-ossidasi fanno scomparire gli effetti sedativi della reserpina e impediscono la degradazione delle monoamine citoplasmatiche.

Ulteriori elementi in favore dell'ipotesi che gli inibitori della monoamino-ossidasi esplichino la propria attività terapeutica aumentando la disponibilità della serotonina e delle altre amine biogene si ebbero in seguito alla scoperta dell'efficacia di una nuova classe di farmaci: gli antidepressivi triciclici. Queste sostanze bloccano la riassunzione attiva dei neurotrasmettitori liberati dai neuroni serotoninergici e noradrenergici prolungando in tal modo il tempo di persistenza nella fessura sinaptica e quindi l'attività di questi neurotrasmettitori (v. Figura 61.6). Infine, è stato caratterizzato anche un terzo gruppo di composti risultato efficace nelle forme depressive. Si tratta degli inibitori selettivi della riassunzione della serotonina, che sono attivi *soltanto* sulla predetta sostanza e non sulla norepinefrina. Di conseguenza, tutte le tre principali categorie di farmaci antidepressivi attivano al massimo la trasmissione sinaptica della serotonina inibendo-

Figura 61.6 (Pagina di fronte) Azione degli antidepressivi e di altri farmaci a livello delle sinapsi serotoninergiche e noradrenergiche.
A. A livello delle sinapsi serotoninergiche le sostanze antidepressive e gli altri farmaci attivi hanno cinque siti possibili di intervento.
1. Sintesi enzimatica. Sia la *p*-clorofenilalanina che la *p*-propildopacetamide sono efficaci inibitori dell'enzima triptofan-idrossilasi che converte il triptofano in 5-OH-triptofano, che è il precursore della 5-OH-triptamina (5-HT o serotonina).
2. Accumulo. La reserpina e la tetrabenazina interferiscono con il meccanismo di riassunzione e di accumulo dei granuli delle amine e determinano una notevole deplezione di serotonina.
3. Interazione con i recettori. Le sostanze che agiscono con questo meccanismo d'azione possono essere suddivise in due categorie: a, l'8-idrossi-diprolamino-tetralina (8-OH-DPAT) è un agonista dell'autorecettore 5-HT; b, la dietilamide dell'acido lisergico (LSD) agisce come agonista parziale a livello dei recettori serotoninergici postsinaptici del sistema nervoso centrale. Esistono ora anche numerose altre sostanze che si suppone possano agire come bloccanti dei recettori a livello delle sinapsi serotoninergiche.
4. Riassunzione. I preparati triciclici che posseggono un azoto ternario, come l'imipramina e l'amitriptilina, inibiscono la riassunzione della serotonina nelle terminazioni presinaptiche ed aumentano in tal modo l'efficacia della trasmissione sinaptica. La fluoxetina e la sertralina sono inibitori ancora più selettivi dell'assunzione della serotonina.
5. Degradazione da parte della monoamino-ossidasi (MAO). L'iproniazide e la clorgilina sono efficaci inibitori della MAO, che è localizzata sulla membrana esterna dei mitocondri ed è in grado di degradare la serotonina presente allo stato libero nella terminazione presinaptica. 5-HIAA = acido 5-idrossiindolacetico.
B. Gli antidepressivi e altri farmaci hanno 7 possibili siti d'intervento a livello delle sinapsi noradrenergiche.
1. Sintesi enzimatica. a. La reazione catalizzata dalla tirosin-idrossilasi è bloccata dall'inibitore competitivo α-metiltirosina. b. La reazione catalizzata



dalla dopamina-β-idrossilasi, che converte la DOPA in dopamina, viene bloccata da un derivato del ditiocarbammato noto come FLA63.

2. Accumulo. La reserpina e la tetrabenazina interferiscono con i meccanismi di riassunzione e di accumulo dei granuli aminergici. La deplezione di norepinefrina (NE) determinata dalla reserpina è di lunga durata e i granuli di riserva vengono danneggiati in modo irreversibile, determinando in tal modo una deplezione permanente della NE disponibile per la liberazione sinaptica. Anche la tetrabenazina interferisce con l'assunzione della NE citoplasmatica libera nei granuli.

3. Liberazione. L'amfetamina determina un aumento della liberazione netta di NE, con ogni probabilità per via della sua capacità di bloccarne la riassunzione.

4. Interazione con i recettori. **a.** La clonidina è un agonista molto potente degli α-recettori. **b.** La fenossibenzamina e la fentolamina sono bloccanti efficaci degli α-recettori. Recenti ricerche hanno anche dimostrato che queste sostanze posseggono anche siti d'azione presinaptici.

5. Degradazione da parte della COMT. Il tropolone inibisce la catecol-O-metiltransferasi (COMT) che è un enzima inattivante della NE. Si ritiene che la COMT sia localizzata all'esterno del neurone postsinaptico. L'azione dell'enzima COMT sulla NE dà origine alla normetanefrina (NM).

6. Riassunzione. Il farmaco triciclico desipramina è un potente inibitore della riassunzione della NE nelle terminazioni presinaptiche. La NE rimane quindi più a lungo nella fessura sinaptica ed esercita un effetto postsinaptico maggiore.

7. Degradazione da parte della monoamino-ossidasi (MAO). La pargilina è un efficace inibitore della MAO, che è localizzata sulla membrana esterna dei mitocondri e degrada l'NE presente allo stato libero nella terminazione presinaptica.

Tabella 61.3 Effetti della somministrazione a lungo termine di antidepressivi sul sistema serotoninergico

Trattamento antidepressivo	Sensibilità degli autorecettori 5-HT_{1A} somatodendritici	Funzionalità degli autorecettori 5-HT delle terminazioni	Funzionalità dei recettori adrenergici α_2 delle terminazioni	Sensibilità dei recettori postsinaptici	Efficacia netta dei recettori 5-HT sulla trasmissione serotoninergica
Inibitori selettivi della riassunzione della serotonina	Diminuita	Diminuita	I	I	Aumentata
Inibitori della monoamino-ossidasi	Diminuita	I	?	I o diminuita	Aumentata
Agonisti dei recettori 5-HT_{1A}	Diminuita	I	NC	I	Aumentata
Antidepressivi triciclici	I	I	NC	Aumentata	Aumentata
Shock elettroconvulsivo	I	I	I	Aumentata	Aumentata

Da Blier e deMontigny, 1994. I = Invariata; NC = Non conosciuta; 5-HT = 5-idrossitriptamina (serotonina).

ne la riassunzione o la degradazione (Tabella 61.3). Anche lo shock elettroconvulsivo aumenta la trasmissione serotoninergica (Tabella 61.3). Tale trattamento, infatti, aumenta la sensibilità dei recettori 5-HT_{1A} nell'ippocampo ed aumenta il numero dei recettori 5-HT_{2A}.

La notevole efficacia degli inibitori selettivi della riassunzione della serotonina nelle forme depressive fornisce una dimostrazione lampante che l'efficacia terapeutica delle terapie antidepressive risiede nell'attivazione della trasmissione sinaptica serotoninergica. L'ipotesi aminergica, tuttavia, non è in grado di dare una spiegazione ad alcune importanti osservazioni cliniche. Per esempio, se il miglioramento clinico dipende dall'aumento della trasmissione serotoninergica, perché è così lento a comparire? Inoltre, i diversi farmaci triciclici hanno un'attività molto variabile per ciò che riguarda il blocco della riassunzione della serotonina o della norepinefrina; nonostante ciò, la loro efficacia clinica sui pazienti depressi è all'incirca la stessa. Va notato, infine, che in alcuni pazienti l'inizio della malattia non si associa ad una diminuzione ma ad un *aumento* dei livelli di norepinefrina nel liquor e nel plasma, ed il trattamento riconduce questi livelli alla norma.

Stanno venendo alla luce, tuttavia, alcuni elementi che possono aiutare a risolvere queste discrepanze. Per esempio, è ormai assodato che i farmaci antidepressivi sono in grado di influenzare anche processi diversi da quelli della riassunzione e dell'accumulo della serotonina. Oltre al loro effetto rapido sulla riassunzione della serotonina, sia gli inibitori della monoamino-ossidasi che gli antidepressivi triciclici determinano un aumento ritardato, ma di lunga durata, della sensibilità dei recettori della serotonina. Al contrario, gli inibitori specifici della riassunzione. della serotonina determinano una ritardata diminuzione della sensibilità degli autorecettori inibitori 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B} presenti in molte cellule serotoninegiche, che mette capo ad un aumento della disponibilità della serotonina stessa. Entrambi questi effetti hanno come risultato un lento aumento dell'efficacia della trasmissione serotoninergica.

Tenuto conto di questi dati, cosa possiamo concludere a proposito dell'ipotesi aminergica? Sembra esistere un consenso generale sul fatto che l'ipotesi originaria secondo la quale una riduzione della liberazione di amine biogene determina depressione mentre il loro aumento determina crisi maniacali non sia più sostenibile. La relazione fra amine biogene e depressione non è probabilmente delle più semplici e se, come sembra probabile, una relazione esiste, essa è complicata da tre fattori.

In primo luogo, è molto probabile che la depressione non sia un'unica malattia, ma un gruppo di sindromi ciascuna delle quali riconosce una patogenesi diversa. Secondariamente, sembra che esista più di un sistema di trasmissione la cui alterazione può condurre alla comparsa di sintomi depressivi. Da ultimo, i diversi sistemi cerebrali di neurotrasmissione, come quello serotoninergico, dopaminergico e noradrenergico, non funzionano indipendentemente gli uni dagli altri ma interagiscono fra loro a diversi livelli. In particolare, la distribuzione del sistema serotoninergico si sovrappone ed interagisce con quella del sistema noradrenergico. Inoltre, i recettori delle diverse amine coesistono negli stessi neuroni e fra i diversi secondi messaggeri attivati da questi neurotrasmettitori si possono stabilire interazioni complesse. Per esempio, la somministrazione a lungo termine di sostanze antidepressive non è in grado di ridurre l'attività dei recettori β-adrenergici anche quando i sistemi serotoninergici sono stati del tutto eliminati sperimentalmente.

Le sostanze antidepressive agiscono inoltre anche sui sistemi colinergico e GABAergico. I neuroni colinergici eccitano le cellule noradrenergiche del locus coeruleus attraverso recettori muscarinici e gli agonisti colinergici possono indurre la comparsa di depressione. Infatti, i pazienti con storia pregressa di fatti depressivi tendono ad essere

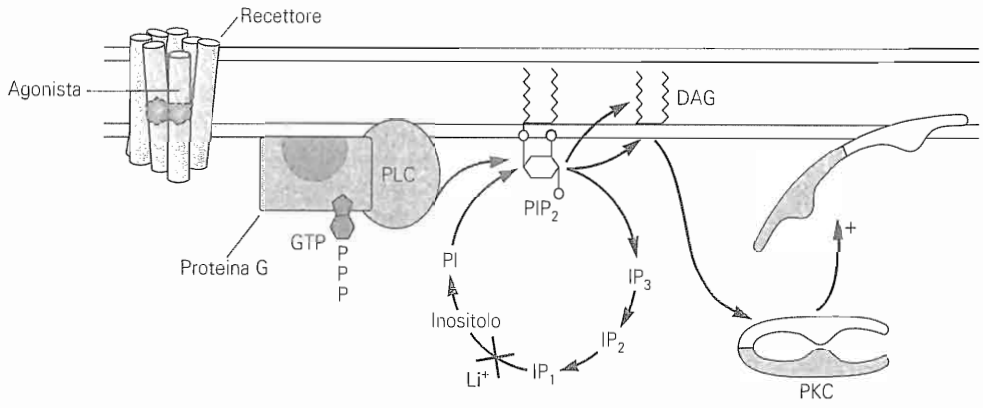


Figura 61.7 Il meccanismo d'azione del litio, che viene usato nel trattamento delle forme bipolari di depressione, non è del tutto noto. È stato dimostrato, tuttavia, che il litio agisce sul sistema di secondo messaggero dei fosfoinositidi. Molti recettori sinaptici interagiscono con una proteina G per mediare la conversione del fosfoinositoldifosfato (PIP_2), che è un componente lipidico delle membrane, in diacilglicerolo (DAG) e inositoltrifosfato (IP_3). IP_3 viene quindi scisso a inositol-fosfato (IP), che viene infine convertito a inositolo libero da parte dell'enzima inositol-1-fosfatasi. Il litio blocca questo enzima determinando un accumulo di IP_3 nel citoplasma. Il ruolo funzionale dell'IP_3 e della protein-chinasi C sono stati trattati nel Capitolo 13.

particolarmente sensibili agli agonisti colinergici anche nei periodi nei quali i sintomi di depressione sono assenti.

Poiché la maggior parte dei recettori adrenergici e serotoninergici agisce tramite vie di secondo messaggero, attivando o inibendo l'adenilil-ciclasi o stimolando il metabolismo dei fosfoinositidi, non può destare sorpresa il fatto che la ricerca si sia oggi orientata verso lo sviluppo di farmaci che agiscono direttamente su queste vie. Per esempio, i sali di litio, che sono molto efficaci nelle forme bipolari di depressione, bloccano l'inositol-1-fosfatasi, che degrada l'inositoltrifosfato ad inositolo; ciò determina un accumulo di inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3), che sappiamo essere attivo nella regolazione dei livelli intracellulari di Ca^{2+}. Si ritiene che l'inibizione di questo enzima riduca la capacità di risposta dei neuroni che hanno recettori per i neurotrasmettitori accoppiati alla via dell'IP_3 (Figura 61.7). Questo potrebbe essere il meccanismo d'azione con cui il litio esercita la propria azione terapeutica, forse smorzando i livelli troppo elevati di attività neuronale nelle fasi maniacali della malattia.

Nelle depressioni unipolari sono presenti anche disturbi di natura neuroendocrina

Come ha sottolineato per primo Edward Sachar, le forme depressive si associano spesso con segni clinici di sofferenza ipotalamica. La sofferenza ipotalamica meglio conosciuta che si accompagna alle forme depressive gravi è di tipo neuroendocrino e si riflette in una secrezione eccessiva dell'ormone adrenocorticotropico (ACTH) da parte dell'ipofisi, che determina, a sua volta, una eccessiva secrezione di cortisolo da parte della corteccia surrenale. L'ipersecrezione di ACTH è così notevole che, in alcuni pazienti, con la tomografia assiale computerizzata (TAC) è possibile osservare un ingrandimento della ghiandola surrenale.

Nei soggetti normali la secrezione di cortisolo segue un ritmo circadiano nel quale la secrezione ha un massimo alle 8 del mattino mentre è relativamente ridotta la sera e nelle prime ore della mattina. Questo ritmo circadiano appare seriamente disturbato in circa la metà dei pazienti depressi, che secernono quantità eccessive di cortisolo durante la giornata (Figura 61.8). Questa alterazione della secrezione di cortisolo nei depressi non dipende da condizioni di stress e non si osserva in altre forme psichiatriche. La secrezione di cortisolo ritorna alla norma dopo la guarigione clinica.

Philip Gold e collaboratori hanno osservato che l'aumento della secrezione di cortisolo dipende dall'ipersecrezione dell'ormone liberante la corticotropina (CTRH) da parte dell'ipotalamo. I livelli ematici di CTRH sono correlati positivamente con i sintomi di depressione. La liberazione di CTRH è stimolata dalla norepinefrina e dall'acetilcolina e determina la comparsa di stati ansiosi negli animali da esperimento. Sulla base di queste osservazioni Gold e collaboratori hanno suggerito che il CTRH e il sistema noradrenergico si rinforzino a vicenda.

L'ipersecrezione di cortisolo nei pazienti depressi talvolta resiste anche alla soppressione a feed-back esercitata da un potente corticosteriode sintetico come il desametazone, che agisce sopprimendo la secrezione di adrenocorticotropina. Il *test di soppressione al desametazone* è stato anche impiegato per la diagnosi di depressione in quanto in circa il 40% dei pazienti nei quali la diagnosi di depressione non lasciava ombra di dubbio l'ipersecrezione di cortisolo risultava resistente alla soppressione a feedback mediante desametazone. Questo test non è tuttavia specifico; infatti la soppressione mediante desametazone risulta anormale anche nei pazienti affetti da demenza, anoressia nervosa, bulimia e nei soggetti che stanno perdendo peso o nei quali è in corso un tentativo di disintossicazione alcolica.

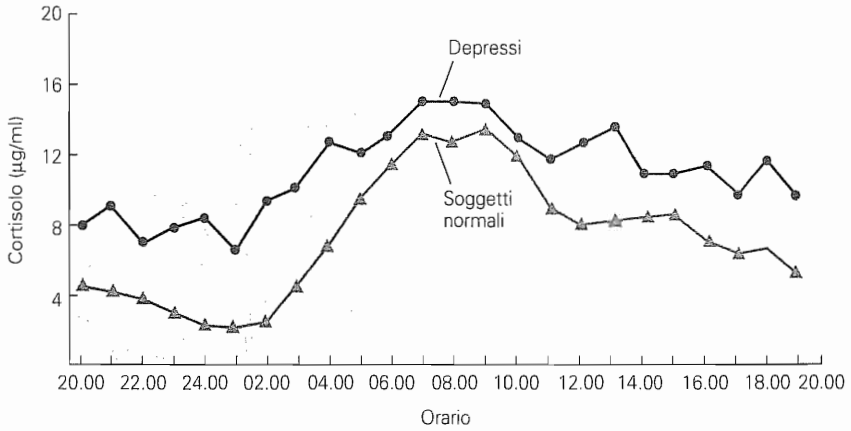


Figura 61.8 Molti pazienti depressi secernono quantità eccessive di ACTH e di cortisolo durante il giorno. Nei soggetti normali esiste un ritmo circadiano di secrezione, che ha un picco alle 8 del mattino (08.00) e diminuisce progressivamente dal mattino fino alla sera e raggiunge un minimo verso le 3 della notte (03.00). Nei pazienti depressi, al contrario, la concentrazione plasmatica del cortisolo resta elevata durante la maggior parte delle 24 ore giornaliere e presenta solo una piccola diminuzione alla sera (da 20.00 a 02.00). Il grafico illustra la concentrazione oraria media del cortisolo plasmatico, dosato nell'arco di 24 ore, di 7 pazienti affetti da depressione unipolare in confronto ai valori medi di 54 soggetti normali. Ogni punto rappresenta la concentrazione media di cortisolo osservata ogni 60 minuti.

Si conoscono almeno quattro tipi principali di stati ansiosi

Allo stesso modo con cui il dolore è la risposta normale a una grave perdita personale, così lo stato di ansia è la normale risposta a situazioni di minaccia. La percezione soggettiva di situazioni minacciose che possono dare origine a uno stato di ansia può essere attiva e diretta o soltanto indiretta, come nel caso dell'assenza di persone o cose che il soggetto considera come elementi di sicurezza e di tranquillità. Lo stato di ansietà è un fattore di adattamento alle contingenze; esso segnala la presenza di un pericolo potenziale e può essere utile per superare una situazione difficile e quindi per l'incolumità personale. Un'ansietà eccessiva, d'altra parte, è motivo di cattivo adattamento sia per la sua intensità eccessiva sia perché può venir provocato da eventi che non comportano la presenza di un pericolo reale. Di conseguenza, lo stato di ansia assume caratteri patologici quando è eccessivo e persistente o quando non serve per segnalare la presenza di un pericolo.

La principale caratteristica degli stati ansiosi è costituita da un esagerato senso di paura accompagnato da un corredo di manifestazioni soggettive ed obiettive. Le manifestazioni soggettive possono variare da un esagerato stato di all'erta all'invincibile paura di una prossima catastrofe e di morte imminente. Le manifestazioni obiettive comprendono tachicardia, palpitazioni, tremore, sudorazione, aumento della pressione sanguigna, secchezza delle fauci, senso di timore e di irrequietezza, esagerata risposta agli stimoli, desiderio di fuga e di isolamento. Depressione e stato ansioso possono spesso coesistere.

Gli stati ansiosi rappresentano le alterazioni psichiatriche più comuni e interessano il 10-30% di tutta la popolazione. Le turbe dell'ansia vengono suddivise in diversi tipi a seconda delle caratteristiche cliniche e della risposta agli agenti psicofarmacologici. Le principali forme cliniche dell'ansia comprendono gli attacchi di timor panico, gli stati di stress post-traumatico (PTSD), gli stati ansiosi generalizzati, le fobie sociali e gli stati ossessivi incontrollabili (OCD).

Gli attacchi di timor panico sono brevi episodi di terrore

Gli attacchi di timor panico sono brevi e spontanei episodi ricorrenti di terrore che intervengono senza che vi sia una causa chiaramente identificabile. In generale, questi attacchi sono brevi e durano da 15 a 30 minuti; occasionalmente, ma non raramente, possono durare anche un'ora. Una caratteristica essenziale di questi attacchi è che il loro esordio è *inatteso*. Essi non si verificano in situazioni capaci, anche normalmente, di evocare paura o quando i soggetti sono al centro dell'attenzione. Questi attacchi sono caratterizzati da un senso di catastrofe imminente che si accompagna ad una iperattività intensa del sistema nervoso autonomo (*crisi simpatica*). Il cuore palpita, il respiro è ansimante, sono presenti capogiri, tremori e agitazione delle mani e dei piedi, rossori o pallori, senso di oppressione al torace, paura di morire o di impazzire o di commettere atti inconsulti. Il respiro ansimante è uno dei sintomi caratteristici degli attacchi di timor panico mentre non si manifesta negli stati di terrore acuto che si osservano davanti a pericoli reali, come per esempio, in guerra; questo sintomo può pertanto rappresentare un falso allarme di soffocamento.

Se questi attacchi divengono ricorrenti la sindrome che ne consegue vien detta *sindrome di timor panico*. Gli attacchi si susseguono per un periodo che può durare da qualche mese a parecchi anni e possono recidivare anche più volte alla settimana. Gli attacchi di timor panico prendono inizio, in generale, durante l'adolescenza.

Un aspetto interessante di questa forma è che in alcuni pazienti che soffrono di questa sindrome, ma non nella maggior parte delle persone normali, gli attacchi possono venir provocati dall'infusione endovenosa di lattato di sodio o dall'inalazione di anidride carbonica. L'infusione di lattato di sodio è perciò un buon mezzo per studiare il meccanismo che sta alla base di questi attacchi in quanto è possibile programmarne esattamente l'insorgenza. Inoltre, la somministrazione protratta di farmaci antidepressivi, che sono efficaci nella terapia degli attacchi spontanei, impedisce anche l'insorgenza di quelli provocati dall'infusione di lattato. Analogamente, la yohimbina, che attiva i neuroni noradrenergici cerebrali (bloccando i recettori adrenergici α_2 che agiscono da autorecettori inibitori), fa comparire attacchi di timor panico nei pazienti già affetti da questa forma ma non nei soggetti normali, a dimostrazione del fatto che tali attacchi comportano l'esistenza di un'alterazione del sistema aminergico cerebrale.

Una elevata percentuale di soggetti che soffrono di attacchi di timor panico ha una predisposizione genetica. La metà di questi pazienti è anche depressa, e questa osservazione ha indotto a pensare che gli attacchi costituiscano la variante di una forma depressiva o un suo segno premonitore. Questa ipotesi è in buon accordo con l'osservazione che queste manifestazioni rispondono bene al trattamento con gli antidepressivi triciclici e con gli inibitori della monoamino-ossidasi. Ora che le nostre conoscenze sulla funzione del locus coeruleus si sono accresciute, questa osservazione deve destare minor sorpresa; sappiamo infatti che le cellule noradrenergiche di questo nucleo danno la massima risposta a stimoli in grado di risvegliare sensazioni intense di paura. In effetti, la terapia cognitiva di questi attacchi di panico comporta l'addestramento dei pazienti a non badare alle manifestazioni del sistema nervoso vegetativo.

Gli stress post-traumatici sono costituiti da tracce persistenti di ansia che insorgono in seguito ad episodi traumatici

Una interessante variante degli attacchi di timor panico è costituita da un disturbo che prende il nome di *stress post-traumatico*. Sappiamo oggi che questa forma è abbastanza comune mentre fino agli anni intorno al 1980 essa non era ben nota nella sua forma attuale. Gli stress post-traumatici si manifestano in soggetti che sono stati testimoni di qualche evento estremamente stressante, come fatti che hanno messo a rischio la loro vita o che hanno comportato sforzi fisici estremi. La forma si presenta con episodi ricorrenti di terrore, spesso innescati dal ricordo del fatto drammatico che è all'origine della malattia. Una delle caratteristiche che più colpiscono di questa sindrome è il fatto che il ricordo dell'esperienza traumatica pregressa può persistere fortissimo per decenni e può venir rievocato da moltissimi stimoli e agenti stressanti diversi. Si ritiene che questi stimoli determinino l'attivazione del sistema noradrenergico. Come vedremo nel Capitolo 63, le amine biogene rivestono notevole importanza per la modulazione di diversi processi della memoria.

Nei veterani della guerra del Vietnam che soffrono ancora adesso di stress post-traumatico sono presenti i segni di un'attivazione abnorme del sistema noradrenergico. Questi soggetti eliminano nelle urine notevoli quantità di norepinefrina che probabilmente deriva dagli elevati livelli di catecolamine circolanti. Quando sentono sparare un fucile o vengono esposti ad altri stimoli che rievocano l'atmosfera bellica, questi pazienti vanno incontro a fortissimi aumenti della pressione sanguigna e del ritmo cardiaco; se ad essi viene somministrata yohimbina, vanno incontro ad un attacco di timor panico. La rievocazione di eventi stressanti si accompagna a sintomi di eccitamento del sistema nervoso ortosimpatico (aumento della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca) e all'esacerbazione di una sequela di altri sintomi come pensieri paurosi, disorientamento emotivo e senso di prostrazione.

Tutte queste manifestazioni sono in buon accordo con l'idea che lo stress post-traumatico accentui il tono ortosimpatico cerebrale. Il propanololo e la clonidina, che riducono la trasmissione noradrenergica degli impulsi, migliorano notevolmente i sintomi dello stress post-traumatico. È interessante notare che una notevole percentuale (circa il 50%) dei pazienti di stress post-traumatico presenta anche attacchi di timor panico.

Gli stati ansiosi generalizzati sono caratterizzati da disturbi di lunga durata

La caratteristica principale degli stati ansiosi generalizzati è la comparsa di preoccupazioni eccessive o non giustificate, che non durano soltanto qualche minuto ma possono persistere per sei mesi o più. I sintomi sono: tensione motoria (tremori, scosse muscolari, dolori ai muscoli, continua agitazione), iperattività del sistema nervoso vegetativo (palpitazioni, tachicardia, sudorazione, mani fredde), aumento dello stato di vigilanza, sguardi circospetti (stare sulle spine, trasalire in maniera esagerata, difficoltà di concentrazione). Questi disturbi sono talvolta consecutivi a un episodio di depressione.

Le sostanze più efficaci per il trattamento dei disturbi generalizzati dell'ansia sono le benzodiazepine, come il clordiazepossido (Librium) e il suo derivato diazepam (Valium). L'effetto terapeutico delle benzodiazepine è dovuto all'esaltazione dell'attività del recettore $GABA_A$. Il GABA è il principale neurotrasmettitore inibitorio del sistema nervoso centrale (Capitolo 12). Il recettore $GABA_A$ agisce aprendo canali Cl^- e il conseguente ingresso di questi ioni determina l'iperpolarizzazione e l'inibizione delle cellule bersaglio. Le benzodiazepine aumentano l'affinità di questo recettore per il GABA, provocando in tal modo un ingresso di Cl^- attraverso canali specifici e

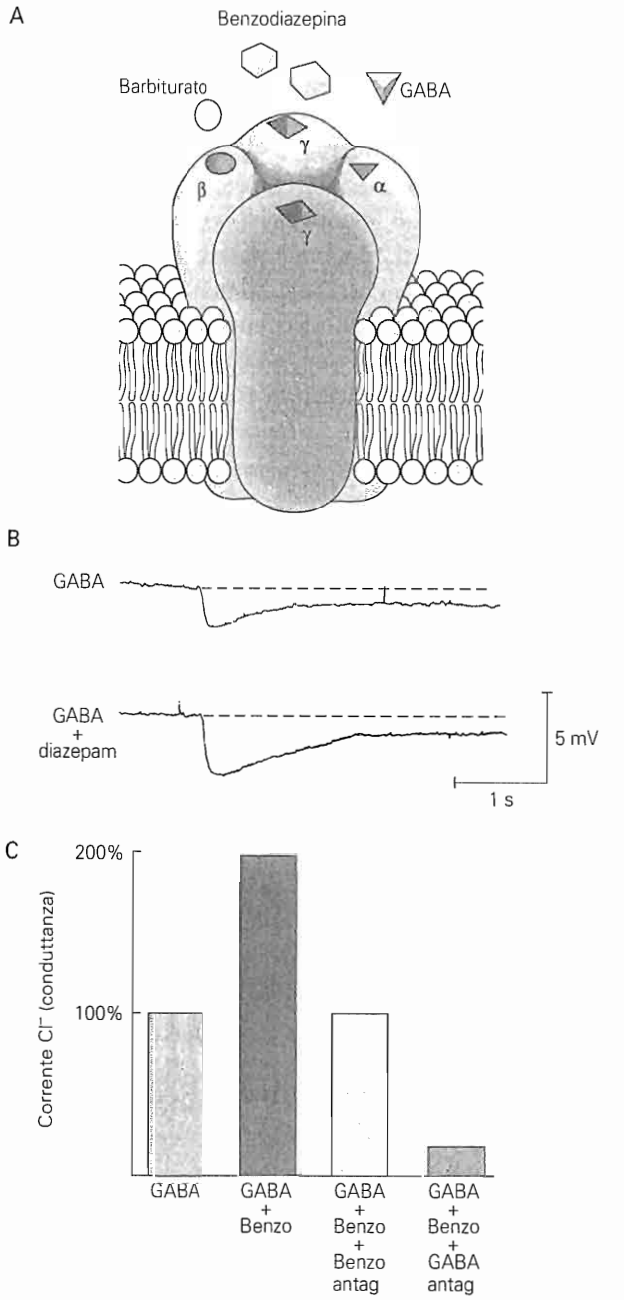


Figura 61.9 Le benzodiazepine agiscono sul canale del GABA.
A. Modello della struttura del canale Cl^- $GABA_A$. La proteina che costituisce il canale contiene almeno cinque tipi diversi di subunità, delle quali solo tre (α, β, γ) sono raffigurate nella figura. Le benzodiazepine si legano alla subunità γ, il GABA alla subunità α e i barbiturici alla subunità β. Tutte le subunità contribuiscono a formare il canale Cl^-. Quando il GABA si lega ai recettori $GABA_A$, il canale Cl^- si apre e il flusso dei Cl^- iperpolarizza la cellula.
B. Il diazepam è una benzodiazepina ed è un farmaco molto efficace nel trattamento degli stati ansiosi generalizzati. I tracciati permettono il confronto fra le risposte di un neurone spinale di Topo al GABA, che è il principale neurotrasmettitore inibitorio del sistema nervoso centrale, e al GABA in presenza di diazepam. Il diazepam aumenta l'affinità del recettore per il GABA ed aumenta pertanto la conduttanza Cl^- e la corrente iperpolarizzante.
C. Le benzodiazepine (Benzo) modulano i flussi di Cl^- attraverso il canale aumentando l'effetto del GABA, che promuove anch'esso l'ingresso dei Cl^- nella cellula nervosa. Di conseguenza, anche livelli basali di GABA divengono più efficaci nell'attivazione del canale. Gli antagonisti delle benzodiazepine impediscono l'incremento dell'effetto del GABA ma non riducono la conduttanza basale del Cl^-. Gli antagonisti del GABA bloccano l'apertura dei canali Cl^- anche in presenza delle benzodiazepine.

prolungando così l'inibizione sinaptica prodotta dal GABA (Figura 61.9).

Il recettore $GABA_A$ ha siti leganti specifici per il GABA, i barbiturici e le benzodiazepine (Capitolo 11). La proteina del recettore ha proprietà allosteriche: il legame con uno qualunque dei tre ligandi (GABA, benzodiazepine e barbiturato) influenza il legame con gli altri due e facilita l'azione del GABA. In particolare, il GABA si lega con maggiore affinità quando anche una benzodiazepina è legata al suo sito sul recettore. Ciò nonostante, i tre siti sono ben distinti l'uno dall'altro. L'analisi della struttura primaria del recettore per il GABA indica che esso comprende almeno tre subunità (α, β, γ); le benzodiazepine si legano alla subunità γ.

Gli effetti calmanti delle benzodiazepine trovano perciò la loro spiegazione nell'esaltazione di alcune proprietà inibitorie del GABA. Gli agonisti inversi delle benzodiazepine riducono invece di esaltare la trasmissione GABAergica e determinano la comparsa di stati ansiosi e una certa predisposizione ad episodi convulsivi. Infatti, questi agonisti inversi si legano al sito delle benzodiazepine sul recettore GABA e sono bloccati dagli antagonisti delle benzodiazepine stesse.

Queste osservazioni hanno suggerito la possibilità che esistano agonisti inversi endogeni che potrebbero essere all'origine degli stati ansiosi che si verificano naturalmente. Nel sistema limbico è stata rilevata la presenza di elevate concentrazioni di recettori per il GABA, in particolare nell'amigdala, che viene ritenuta un'area della massima importanza per il comportamento emozionale. In realtà, come per tutte le altre manifestazioni mentali, è assai improbabile che all'origine di questa malattia vi sia un solo neurotrasmettitore. Infatti molti pazienti affetti da stati ansiosi rispondono molto bene anche alla somministrazione degli inibitori specifici della riassunzione della serotonina e agli antidepressivi triciclici.

Nelle turbe ossessive incontrollabili il soggetto diviene preda di pensieri inopportuni che costituiscono una sorgente di ansia e di tendenze che il paziente non riesce a controllare

Le turbe ossessive incontrollabili costituiscono, in generale, sindromi croniche che hanno come caratteristica distintiva la comparsa di ossessioni e di pulsioni incontrollabili. Le *ossessioni* sono idee, pensieri, immagini o impulsi che assumono un carattere persistente e insopprimibile e che, in generale, ricadono in una di queste due categorie: dubbi o paure. I dubbi ossessivi possono pervadere ogni momento della giornata. I pazienti non sono sicuri di aver chiuso a chiave l'appartamento di casa, o di aver spento il riscaldamento o di essersi lavati bene le mani. Per quest'ultima preoccupazione, i pazienti possono lavarsi le mani tanto spesso da togliersi la pelle. Le persone affette da questa sindrome si prospettano timori ossessivi connessi a pericoli che non trovano riscontro nella realtà

o che sono comunque assai improbabili, come quelli di uccidere qualcuno guidando la macchina o accendendo la stufa. È interessante notare che queste paure vengono percepite dai pazienti come qualcosa di estraneo, non provocato da alcuno stimolo, che si introduce con prepotenza nel loro stato di coscienza. All'inizio della malattia, quando queste paure cominciano a diventare insistenti, i pazienti cercano di reprimerle o di ignorarle, in generale senza successo. Nel decorso successivo della malattia i pazienti non tentano neppure più di opporvisi.

Per alleviare lo stato d'ansia e diminuire l'oppressione provocata dai pensieri o dalle pulsioni ossessive, il paziente comincia spesso ad eseguire una serie di atti detti compulsivi. Al contrario delle ossessioni, che sono idee ripetitive, le *compulsioni* sono atti ripetitivi. Perché un comportamento possa venir definito come compulsivo esso deve venir replicato in maniera abnorme e la sua ripetizione non deve aver un reale rapporto con le condizioni ambientali esistenti. Gli atti compulsivi che si osservano più frequentemente sono: lavarsi le mani, elencare o controllare qualcosa, toccarsi e tirarsi i capelli.

Si ritiene oggi che i gravi sintomi delle turbe ossessive incontrollabili rappresentino la punta estrema di una serie continua di comportamenti che configurano un tipo di vita stereotipato che, in generale, prende inizio intorno ai 18-25 anni di età. I sintomi possono anche scomparire od alleviarsi transitoriamente ma la malattia raramente scompare del tutto. Nei soggetti portatori di sindromi ossessive incontrollabili sono spesso presenti anche altre malattie mentali, come la depressione, o altre forme di stati ansiosi (attacchi di timor panico, alterazioni alimentari) o fobie sociali.

Si pensa che le turbe ossessive incontrollabili possano venir riferite ad una alterazione dei nuclei della base. In realtà alcuni tipi di turbe ossessive incontrollabili sembrano aver relazione con la sindrome di Tourette, che è una forma di tic motorio ereditario cronico che prende origine dai nuclei della base. I pazienti affetti dalla sindrome di Tourette emettono ripetuti borbottii o rumori o ripetono talvolta espressioni oscene che non riescono a reprimere. Anche altre sindromi neurologiche che interessano i nuclei della base, come il parkinsonismo postencefalitico, la corea di Sydenham, la necrosi bilaterale del globus pallidus ed il morbo di Huntington, si accompagnano spesso a manifestazioni che sono caratteristiche delle turbe di tipo ossessivo incontrollabile.

Nelle turbe ossessive incontrollabili l'attività nervosa della testa del nucleo caudato e della via che congiunge il nucleo caudato alla corteccia prefrontale (orbitofrontale) e al giro del cingolo sembra essere esaltata. Il nucleo caudato invia proiezioni GABAergiche inibitorie al globus pallidus (che è uno dei due principali nuclei di uscita dello striato); il globus pallidus, a sua volta, invia proiezioni inibitorie al talamo, che proietta infine alla corteccia orbitofrontale. La presenza di diverse vie inibitorie disposte in serie, che vanno dal nucleo caudato al globus pallidus e di qui al talamo, suggerisce la possibilità che un'alterazione intervenuta lungo questo percorso possa determinare una disinibizione, capace si produrre uno stato di attività riverberante nel circuito stesso. Per esempio, un aumento dell'attività inibitoria del primo tronco di questa via potrebbe diminuire l'efficacia inibitoria esercitata dal secondo tronco nervoso sui neuroni bersaglio talamici e determinare pertanto una condizione di iperattività riverberante.

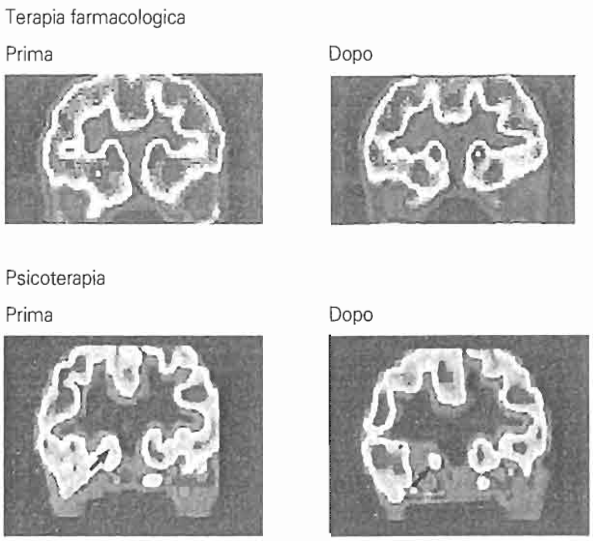


Figura 61.10 I pazienti affetti da turbe ossessive incontrollabili, in generale, presentano iperattività della testa del nucleo caudato. Tale iperattività può essere ridotta o con un trattamento farmacologico mediante inibitori specifici della riassunzione della serotonina (in alto) o con una terapia cognitiva psicoterapica (in basso).

Le turbe ossessive incontrollabili rispondono positivamente a due tipi di trattamento: (1) a terapie comportamentali specifiche basate sul condizionamento (Capitolo 62) e (2) agli inibitori specifici della riassunzione della serotonina. L'efficacia degli inibitori della riassunzione della serotonina solleva due problemi. La trasmissione degli impulsi nelle vie serotoninergiche centrali è alterata nelle turbe ossessive incontrollabili? E in tal caso, è la psicoterapia in grado di rimediare a tale alterazione? In realtà l'innervazione serotoninergica dello striato è piuttosto diffusa. Essa appare particolarmente sviluppata sulla superficie ventro-mediale della testa del nucleo caudato e nel nucleo accumbens, ovvero in regioni che ricevono afferenze dalla corteccia orbitofrontale e dal cingolo e che sappiamo essere interessate al comportamento emotivo. In alcuni casi, per ogni altro aspetto intrattabili, la lesione chirurgica dei tratti nervosi che mettono in rapporto la corteccia frontale ai nuclei sottocorticali è stata in grado di migliorare i sintomi di questa malattia. Quando il trattamento di queste sindromi con gli inibitori della riassunzione della serotonina o con terapie comportamentali ha successo, l'iperattività del nucleo caudato e della corteccia orbitofrontale diminuisce in modo significativo (Figura 61.10). Ciò tende a far pensare che sia la psicoterapia che la terapia farmacologica siano in grado di produrre gli stessi effetti biologici.

Una visione d'insieme

Alcune fra le più importanti forme depressive sono, con ogni probabilità, il risultato di anomalie, a base genetica, della trasmissione sinaptica nelle vie di almeno due dei più importanti sistemi di neurotrasmissione cerebrale: il sistema serotoninergico e quello noradrenergico. Anche se i meccanismi che determinano queste alterazioni della trasmissione sinaptica sono ancora in buona parte sconosciuti, i progressi in corso nello studio delle variazioni alleliche del genoma umano ci danno la speranza che potranno presto venir chiarite le basi molecolari delle turbe degli stati affettivi.

Esistono oggi modelli animali assai efficienti per lo studio degli stati ansiosi e le attuali conoscenze sulla funzione dell'amigdala e sui circuiti nervosi che controllano le manifestazioni della paura acquisite tramite l'esperienza fanno ben sperare che la patogenesi degli stati ansiosi potrà presto venir messa in luce. Analogamente alle principali forme di depressione ed alla schizofrenia, due tipi di forme ansiose, gli attacchi di timor panico e le alterazioni generalizzate dell'ansia, riflettono alterazioni della trasmissione sinaptica. Poiché gli attacchi di timor panico rispondono bene a talune sostanze antidepressive, essi potrebbero anche essere l'espressione di un'alterazione delle vie cerebrali che impiegano amine biogene come neurotrasmettitori. Al contrario, gli stati ansiosi generalizzati potrebbero interessare i recettori di tipo $GABA_A$ o, più probabilmente, esser dovuti ad una interazione anormale del sistema dei recettori $GABA_A$ con il sistema serotoninergico.

Con ogni probabilità, l'acquisizione più importante, a riguardo delle turbe ossessive incontrollabili è costituita dall'osservazione che la psicoterapia e il trattamento con gli inibitori specifici della riassunzione della serotonina sono entrambi efficaci nell'alleviarne i sintomi e si dovrebbe presumere quindi che siano in grado, del pari, di correggerne le alterazioni anatomiche.

Eric R. Kandel

LETTURE SCELTE

Barondes SH. 1993. *Molecules and Mental Illness.* New York: Scientific American Library.

Barondes SH. 1998. *Mood Genes: Hunting for the Origins of Mania and Depression.* New York: W.H. Freeman and Co.

Delgado PL, Charney DS, Price MD, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GB. 1990. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Arch Gen Psychiatry 47:411–419.

Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. 1988. Clinical and biochemical manifestations of depression: relation to the neurobiology of stress. N Engl J Med 319:348–353 and 413–420.

Goodwin DW, Guze SB. 1989. *Psychiatric Diagnosis,* 4th ed. New York: Oxford Univ. Press.

Goodwin FK, Jamison KR. 1990. *Manic-Depressive Illness.* New York: Oxford Univ. Press.

Janowsky A, Sulser F. 1987. Alpha and beta adrenoreceptor in brain. In: HY Meltzer (ed). *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress,* pp. 249–256. New York: Raven.

Klerman GL. 1983. The scope of depression. In: J Angst (ed). *The Origins of Depression: Current Concepts and Approaches,* pp. 5–25. Dahlem Konferenzen. Heidelberg: Springer.

Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR, Martin KM, Phelps ME. 1996. Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorders. Arch Gen Psychiatry 53:109–113.

Triveldi MH. 1996. Functional neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry 57(Suppl 8):26–35.

BIBLIOGRAFIA

Andén N-E, Dahlström A, Fuxe K, Larsson K, Olson L, Ungerstedt U. 1966. Ascending monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon. Acta Physiol Scand 67:313–326.

Arango V, Ernsbverger P, Marzuk PM, Chen JS, Fierney H, Stanley M, Reiss DJ, Mann J. 1990. Autoradiographic demonstration of increased serotonin $5HT_2$ and β-adrenergic receptor binding in the brain of suicide victims. Arch Gen Psychiatry 47:1038–1047.

Åsberg M, Träskman L, Thorén P. 1976. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid: a biochemical suicide predictor? Arch Gen Psychiatry 33:1193–1197.

Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS, Dolan RJ. 1992. The anatomy of melancholia: focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. Psychol Med 22(3):607–615.

Blier D, deMontigny C. 1994. Current advances in the treatment of depression. Trends Pharmacol Sci 15:220–226.

Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, Haskett RF, James NMcI, Kronfol Z, Lohr N, Steiner M, de Vigne JP, Young E. 1981. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Arch Gen Psychiatry 38:15–22.

Charney DS, Woods SW, Goodman WK, Heninger GR. 1987. Neurobiological mechanisms of panic anxiety: biochemical and behavioral correlates of yohimbine induced attacks. Am J Psychiatry 144:1030–1037.

Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. 1996. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology,* 7th ed. New York: Oxford Univ. Press.

Davis JM, Maas JW (eds). 1983. *The Affective Disorders.* Washington, DC: American Psychiatric Press.

Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. 1997. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. Nature 386:824–827.

Everett GM, Toman JEP. 1959. Mode of action of Rauwolfia alkaloids and motor activity. In: JH Masserman (ed). *Biological Psychiatry,* pp. 75–81. New York: Grune & Stratton.

Freud S. [1917] 1959. Mourning and melancholia. In: *The Collected Papers,* Vol. 4, pp. 152–170. New York: Basic Books.

Heimer L. 1995. *The Human Brain and Spinal Cord,* 2nd ed. New York, Berlin: Springer-Verlag.

Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, Saxena PR, Humphrey PPA. 1994. Inter-

national union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). Pharmacol Rev 46:157–203.

Kety SS. 1979. Disorders of the human brain. Sci Am 241(3):202–214.

Kety SS, Rosenthal D, Wender PH, Schulsinger F, Jacobsen B. 1975. Mental illness in the biological and adoptive families of adopted individuals who have become schizophrenic: a preliminary report based on psychiatric interviews. In: RR Fieve, D Rosenthal, H Brill (eds). *Genetic Research in Psychiatry*, pp. 147–165. Baltimore: Johns Hopkins Univ. Press.

Klein DF. 1974. Endogenomorphic depression: a conceptual and terminological revision. Arch Gen Psychiatry 31:447–454.

Klein DF. 1993. False suffocation alarm. Spontaneous panics, and related conditions: an integrative hypothesis. Arch Gen Psychiatry 50:306–317.

Kraepelin E. 1919. *Dementia praecox and paraphrenia*. Tr by RM Barclay from the 8th German ed. Edinburgh: Livingstone.

Nemeroff CB, Krishnan RR, Reed D, Leder R, Beam C, Dunnick R. 1992. Adrenal gland enlargement in major depression. Arch Gen Psychiatry 49:384–387.

Pletscher A, Shore PA, Brodie BB. 1956. Serotonin as a mediator of reserpine action in brain. J Pharmacol Exp Ther 116:84–89.

Sachar EJ, Asnis G, Halbreich U, Nathan RS, Halpern F. 1980. Recent studies in the neuroendocrinology of major depressive disorders. Psychiatr Clin North Am 3:313–326.

Schou M, Juel-Nielsen N, Strömgren E, Voldby H. 1954. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. J Neurol Neurosurg Psychiatry 17:250–260.

Styron W. 1990. *Darkness Visible: A Memoir of Madness*. New York: Random House.

Tallman JF, Gallagher DW. 1985. The GABA-ergic system: a locus of benzodiazepine action. Annu Rev Neurosci 8:21–44.

Van Praag HM. 1982. Neurotransmitters and CNS disease. Lancet 2:1259–1264.

62 Apprendimento e memoria

- **La memoria viene definita esplicita o implicita a seconda del modo con cui vengono conservate e richiamate le informazioni**
  - La distinzione della memoria esplicita da quella implicita è nata dallo studio delle lesioni delle aree associative limbiche del lobo temporale
  - Le ricerche sugli animali da esperimento sono di grande utilità per lo studio della memoria
  - La lesione di zone specifiche dell'ippocampo è sufficiente per menomare la conservazione della memoria esplicita
- **La memoria esplicita viene conservata in aree associative diverse**
  - Le nozioni semantiche (relative alle cognizioni comuni) vengono conservate in maniera diffusa nel neocortex
  - Le nozioni episodiche (autobiografiche) relative ai tempi ed ai luoghi sembrano interessare in particolar modo la corteccia prefrontale
  - Le nozioni esplicite comportano almeno quattro processi diversi
  - La memoria operativa è una memoria a breve termine necessaria per registrare e ricordare le nozioni della memoria esplicita
- **La memoria implicita è custodita nei circuiti percettivi, motori e limbici**
  - La memoria implicita può essere non associativa o associativa
  - Il condizionamento classico comporta l'associazione di due stimoli
  - Il condizionamento operante comporta l'associazione di un particolare comportamento con un evento di rinforzo
  - L'apprendimento associativo non è casuale ma è condizionato dalla struttura biologica di ciascun organismo
  - Alcune forme di apprendimento implicito comportano l'intervento del cervelletto e dell'amigdala
- **L'apprendimento di alcuni comportamenti richiede sia la memoria esplicita che quella implicita**
- **Sia la memoria esplicita che quella implicita sono conservate in stadi successivi**
- **Una visione d'insieme**

Il comportamento dipende dall'interazione di fattori genetici e di fattori ambientali. Nei capitoli precedenti abbiamo preso in esame il modo con cui i geni influenzano il comportamento. Analizzeremo ora il modo con cui l'ambiente influenza il comportamento. Nella specie umana i meccanismi più importanti con cui l'ambiente influisce sul comportamento sono l'apprendimento e la memoria. L'apprendimento è il processo mediante il quale noi acquisiamo la conoscenza del mondo che ci circonda, mentre la memoria è il processo mediante il quale le nostre conoscenze vengono codificate, conservate e infine utilizzate.

Molti comportamenti importanti sono acquisiti. In verità, noi siamo quel che siamo soprattutto per via di ciò che sappiamo e di quanto ricordiamo. Noi apprendiamo le capacità manuali che ci consentono di dominare l'ambiente in cui viviamo, impariamo il linguaggio che ci permette di comunicare agli altri ciò che sappiamo e di trasmettere in tal modo aspetti culturali che possono venir conservati per generazioni. Ma non tutto ciò che apprendiamo ha conseguenze benefiche. L'apprendimento può anche sfociare in comportamenti alterati che, in casi estremi, possono ingenerare alterazioni psicologiche. Lo studio dell'apprendimento è perciò cruciale per capire sia i comportamenti normali che quelli patologici perché ciò che si è appreso si può anche disimparare. Quando una pratica psicoterapica ha successo nella cura di disturbi comportamentali, spesso ciò accade perché essa arriva a creare un ambiente nel quale gli individui imparano a cambiare le proprie abitudini comportamentali.

Come abbiamo cercato di sottolineare lungo tutto questo libro, le neuroscienze e la psicologia cognitiva hanno trovato un terreno comune d'intesa e noi siamo oggi in grado di approfittare delle superiori capacità esplicative dei fenomeni nervosi che la convergenza di queste due discipline, prima separate, riescono ad esplicare. I risultati della convergenza delle neuroscienze e della psicologia cognitiva sono particolarmente evidenti nello studio dell'apprendimento e della memoria.

Parecchi sono i problemi che devono essere affrontati nello studio dell'apprendimento e della memoria. Quali sono, anzitutto, le forme principali di apprendimento? Quali le informazioni relative all'ambiente esterno che si apprendono più facilmente? E ancora, i diversi tipi di apprendimento ingenerano tipi diversi di processi mnemonici? E in che modo le tracce mnemoniche vengono conservate e ricuperate?

In questo capitolo passeremo in rassegna i principali fondamenti biologici dell'apprendimento e della memoria emersi dalle ricerche cliniche, cognitive e psicologiche. Nel prossimo capitolo esamineremo i processi dell'apprendimento e della memoria sotto il profilo cellulare e molecolare.

La memoria viene definita esplicita o implicita a seconda del modo con cui vengono conservate e richiamate le informazioni

La scoperta di Pierre Broca che una lesione della parte posteriore del lobo frontale sinistro (area di Broca) determina la comparsa di un deficit specifico del linguaggio (Capitolo 1) risale al 1861. Negli anni immediatamente successivi divenne chiaro che anche altre funzioni mentali, come la percezione e il movimento volontario, possono essere poste in relazione con l'attività di particolari circuiti cerebrali. I successi ottenuti dai tentativi di localizzare le funzioni cerebrali in aree specifiche del sistema nervoso centrale hanno posto all'ordine del giorno il problema se anche per ciò che riguarda la memoria sia possibile individuare sistemi neurali particolari e, nel caso affermativo, se essi siano localizzati in una singola regione o siano distribuiti in tutta la massa cerebrale.

Al contrario del pensiero prevalente sulla localizzazione dei circuiti nervosi relativi ad altre funzioni cognitive, la maggior parte degli studiosi dell'apprendimento nutrivano dubbi sulla possibilità che le funzioni mnemoniche potessero venir localizzate. In realtà, fino alla metà del ventesimo secolo molti psicologi non ritenevano che la memoria potesse venir considerata una funzione indipendente dalla percezione, dal linguaggio o dal movimento. La principale ragione di questo dubbio risiede nel fatto che la conservazione delle tracce mnemoniche interessa molte regioni cerebrali. Sappiamo ora, tuttavia, che non tutte regioni rivestono la medesima importanza. Esistono tipi di conservazione della memoria che sono fondamentalmente diversi, e alcune regioni cerebrali sono più importanti per certi tipi di memoria che non per altri.

Il primo che riuscì a ottenere la prova che i processi mnemonici fossero localizzati in regioni cerebrali specifiche fu il neurochirurgo Wilder Penfield. Penfield era uno studente di Charles Sherrington, il grande neurofisiologo inglese degli inizi del '900, che riuscì a mappare la rappresentazione motoria di scimmie sotto anestesia, esplorando sistematicamente la corteccia cerebrale con elettrodi stimolanti e registrando l'attività che compariva nei nervi motori. Intorno al 1940 Penfield aveva cominciato ad applicare simili metodi di stimolazione elettrica per mappare le funzioni motorie, sensitive e del linguaggio nel corso di operazioni chirurgiche eseguite su pazienti per il trattamento di forme focali di epilessia. Poiché il cervello è privo di recettori del dolore, la chirurgia cerebrale risulta indolore e può venir eseguita in anestesia locale su pazienti del tutto svegli. I soggetti sottoposti ad interventi chirurgici sono perciò in grado di descrivere ciò che sentono in risposta a stimoli elettrici applicati su diverse aree cerebrali. Quando ebbe notizia di questi esperimenti, Sherrington, che aveva sempre lavorato sulla Scimmia e sul Gatto, disse a Penfield: "Come sarebbe bello, durante un esperimento, porre delle domande a una delle mie scimmie ed ottenerne risposta!"

Penfield esplorò la superficie corticale di più di mille pazienti. In alcune rare occasioni egli osservò che la stimolazione elettrica del lobo temporale produceva ciò che egli chiamò una *risposta di esperienze*, che consisteva nel ricordo coerente di un'esperienza vissuta. Queste osservazioni erano oltremodo stimolanti, ma non riuscirono a convincere la comunità scientifica che il lobo temporale potesse essere una sede particolarmente critica per i processi della memoria, in quanto tutti questi pazienti erano portatori di focolai epilettici nel lobo temporale e le sedi più efficaci per evocare risposte di esperienze erano situate in prossimità di questi focolai. Le risposte dei pazienti avrebbero perciò potuto essere il prodotto di un'attività epilettica localizzata. Inoltre, questi tipi di risposte si ottenevano soltanto nell'8% di tutte le stimolazioni effettuate nel lobo temporale. Prove assai più convincenti che i lobi temporali hanno grande importanza per la memoria sono state fornite, intorno al 1950, dallo studio di pazienti che avevano subito l'asportazione bilaterale dell'ippocampo e delle zone circonvicine del lobo temporale per il trattamento dell'epilessia.

Il primo caso, e quello meglio seguito, degli effetti provocati sulla memoria dall'asportazione bilaterale di una parte del lobo temporale è stato quello del paziente H.M. studiato da Brenda Milner, che è stata collega di Penfield, e dal neurochirurgo William Scoville. H.M. era allora un uomo di 27 anni e aveva sofferto per più di 10 anni di attacchi epilettici bilaterali del lobo temporale, resistenti ad ogni trattamento, che erano l'esito di una lesione cerebrale sofferta a 9 anni, quando era stato investito da una bicicletta. Da adulto, H.M. non era in grado né di lavorare né di condurre una vita normale. Nel corso di un intervento chirurgico gli furono asportati bilateralmente la formazione dell'ippocampo, l'amigdala e parti delle aree associative multimodali del lobo temporale (Figura 62.1).

Dopo l'intervento, gli attacchi epilettici di H.M. poterono venir controllati molto più efficacemente, ma l'asportazione della parte mediale dei lobi temporali determinò la comparsa di un gravissimo deficit di memoria. Questo deficit (*amnesia*) era del tutto particolare. La memoria a breve termine di H.M., nell'ordine dei secondi o di qualche minuto, era normale. Egli conservava, inoltre, una buona memoria a lungo termine degli eventi accadu-

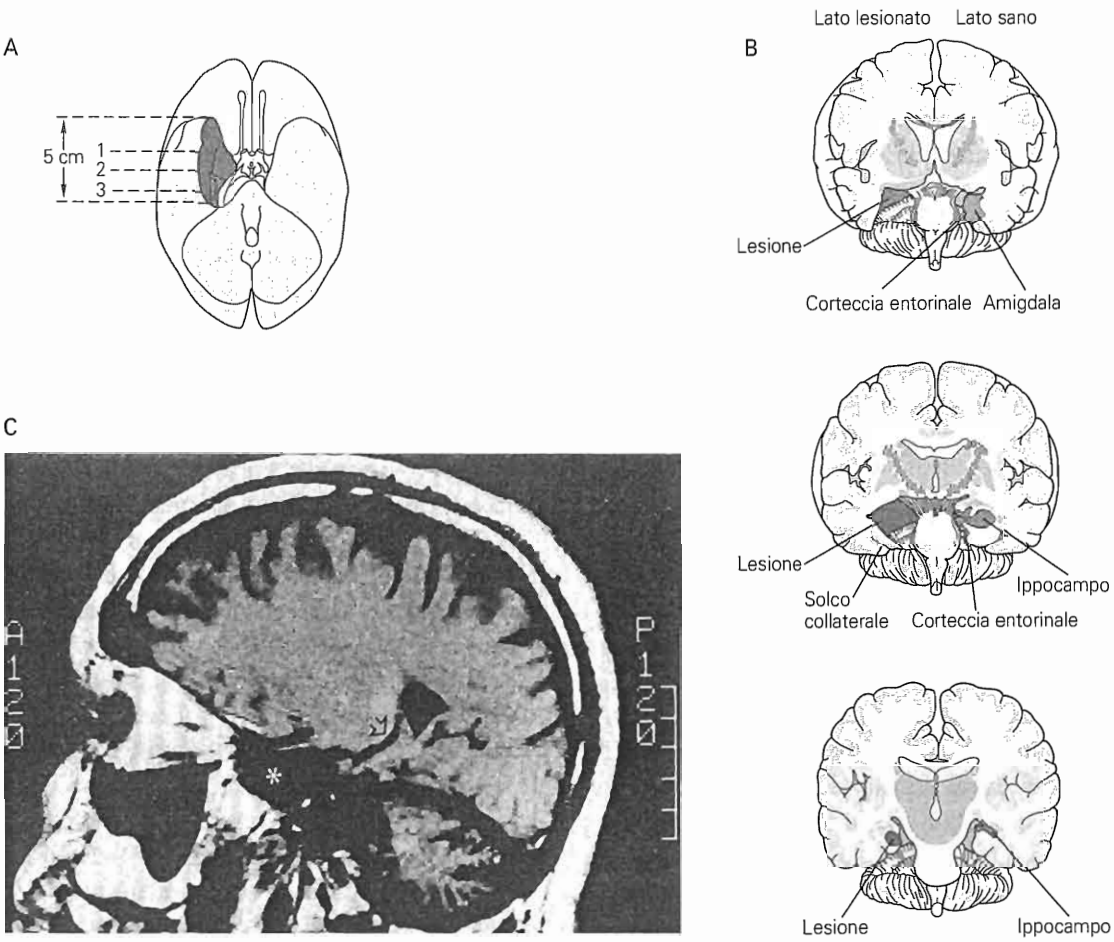


Figura 62.1 Lobo temporale mediale e conservazione delle tracce mnemoniche.

A. Estensione longitudinale della lesione del lobo ternporale del paziente H.M., in una veduta ventrale dell'encefalo.

B. Sezioni trasversali che mostrano l'estensione dell'ablazione chirurgica delle aree cerebrali eseguita sul paziente H.M. L'operazione è consistita in una ablazione bilaterale eseguita in un solo tempo. Nel disegno, il lato destro è stato rappresentato intatto per mettere in evidenza, per confronto, le strutture asportate (Modificata, da Milner, 1966.)

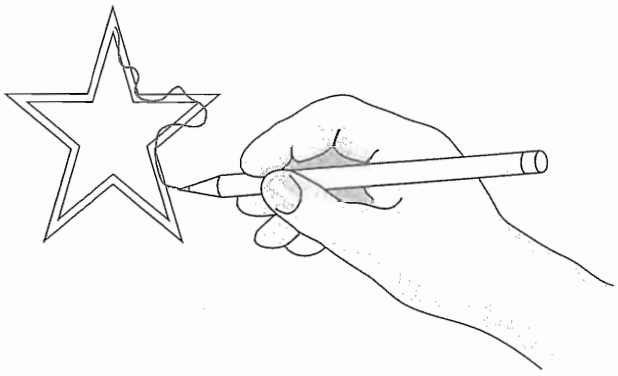
C. Scansione di risonanza magnetica (RMI) di una sezione parasagittale dell'emisfero sinistro del cervello di H.M. La scala di calibrazione rappresentata sul lato sinistro della figura presenta incrementi di 1 cm. La parte del lobo temporale anteriore asportata è indicata con un asterisco. La parte restante della porzione intraventricolare della formazione dell'ippocampo è indicata con una freccia chiara. Bilateralmente si possono osservare approssimativamente 2 cm della formazione dell'ippocampo preservata. Si noti anche una apprezzabile degenerazione cerebellare testimoniata dall'allargamento degli spazi interfoliari. (Da Corkin e collaboratori, 1997.)

ti prima dell'operazione. Ricordava il suo nome e il lavoro che faceva, aveva nitidi ricordi della sua fanciullezza, anche se manifestava un certo grado di amnesia retrograda per le nozioni acquisite negli anni appena precedenti all'intervento. H.M. aveva anche conservato una normale padronanza del linguaggio, compreso un vocabolario abbastanza ricco, e il suo Q.I. non era cambiato conservando la qualifica medio-alta di normale-brillante.

Ciò che ora mancava a H.M., e gli mancava totalmente, era la capacità di trasferire nuove tracce mnemoniche dalla memoria a breve termine a quella a lungo termine. Egli non era in grado di ricordare per più di un minuto informazioni relative a persone, luoghi o oggetti. Richiesto di ricordare un numero come 8414317, H.M. era in grado di ripeterlo subito per diversi minuti, per via della sua buona memoria a breve termine; se, tuttavia, veniva distratto, anche brevemente, non se lo ricordava più. Così, H.M. non riconosceva le persone che aveva conosciuto dopo l'intervento chirurgico, anche se continuava ad incontrarle. Per esempio, egli ebbe occasione di incontrare la Milner per diversi anni, almeno una volta al mese, eppure tutte le volte che la vedeva agiva come se l'avesse vista per la prima volta. H.M. incontrava anche notevoli difficoltà con il senso di orientamento spaziale. Gli fu necessario più di un anno per riuscire ad orizzontarsi nei pressi della nuova casa dove era andato ad abitare. Il caso di H.M. non è unico. Tutti i pazienti portatori di estese lesioni bilaterali delle aree limbiche associative del lobo temporale medio, sia per interventi chirurgici che per malattia, presentano simili deficit di memoria.

La distinzione della memoria esplicita da quella implicita è nata dallo studio delle lesioni delle aree associative limbiche del lobo temporale

La Milner pensava, inizialmente, che il deficit di memoria che insorge dopo lesione bilaterale del lobo temporale



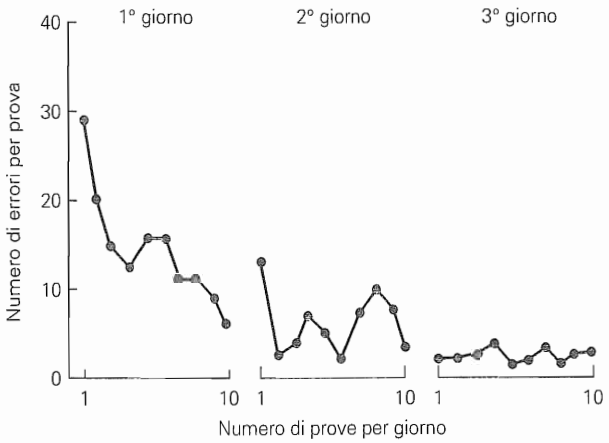


Figura 62.2 Il paziente H.M. era in grado di migliorare sostanzialmente le sue prestazioni in ogni compito che comportava l'apprendimento di abilità manuali. Gli venne insegnato a tracciare una linea nel doppio contorno che circondava il disegno di una stella, guardando la propria mano in uno specchio. Le sue prestazioni migliorarono ad ogni successiva prova anche se egli non si ricordava affatto di avere già eseguito il compito in precedenza. I grafici rappresentano il numero degli errori fatti in ogni prova durante il disegno della stella. (Da Blakemore, 1977.)

medio interessasse in ugual misura tutte le forme di memoria, ma la realtà si rivelò presto diversa. Anche se i pazienti portatori di lesioni del lobo temporale medio presentano gravissimi deficit di memoria, essi sono in grado di apprendere certi tipi di compiti e di conservarne memoria altrettanto a lungo dei soggetti normali. Quale fosse la componente della memoria che viene risparmiata fu subito chiaro quando la Milner si accorse che H.M. era in grado di imparare nuovi compiti di abilità motoria a velocità normale. Per esempio, egli imparò a disegnare i contorni di una stella guardando la propria mano e la stella riflessi da uno specchio (Figura 62.2). Come tutti i soggetti normali, all'inizio H.M. faceva parecchi errori, ma dopo qualche giorno di allenamento le sua prestazioni divennero prive di errori ed indistinguibili da quelle dei soggetti normali.

I successivi lavori di Larry Squire e di altri hanno poi messo in luce che le capacità mnemoniche di H.M. e di altri pazienti portatori di lesioni bilaterali del lobo temporale medio non si limitano a capacità motorie. Questi pazienti dispongono invece di diverse forme semplici di apprendimento riflessivo, ivi comprese l'abitudine, la sensibilizzazione, il condizionamento classico e operante, di cui parleremo in seguito in questo capitolo. Essi sono anche in grado di migliorare le proprie prestazioni nell'esecuzione di certi compiti percettivi. Per esempio, questi soggetti forniscono buone prestazioni in certe forme di memoria che vengon dette *innescate*, nelle quali il ricordo di una parola o di un oggetto viene migliorato dal fatto che quella parola o quell'oggetto sia stato loro mostrato in precedenza. Così, per esempio, se si presentano ad un soggetto amnesico le prime lettere di una serie di parole già mostrate in precedenza, egli sceglie un numero di parole già viste non diverso da quello scelto da un soggetto normale anche se, in realtà, *non* ha la consapevolezza di aver già visto quelle parole (Figura 62.3).

Le capacità mnemoniche che appaiono conservate nei pazienti di lesioni bilaterali del lobo temporale medio riguardano, in generale, compiti appresi che hanno due caratteristiche in comune. In primo luogo, questi compiti comportano l'esecuzione di riflessi e non di una riflessio-

ASSENTE	ASS_____
ENTRATA	ENT_____
PULEDRA	PUL_____
DISCUTERE	DIS_____
FORMAGGIO	FOR_____
ELEMENTO	ELE_____

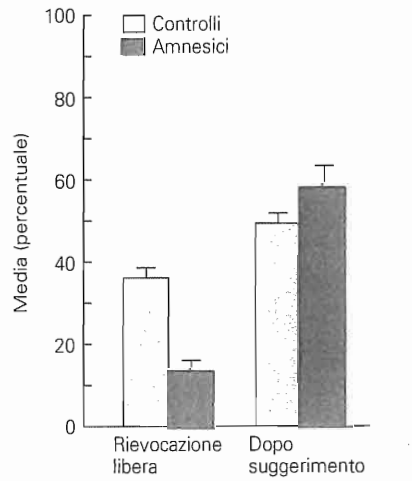


Figura 62.3 In uno studio di memoria per le parole, sono state confrontate le prestazioni di un gruppo di pazienti amnesici e di controlli in due condizioni diverse. Nel primo test ai pazienti veniva presentata una lista di parole comuni e si chiedeva loro di ricordare le parole stesse (rievocazione libera). In questa condizione i soggetti amnesici ottenevano scarsi risultati. Tuttavia, quando ai soggetti venivano presentate le prime tre lettere di una parola e veniva loro detto di ricordare la prima parola che veniva in mente (completamento di parole), le prestazioni dei pazienti amnesici erano altrettanto buone di quelle dei soggetti normali. La frequenza casuale dei successi nel test di completamento delle parole era del 9%. (Da Squire, 1987.)

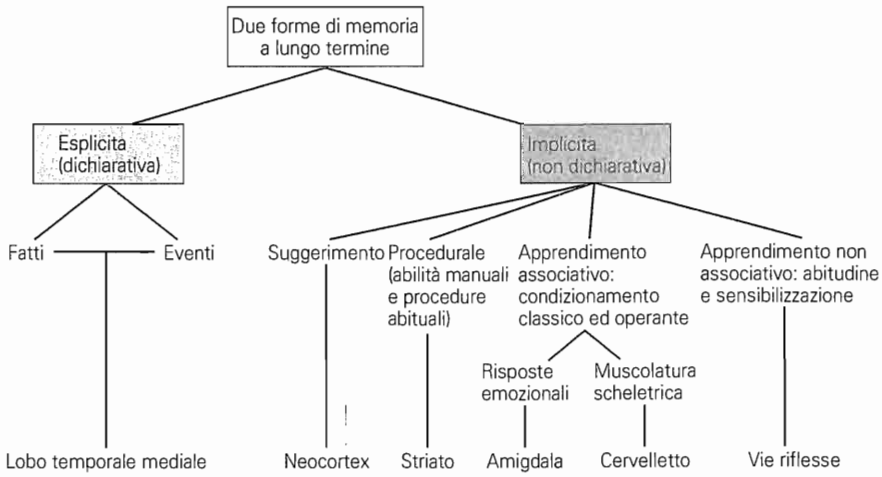


Figura 62.4 Le diverse forme di memoria possono venir classificate o come memoria esplicita (dichiarativa) o implicita (non dichiarativa).

ne e riguardano abitudini e capacità percettive o motorie. In secondo luogo, essi non richiedono consapevolezza o processi cognitivi complessi come il confronto e la valutazione. Il paziente deve soltanto rispondere a uno stimolo o a un suggerimento e non è necessario che cerchi di ricordare alcunché. Così, davanti a un problema meccanico molto complesso il paziente può essere capace di impararlo altrettanto velocemente di un soggetto normale, ma non sarà poi in grado di ricordare in modo conscio di avervi avuto a che fare in precedenza. Se si chiede al paziente come mai l'esecuzione di un compito sia tanto migliorata dopo diversi giorni di pratica, rispetto al primo giorno, il paziente può rispondere: "Ma cosa sta dicendo? Io non ho mai eseguito questo compito prima d'ora".

Sebbene i due tipi di memoria che riguardano rispettivamente le capacità pratiche e le conoscenze siano state descritte in maniera particolareggiata nei pazienti di amnesia del lobo temporale, esistono anche altri tipi di amnesia. Gli psicologi cognitivi erano riusciti a mettere in evidenza questi due tipi di memoria, già in precedenza, nei soggetti normali. Essi avevano chiamato *memoria implicita* (o anche *memoria non dichiarativa*) una memoria che riguarda le modalità di esecuzione di qualche atto e che viene richiamata alla mente in modo inconscio. La memoria implicita è, in generale, connessa con l'addestramento all'esecuzione di compiti, motori o percettivi, di tipo riflesso. La conoscenza di fatti relativi a persone a luoghi o cose ed il loro significato viene indicata come *memoria esplicita* (o *memoria dichiarativa*). Queste memorie vengono richiamate alla mente con sforzi deliberati e coscienti (Figura 62.4). La memoria esplicita è molto duttile e richiede la capacità di associare insieme numerosi e diversi elementi informativi. La memoria implicita, al contrario, è assai più rigida ed è strettamente connessa alle condizioni originali nelle quali ha avuto luogo l'apprendimento.

Lo psicologo Endel Tulvig ha proposto per primo l'idea che la memoria esplicita possa venir ulteriormente suddivisa in una memoria *episodica* (che riguarda eventi ed esperienze personali) e una memoria *semantica* (che riguarda la conoscenza di fatti e nozioni). Usiamo la memoria episodica quando ci ricordiamo di aver visto ieri i primi fiori di primavera sbocciati o di aver ascoltato la sonata *Al chiaro di luna* di Beethoven parecchi mesi fa. Usiamo invece la memoria semantica per apprendere e ricordare le nozioni che abbiamo imparato a scuola o dai libri. Tutte le memorie esplicite, tuttavia, devono poter venire espresse con affermazioni dichiarative di poche parole come: "L'estate scorsa sono andato a trovare mia nonna in campagna" (nozione episodica) o "Il piombo è più pesante dell'acqua" (nozione semantica).

Le ricerche sugli animali da esperimento sono di grande utilità per lo studio della memoria

La lesione chirurgica praticata su H.M. si estendeva a diverse regioni cerebrali, compreso il polo temporale, la corteccia temporale ventrale e mediale, l'amigdala, la formazione dell'ippocampo (che comprende l'ippocampo propriamente detto, il subiculum e il giro dentato) nonché le cortecce entorinale, peririnale e paraippocampica circostanti. Poiché lesioni limitate ad una sola di queste regioni del lobo temporale sono rare nell'Uomo, si è fatto ricorso ad una serie di ricerche sperimentali praticando, nella Scimmia, lesioni limitate a singole regioni del lobo temporale nel tentativo di stabilire il contributo delle sue singole parti alla costituzione delle tracce mnemoniche.

Mortimer Mishkin e Squire praticarono, sulla Scimmia, lesioni praticamente identiche a quelle di H.M. e osservarono un'alterazione della memoria esplicita, relativa a luoghi ed oggetti, del tutto simile a quella di H.M. Lesioni limitate alla sola amigdala non avevano effetto sulla memoria esplicita. In realtà, è noto che l'amigdala conserva alcuni elementi mnemonici relativi a fatti emotivi (Capitolo 50) ma non informazioni che riguardano nozioni e cognizioni. Al contrario, un danno selettivo dell'ippocampo o delle aree associative polimodali con le quali esso è in connessione (cortecce peririnale e paraippocampica) determina evidenti difetti della memoria esplicita.

Di conseguenza, gli studi sull'Uomo e le ricerche eseguite sugli animali da esperimento suggeriscono che le

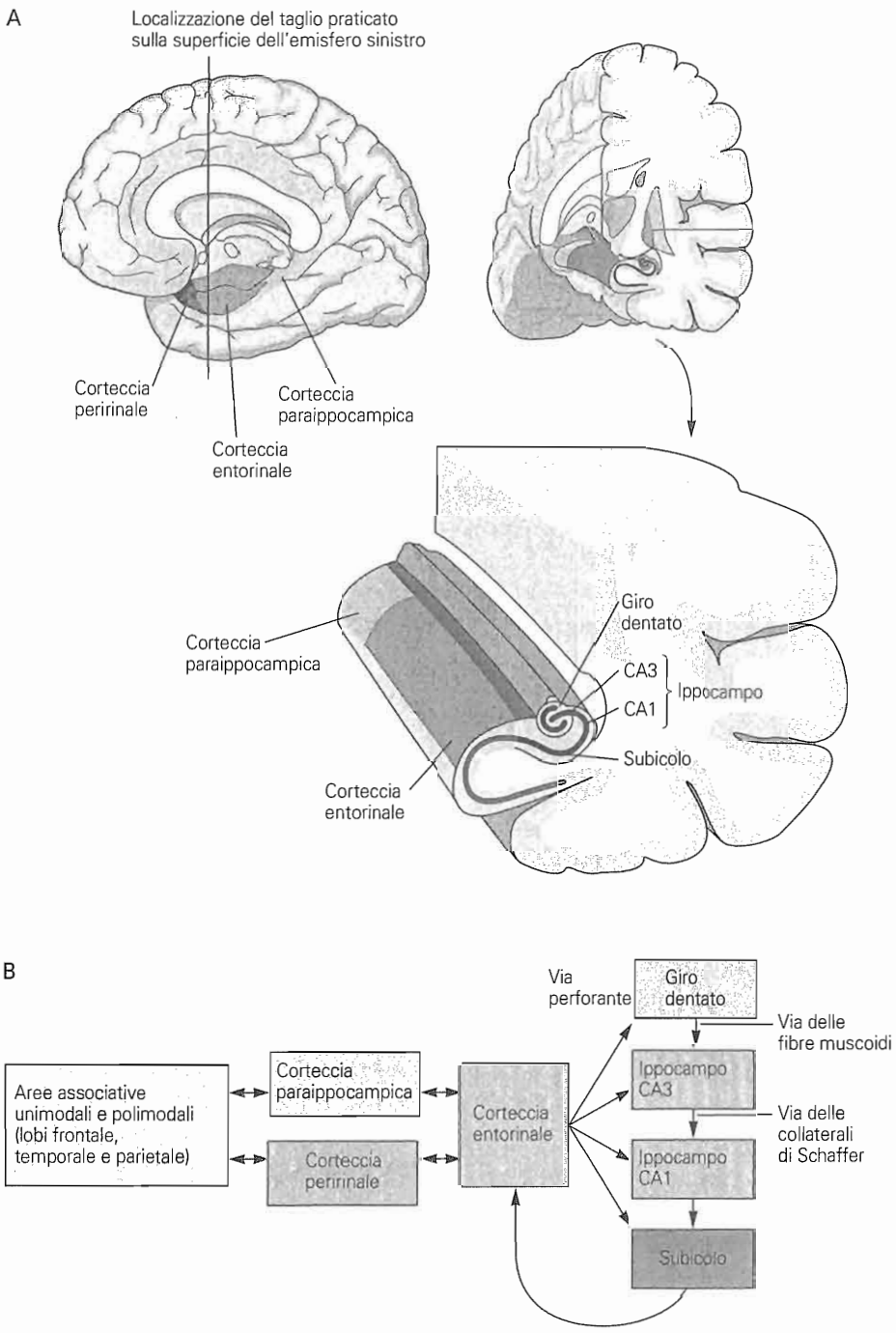


Figura 62.5 Organizzazione anatomica della formazione dell'ippocampo.
A. Sulla superficie mediale (a sinistra) e ventrale (a destra) dell'emisfero cerebrale si possono osservare le principali componenti del lobo temporale mediale interessate alla conservazione delle tracce mnemoniche.
B. Le vie di ingresso e di uscita della formazione dell'ippocampo.

nozioni conservate come memorie esplicite vengano inizialmente elaborate in una o più delle cortecce associative polimodali (cortecce prefrontale, limbica e parieto-temporo-occipitale) che sintetizzano le informazioni di natura visiva, uditiva e somatica. Da qui le informazioni vengono trasferite, in serie, alle cortecce paraippocampica e peririnale, e quindi alla corteccia entorinale, al giro dentato, all'ippocampo, al subiculum e infine di nuovo alla corteccia entorinale. Dalla corteccia entorinale le informazioni vengono rinviate alle cortecce paraippocampica e peririnale e infine ancora alle cortecce associative polimodali del neocortex (Figura 62.5).

Pertanto, nell'elaborazione delle informazioni relative alla memoria esplicita la corteccia entorinale svolge una duplice funzione. Essa rappresenta, anzitutto, la principale porta d'accesso verso l'ippocampo. La corteccia entorinale proietta infatti al giro dentato attraverso la via perforante e fornisce in tal modo la principale afferenza mediante la quale le informazioni che provengono dalle cortecce associative polimodali raggiungono l'ippocampo (Figura 62.5B). In secondo luogo, la corteccia entorinale rappresenta anche la più importante via d'uscita dell'ippocampo stesso. Sia le informazioni che arrivano all'ippocampo provenendo dalle cortecce associative polimodali che quelle che provengono dall'ippocampo e sono dirette alle stesse cortecce associative convergono nella corteccia entorinale. È comprensibile, pertanto, perché le alterazioni della memoria conseguenti ad una lesione della corteccia entorinale siano particolarmente gravi e perché queste alterazioni non riguardino solo una ma tutte le modalità sensoriali. In effetti, le prime alterazioni patologiche che si osservano nel morbo di Alzheimer, che è la forma degene-

rativa più importante che colpisce la memoria esplicita, hanno sede proprio nella corteccia entorinale.

La lesione di zone specifiche dell'ippocampo è sufficiente per menomare la conservazione della memoria esplicita

Dato che l'ippocampo è una formazione piuttosto grande, ci si può domandare quanto estesa debba essere una lesione per interferire con i processi di conservazione delle tracce della memoria esplicita. Sia le osservazioni cliniche ottenute da numerosi pazienti, che le ricerche eseguite su animali da esperimento fanno ritenere che una lesione che interessi *una qualunque* delle principali componenti di questo sistema possa esercitare un notevole effetto sulla conservazione delle tracce mnemoniche. Per esempio, Squire, David Amaral e collaboratori hanno osservato che il paziente R.B., in seguito ad un arresto cardiaco, aveva subito, come unica lesione, la distruzione delle cellule piramidali della regione CA1 dell'ippocampo. Nonostante ciò, R.B. presentava un difetto della memoria esplicita che, qualitativamente, era del tutto simile a quello di H.M. anche se molto più lieve dal punto di vista qualitativo.

Ciò non vuol dire, tuttavia, che tutte le regioni del lobo temporale medio svolgano le stesse funzioni. Per esempio, anche se l'ippocampo appare particolarmente importante per il riconoscimento degli oggetti, altre zone del lobo temporale medio possono risultare anche più decisive sotto questo aspetto. Le lesioni che interessano le cortecce peririnale, paraippocampica ed entorinale, mentre risparmiano l'ippocampo sottostante, determinano la comparsa di deficit della memoria, per esempio del riconoscimento degli oggetti, maggiori di quelli che si osservano in seguito a lesioni specifiche dell'ippocampo che risparmiano le cortecce soprastanti.

Dall'altro canto, l'ippocampo svolge una funzione relativamente più importante per la rappresentazione spaziale degli oggetti. Nei topi e nei ratti le lesioni dell'ippocampo interferiscono con la capacità di ricordare situazioni legate allo spazio ed al contesto ambientale e i singoli neuroni dell'ippocampo codificano informazioni spaziali specifiche (Capitolo 63). Inoltre, gli studi di visualizzazione funzionale dell'encefalo nell'Uomo normale hanno messo in luce che le memorie legate allo spazio comportano una maggior attività dell'ippocampo dell'emisfero destro di quanto non accada per il ricordo di parole, di oggetti o persone, mentre il ricordo degli elementi che appartengono a queste ultime categorie richiede, al contrario, un'attività più intensa dell'ippocampo dell'emisfero sinistro dominante. Queste osservazioni fisiologiche sono in buon accordo con l'osservazione che le lesioni dell'ippocampo di destra fanno insorgere problemi relativi all'orientamento nello spazio, mentre le lesioni dell'ippocampo sinistro determinano la comparsa di alterazioni della memoria verbale (Figura 62.6).

La memoria esplicita viene conservata in aree associative diverse

Le lesioni che interessano il lobo temporale medio di pazienti come H.M. o R.B. interferiscono soltanto con la conservazione di *nuove* memorie a lungo termine. Questi pazienti mantengono una memoria relativamente buona degli eventi pregressi, anche se, nel caso di lesioni gravi come quelle di H.M., tende a comparire un certo grado di amnesia retrograda per gli eventi accaduti negli anni immediatamente precedenti all'operazione. Come accade tutto ciò?

Il fatto che pazienti affetti da amnesia siano in grado di ricordare la loro fanciullezza, la vita che hanno vissuto e il complesso delle nozioni da loro apprese prima della lesione dell'ippocampo fa pensare che l'ippocampo stesso non rappresenti che una sede transitoria delle tracce di memoria a lungo termine. Se questa è la situazione, è necessario che la conservazione definitiva delle tracce mnemoniche delle nozioni episodiche e semantiche a lungo termine debba essere localizzata nelle aree delle cortecce associative unimodali o polimodali che hanno proceduto all'analisi iniziale delle relative informazioni sensoriali.

Per esempio, quando guardiamo in faccia qualcuno, l'informazione sensoriale relativa viene elaborata in una serie di aree cerebrali devolute all'analisi delle informazioni visive, ivi compresa l'area associativa unimodale localizzata nella corteccia inferotemporale e interessata specificamente al riconoscimento delle fisionomie (v. Scheda 28.1 e Capitolo 28). Le stesse informazioni visive vengono contemporaneamente convogliate, tramite l'area associativa mesotemporale, alle cortecce paraippocampica, peririnale ed entorinale, e di qui all'ippocampo attraverso la via perforante. A questo punto, l'ippocampo e le altre formazioni del lobo temporale medio possono svolgere, in un ambito di tempo di qualche giorno o di settimane, una specifica attività tesa a facilitare l'immagazzinamento delle informazioni che riguardano la fisionomia di una faccia, analizzata inizialmente dall'area associativa visiva del lobo inferotemporale. D'altra parte, le cellule dell'area associativa visiva interessata all'analisi dei volti sono interconnesse con i neuroni di altre regioni corticali che si ritiene provvedano a conservare le tracce di altre caratteristiche che riguardano la persona della quale abbiamo visto la faccia, e anche queste connessioni potrebbero venir modulate dall'ippocampo. L'ippocampo potrebbe in tal modo servire a collegare in una sola traccia mnemonica tutti i vari aspetti che riguardano una persona.

Secondo questo modo di vedere il sistema ippocampale potrebbe mediare soltanto i passaggi iniziali della conservazione a lungo termine delle memorie. Esso procederebbe quindi a trasferire lentamente tutte le informazioni al sistema corticale di conservazione delle tracce di memoria. Questo sistema relativamente lento di aggiunte mnemoniche al neocortex potrebbe permettere la conser-

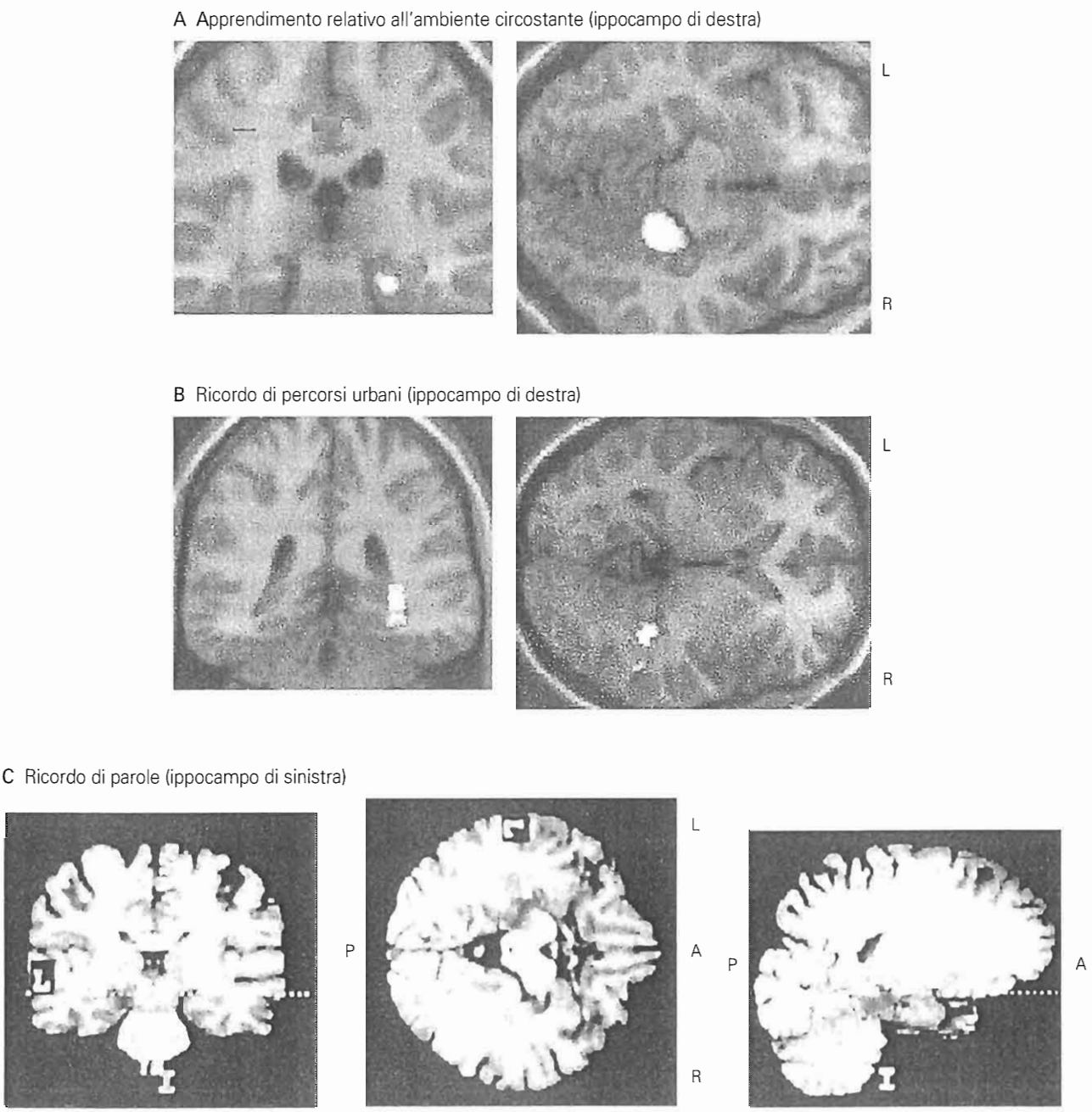


Figura 62.6 Ruolo dell'ippocampo nella memoria. Noi passiamo la maggior parte del tempo muovendoci nell'ambiente che ci circonda. È pertanto necessario che a livello cerebrale esista una rappresentazione che possa venir usata per orientarci. L'ippocampo destro sembra rivestire grande importanza per tale rappresentazione, mentre quello sinistro appare connesso con la memoria verbale.

A. L'ippocampo destro si attiva nei processi di apprendimento ambientale. Queste scansioni sono state riprese mentre i soggetti guardavano un film nel quale la telecamera si muoveva dando uno sguardo panoramico al traffico delle diverse strade di una città dell'Irlanda. L'attività cerebrale registrata durante questo compito è stata paragonata con quella ottenuta in un compito di controllo nel quale la telecamera restava ferma mentre la gente e le macchine si muovevano. In quest'ultimo caso non vi erano rapporti spaziali da apprendere e l'ippocampo non si attivava. Le aree dove si manifestava una variazione significativa di attività, indicate da una variazione del flusso sanguigno locale, sono indicate in giallo ed in aranciato. La scansione rappresentata a sinistra è una sezione coronale mentre la scansione sulla destra è una sezione transassiale; in tutte le figure, la parte anteriore del cervello è rappresentata a destra mentre il lobo occipitale sta a sinistra. (Da Maguire e collaboratori, 1996.)

B. L'ippocampo destro si attivava anche quando un gruppo di taxisti autorizzati cercava di ricordare i percorsi da seguire attraverso la città di Londra. Questi taxisti impiegano molto tempo per apprendere tutte le complicazioni della rete viaria del centro e sono in grado di descrivere le vie più brevi da seguire fra due punti particolari nonché il nome delle vie da seguire. L'ippocampo di destra viene attivato in modo significativo quando questi soggetti eseguono tali compiti. La scansione rappresentata a sinistra è una sezione coronale e quella sulla destra è una sezione transassiale; in ogni figura la parte anteriore del cervello è rappresentata sulla destra mentre il lobo occipitale sta a sinistra. Le aree dove si manifestano le maggiori variazioni di attività, indicate dalla variazione del flusso cerebrale locale, sono rappresentate in giallo e in aranciato. (Da Maguire e collaboratori, 1996.)

C. Tre sezioni anatomiche sul piano coronale (in alto a sinistra), sul piano trasversale (in alto a destra) e su quello sagittale (in basso a destra) mostrano l'attivazione (in rosso) dell'ippocampo di sinistra in rapporto con il corretto ricordo di parole tratte da una lunga lista che doveva venir ritenuta a memoria. A = anteriore; P = posteriore; I = inferiore.

vazione di nuovi elementi con un processo in grado di non interferire con le memorie già acquisite. Se le aree associative sono il deposito ultimo delle tracce di memoria esplicita, una loro lesione dovrebbe cancellare o alterare il ricordo delle nozioni esplicite acquisite prima della lesione stessa. Ed è proprio ciò che accade. I pazienti che abbiano subito un'alterazione delle aree associative provano difficoltà a riconoscere facce, oggetti e luoghi del mondo a loro familiare. Infatti, lesioni localizzate in aree associative diverse danno origine a deficit specifici sia della memoria semantica che di quella episodica.

Le nozioni semantiche (relative alle cognizioni comuni) vengono conservate in maniera diffusa nel neocortex

Come abbiamo visto, la memoria semantica è quel tipo di memoria a lungo termine che comprende la conoscenza di cose, fatti e concetti, nonché delle parole e del loro significato. Sono facoltà connesse alla memoria semantica anche il ricordo del nome delle cose, la definizione delle parole che si ascoltano e la ricchezza dell'eloquio.

Come sono strutturate le nozioni semantiche? E in che modo esse vengono conservate nella corteccia? L'organizzazione e la flessibilità delle conoscenze semantiche è al tempo stesso notevole e inaspettata. Prendiamo in esame un'immagine visiva complessa come la fotografia di un elefante. In base alla nostra esperienza, noi associamo l'immagine visiva dell'elefante ad altre forme di conoscenze che lo riguardano, in modo che, se chiudiamo gli occhi e cerchiamo di figurarci un elefante, l'immagine che ne risulta si basa su un'ampia conoscenza delle caratteristiche di quell'animale. Quante più nozioni possediamo relative all'elefante tanto meglio riusciamo a *codificarne* l'immagine e tanto meglio potremo richiamarne alla mente le caratteristiche in futuro. Inoltre, le nozioni che noi associamo possono ricadere in diverse categorie. Per esempio, in generale, tutti sanno che l'elefante è un essere vivente e non una cosa inanimata, che non è una pianta ma un animale, che vive in un ambiente particolare, che ha caratteristiche fisiche del tutto peculiari ed emette particolari tipi di suoni che noi chiamiamo barriti. Sappiamo inoltre che l'Uomo usa l'elefante per l'esecuzione di compiti particolari di cui conosciamo il nome. Noi associamo perciò la parola *elefante* con tutte queste singole informazioni e ciascuna di esse è in grado di risvegliare tutte le altre nostre conoscenze relative all'elefante stesso.

Come ben spiega quest'esempio noi ricostruiamo le conoscenze semantiche attraverso una serie di associazioni che si succedono nel tempo. Si ritiene che la capacità di richiamare alla memoria e di utilizzare le nostre conoscenze o, come si dice, la nostra *efficienza cognitiva* dipenda dalla buona organizzazione strutturale delle informazioni che abbiamo immagazzinato. Come abbiamo già visto nel Capitolo 1, quando ricordiamo un concetto, esso ci compare alla mente di colpo, come un tutt'uno. Tuttavia, gli studi eseguiti su pazienti portatori di lesioni delle cortecce associative hanno dimostrato che i diversi aspetti di un oggetto, per esempio le diverse caratteristiche dell'elefante, sono conservate separatamente. Queste ricerche hanno messo in luce che la nostra percezione delle cose sotto forma di un insieme di informazioni unitarie, ordinate e ben armonizzate fra loro è il risultato di una serie di processi integrativi che riguardano rappresentazioni diverse, localizzate in sedi corticali anatomicamente distinte, ciascuna delle quali rappresenta solo uno degli aspetti del concetto che abbiamo ricordato. Di conseguenza, non esiste un unico magazzino della memoria semantica; le cognizioni semantiche non stanno raccolte in un'unica regione. Al contrario, ogni volta che richiamiamo qualcosa alla memoria, il ricordo è composto da pezzetti diversi di informazione, ciascuno dei quali è custodito in magazzini specializzati (*dedicati*) della memoria. Pertanto, una lesione che interessi un'area corticale particolare può determinare la perdita di certe informazioni specifiche e condurre perciò alla frammentazione delle nostre cognizioni.

Per esempio, una lesione della corteccia parietale posteriore può determinare la comparsa di una *agnosia visiva associativa*; i pazienti non sono più in grado di *denominare* gli oggetti ma dimostrano di saperli *riconoscere* scegliendo correttamente la figura che li rappresenta e sono in grado di disegnarne riproduzioni dettagliate e fedeli (Figura 62.7). Al contrario, una lesione del lobo occipitale e delle regioni circostanti può dare origine ad una *agnosia visiva appercettiva*; i pazienti non sono in grado di disegnare gli oggetti ma possono denominarli se vengono loro offerti elementi percettivi pertinenti (Figura 62.7).

Dunque, per il riconoscimento verbale e visivo degli oggetti vengono impiegati circuiti nervosi diversi, ed il riconoscimento verbale richiede anche un'ulteriore specializzazione. Per esempio, i circuiti necessari per il riconoscimento visivo delle facce e degli oggetti inanimati sono rappresentati in aree corticali diverse. Come abbiamo visto nel Capitolo 25, le lesioni della corteccia inferotemporale determinano la comparsa di una *prosopagnosia*, o incapacità di riconoscere volti familiari o di imparare a riconoscere fisionomie nuove, ma lasciano spesso inalterati tutti gli altri aspetti del riconoscimento visivo. Le ricerche di visualizzazione cerebrale condotte con la tomografia ad emissione di positroni (TEP) mostrano, al contrario, che il riconoscimento degli oggetti attiva la corteccia occipitotemporale sinistra ma non le aree dell'emisfero destro legate al riconoscimento dei volti. Pertanto non tutte le nostre facoltà di riconoscimento visivo sono rappresentate nella stessa regione della corteccia occipitotemporale.

L'incapacità di riconoscere specifiche categorie di oggetti fu descritta per la prima volta da Rosaleen McCarthy ed Elisabeth Warrington. Esse osservarono che talune lesioni interferiscono con il ricordo (la cognizione) degli esseri animati ma non con quello degli oggetti inanimati naturali o prodotti industrialmente. Per esempio,

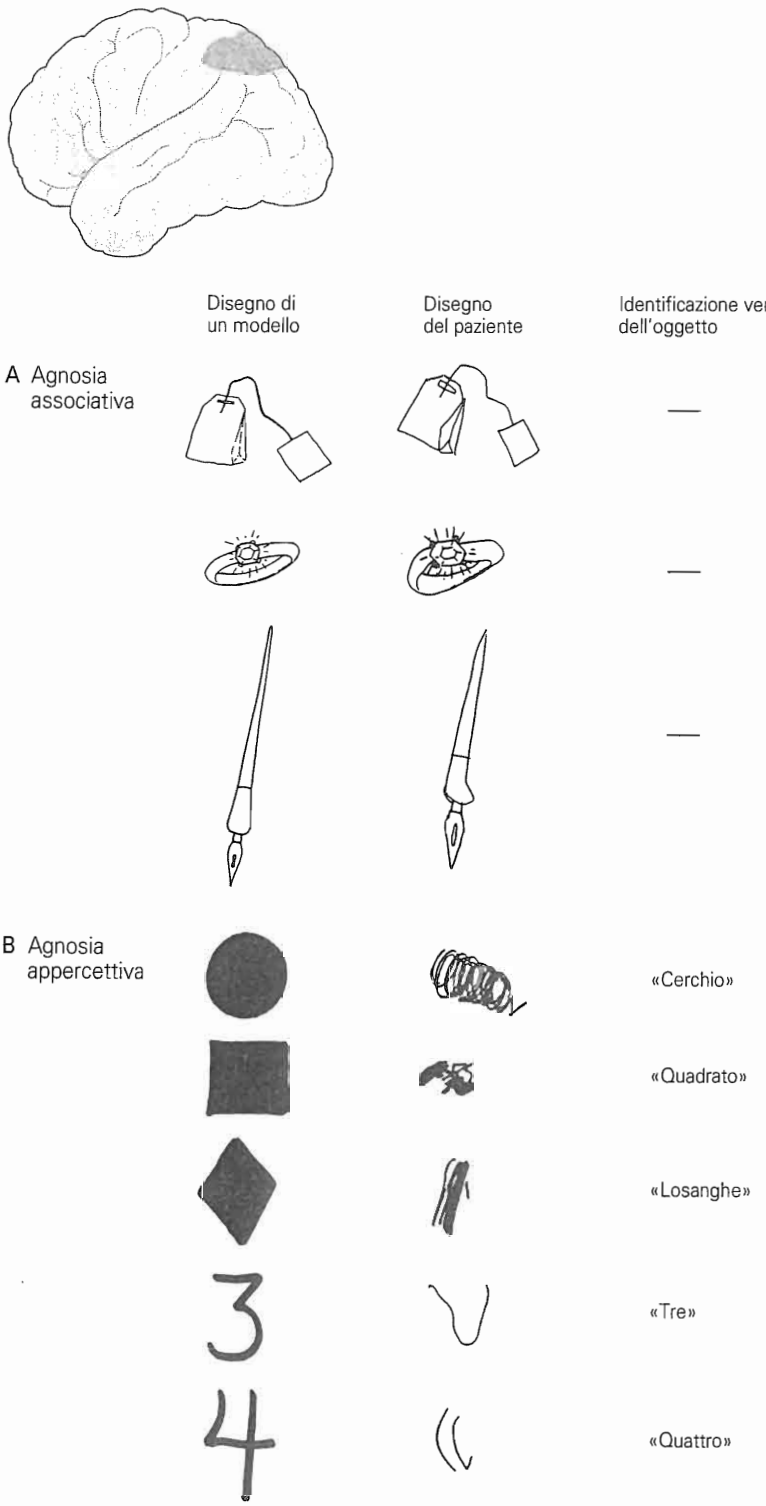


Figura 62.7 Lesioni selettive della corteccia parietale posteriore determinano la comparsa di alterazioni specifiche delle conoscenze semantiche. (Da Farah, 1994.)
A. Un paziente affetto da agnosia associativa è in grado di copiare accuratamente disegni che rappresentano una bustina da tè, un anello o una penna ma non è in grado di denominare gli oggetti che ha copiato.
B. Un paziente affetto da agnosia appercettiva, al contrario, non riesce a riprodurre neppure i più semplici disegni ma è in grado di denominare gli oggetti raffigurati nei disegni stessi.

quando ad un paziente affetto da agnosia verbale e la cui cognizione degli esseri viventi era particolarmente limitata veniva chiesto di dare una definizione di "rinoceronte", egli rispondeva dicendo semplicemente "è un animale". Se, tuttavia, gli veniva mostrata una figura che rappresentava un rinoceronte, allora rispondeva "è un animale enorme, pesa più di una tonnellata, vive in Africa". Nello stesso paziente, la conoscenza semantica delle cose inanimate era immediatamente disponibile tramite elementi identificativi verbali o visivi. Per esempio, richiesto di definire cosa sia una "carriola", il paziente rispondeva "È quella cosa che avete in giardino per portare ogni genere di oggetti; la carriola, la usano quelli che fanno la manutenzione qui nel vostro edificio. Ci mettono su del cemento e tutte le altre cose che devono portare in giro".

Per approfondire la conoscenza delle strutture nervose che sono in relazione alla conoscenza degli esseri animati e delle cose inanimate, Leslie Ungerleider e collaboratori impiegarono scansioni TEP per mappare le zone cerebrali che, normalmente, sono responsabili della capacità di denominare gli animali e gli oggetti. Questi AA. osservarono che sia per la denominazione degli animali che per quella degli oggetti è necessaria l'attivazione bi-

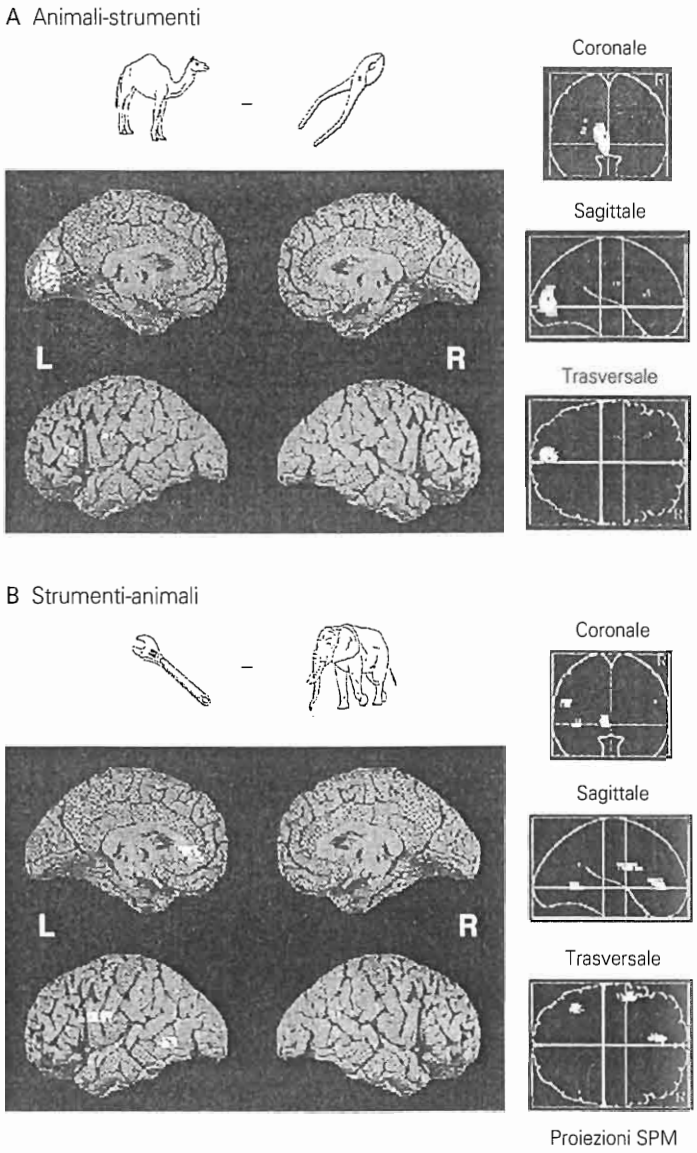


Figura 62.8 Le strutture nervose in relazione con la cognizione di entità appartenenti a categorie specifiche diverse (esseri animati od oggetti) differiscono a seconda delle proprietà intrinseche dell'entità in questione. (Da Martin e collaboratori, 1996.)
A. Le diverse regioni che si attivano quando un soggetto denomina mentalmente gli animali raffigurati in un disegno comprendono la scissura calcarina, i giri fusiformi destro e sinistro del lobo temporale, il putamen sinistro, il talamo di sinistra, l'insula e la regione frontale inferiore di sinistra (area di Broca) e la parte mediale e laterale del cervelletto di sinistra. Le regioni attive vengono identificate dall'aumento del flusso sanguigno. Viene adottata una procedura statistica per cui le regioni che si attivano, sia quando vengono denominati animali sia quando si denominano oggetti inanimati, si cancellano reciprocamente e non mostrano alcun segnale di attivazione. Sia nella parte A che nella parte B della figura le due immagini rappresentate in alto sono vedute laterali. SPM = mappe statistiche parametriche.
B. Le regioni che si attivano preferenzialmente quando il soggetto denomina mentalmente degli strumenti sono localizzate soprattutto nelle aree dell'emisfero sinistro in rapporto con i movimenti della mano e la produzione di parole che si riferiscono ad azioni.

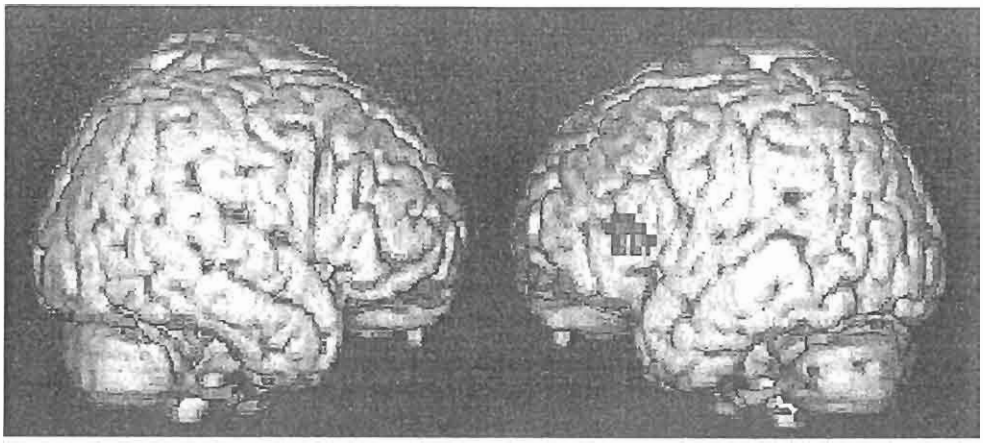
laterale dei lobi temporali ventrali e dell'area di Broca. La denominazione degli animali, inoltre, attivava in modo selettivo il lobo temporale medio sinistro, che è una regione interessata dai primi stadi dell'analisi visiva. La denominazione degli strumenti, al contrario, attivava selettivamente, a sinistra, un'area premotoria che viene anche attivata dai movimenti della mano e, sempre a sinistra, un'area del lobo temporale medio che si attiva anche quando vengono pronunciate parole. Pertanto, le regioni cerebrali che si attivano nel corso dell'identificazione degli oggetti dipendono, almeno in parte, dalle proprietà intrinseche degli oggetti che devono venir identificati (Figura 62.8).

Le nozioni episodiche (autobiografiche) relative ai tempi ed ai luoghi sembrano interessare in particolar modo la corteccia prefrontale

Mentre alcune lesioni delle aree associative polimodali interferiscono con le conoscenze semantiche, altre interferiscono con la capacità di ricordare eventi episodici accaduti anche pochi minuti prima, ivi compresi eventi drammatici personali, come gravi incidenti o la morte di un famigliare avvenuti prima del trauma. Va notato che i pazienti che vanno incontro alla perdita della memoria episodica sono ancora in grado di ricordare una serie notevole di conoscenze fattuali (semantiche). Un paziente potrebbe essere in grado di ricordare molte cose su certi suoi amici o su uomini famosi, come, per esempio, i loro nomi e le loro caratteristiche, senza poter citare neppure un evento specifico che li riguardi.

Le zone del neocortex che sembrano particolarmente specializzate per la conservazione a lungo termine delle cognizioni episodiche sono le aree associative dei lobi frontali. Sembra che le aree prefrontali lavorino in collaborazione con altre aree del neocortex per consentire il ricordo di quando e dove è successo un episodio del passato (Capitolo 19). Un sintomo particolarmente caratteristico presente nei pazienti portatori di lesioni del lobo frontale è la loro tendenza a dimenticare il modo con cui una certa nozione è stata acquisita, deficit che viene detto *amnesia delle origini*. Poiché la capacità di associare gli elementi di una informazione con il tempo e il luogo dove

A Codificazione di memorie



B Richiamo di memorie

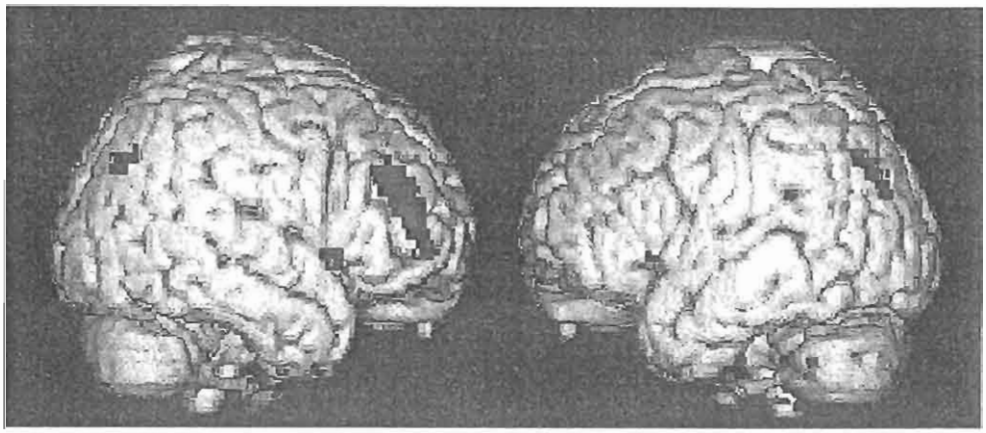


Figura 62.9 Codificazione e ricordo di tracce mnemoniche episodiche. Le aree cerebrali nelle quali l'attività aumenta significativamente durante l'esecuzione di specifici compiti mnestici sono raffigurate in aranciato e in rosso su proiezioni della superficie del cervello umano (emisfero sinistro a destra ed emisfero destro a sinistra.)
A. L'attività della corteccia prefrontale sinistra si associa preferenzialmente ai processi di codificazione. Le scansioni sono state riprese mentre i soggetti cercavano di memorizzare parole accoppiate con l'indicazione della loro categoria di appartenenza, per es., uno stato (la Danimarca), un metallo (il platino), ecc.
B. L'attività della corteccia frontale di sinistra si associa con il ricordo. A quattro soggetti veniva presentata una lista di nomi appartenenti a certe categorie (stati, metalli, ecc.) ed altri esempi in cui i nomi non erano accoppiati con la categoria di appartenenza. I soggetti venivano poi esplorati mentre tentavano di ricordare i nomi non accoppiati. Oltre alla corteccia frontale destra, si attivava anche una seconda regione cerebrale situata posteriormente nel lobo parietale mediale (il precuneo).

tale informazione è stata acquisita è la base dell'accuratezza con la quale noi ricordiamo i singoli episodi della nostra vita, un deficit relativo alle sorgenti stesse da cui l'informazione deriva interferisce molto seriamente con la precisione delle nostre nozioni episodiche.

Le nozioni esplicite comportano almeno quattro processi diversi

Abbiamo appreso, fin ora, tre cose importanti circa le nozioni episodiche e semantiche. In primo luogo, non esiste un unico magazzino di memoria buono a tutti gli effetti. Secondariamente, tutte le nozioni posseggono rappresentazioni cerebrali multiple, ciascuna delle quali corrisponde ad un suo significato diverso e può venir richiamato in modo indipendente (mediante elementi visivi, verbali, o di natura sensoriale diversa). In terzo luogo, sia le nozioni episodiche che quelle semantiche sono il prodotto di almeno quattro tipi di processi, distinti ma correlati: codificazione, consolidamento, conservazione e ricupero (Figura 62.9).

Per *codificazione* intendiamo il processo mediante il quale concentriamo la nostra attenzione su informazioni nuove e le analizziamo appena ne entriamo in contatto. La natura e il grado di tale codificazione rivestono particolare importanza in quanto determinano quanto bene sarà ricordato tale materiale acquisito in tempi successivi. Perché una traccia mnemonica divenga persistente e possa venir bene ricordata è necessario che le nuove informazioni vengano codificate con accuratezza e in profondità. Ciò accade ponendo attenzione all'informazione stessa ed associandola in modo logico e sistematico a quanto già possediamo in memoria sulla stessa nozione in modo da poter integrare le nuove informazioni con quelle preesistenti. La conservazione delle tracce mne-

Scheda 62.1

La trasformazione delle memorie esplicite

Quanto può essere fedele la memoria esplicita? Questo problema è stato studiato dallo psicologo Frederic Bartlett in una serie di ricerche nelle quali si chiedeva ai soggetti di leggere dei racconti e poi di raccontarli con le loro parole. I racconti che venivano riferiti erano non solo assai più brevi ma anche assai più coerenti di quelli originali, a testimonianza di un processo di condensazione e di ricostruzione dell'intreccio originale. I soggetti non si rendevano conto di apportare delle modificazioni ai racconti originali e spesso si dimostravano più sicuri di riferire fedelmente le parti dei racconti che avevano modificato che non quelle che erano rimaste inalterate. I soggetti non erano affatto confusi; essi stavano soltanto reinterpretando il materiale originale in modo che il ricordo risultasse coerente.

Osservazioni come queste tendono a farci ritenere che la memoria esplicita, per lo meno quella episodica (autobiografica), rappresenti un processo costruttivo come lo sono le percezioni sensoriali. Le informazioni custodite come memorie esplicite sono il prodotto dell'elaborazione dei nostri apparati percettivi. Come abbiamo avuto occasione di dire nei capitoli precedenti, le percezioni sensoriali non sono la registrazione fedele del mondo esterno, ma rappresentano un processo costruttivo nel quale le informazioni afferenti vengono riunite secondo regole insite alla natura delle vie cerebrali afferenti. Tale processo è altresì costruttivo in quanto ciascun individuo interpreta ciò che accade nell'ambiente che lo circonda come qualche cosa che viene osservato da un punto specifico dello spazio e dal punto di vista di una specifica storia individuale pregressa. Come abbiamo già visto nel capitolo 25, le illusioni ottiche spiegano ottimamente le differenze fra la nostra percezione del mondo e la natura reale del mondo stesso.

Inoltre, una volta immagazzinata che sia, una nozione non rappresenta più l'esatta copia dell'informazione originale. Le esperienze pregresse vengono da noi usate in ogni momento come paradigmi utili a ricostruire gli eventi del passato. In questi processi di rievocazione noi facciamo uso di una serie di processi cognitivi come il paragone e l'inferenza, applichiamo al contesto una serie di sottili intuizioni e di supposizioni al fine di produrre una rievocazione dei fatti attendibile e coerente.

moniche è tanto più forte quanto più uno è motivato ad acquisirle.

Il *consolidamento* si riferisce a quei processi che modificano le informazioni appena acquisite, ma ancora labili, in modo da renderle più stabili e di lunga durata. Come vedremo nel prossimo capitolo, il consolidamento richiede l'espressione di geni e la sintesi di nuove proteine e dà origine a modificazioni strutturali capaci di conservare le tracce mnemoniche in maniera stabile nel tempo.

La *conservazione* si riferisce ai meccanismi ed ai siti mediante i quali le memorie vengono mantenute nel tempo. Una delle caratteristiche notevoli della conservazione delle memorie a lungo termine è che tale capacità sembra essere illimitata, al contrario della memoria operativa a breve termine che è molto limitata.

Infine, il *ricupero* delle informazioni è legato ai processi che consentono di richiamare e di utilizzare le informazioni conservate in memoria. Tale ricupero comporta la riunione di tipi diversi di informazioni che sono custodite in sedi cerebrali diverse. Il ricupero delle tracce mnemoniche è assai simile alla percezione; è, come questa, un processo di ricostruzione e come tale è sottoposto a distorsioni, così come le percezioni sono soggette alle illusioni (Scheda 62.1).

Il ricupero delle informazioni è tanto più efficiente quanto più ha luogo in un contesto simile a quello nel quale le informazioni sono state acquisite e in presenza degli stessi elementi (elementi di ripasso) che erano disponibili al soggetto nel corso dell'apprendimento. Il ricupero, in particolare delle memorie esplicite, dipende in maniera critica dalla memoria operativa a breve termine, che è una forma di memoria della quale inizieremo ora a trattare.

La memoria operativa è una memoria a breve termine necessaria per registrare e ricordare le nozioni della memoria esplicita

È necessario chiedersi in che modo vengono richiamate ed arrivino a livello di coscienza le tracce della memoria esplicita e in che modo riusciamo ad utilizzarle. Si ritiene che sia la codificazione iniziale che il richiamo finale delle nozioni della memoria esplicita (e, probabilmente anche di alcune forme di memoria implicita) richiedano l'immissione delle informazioni conservate in un particolare magazzino di memoria a breve termine detto *memoria operativa*. Come abbiamo già appreso nel Capitolo 19, si pensa che la memoria operativa sia un sistema a tre componenti.

Un sistema attenzionale di controllo operativo (o *centrale esecutiva*), che si ritiene sia localizzato nella corteccia prefrontale (Capitolo 19), mette a fuoco attivamente le percezioni relative ad eventi specifici presenti nell'ambiente circostante. Questo sistema attenzionale di controllo ha una capacità molto limitata (meno di una dozzina di elementi).

Il sistema attenzionale di controllo regola il flusso delle informazioni verso due sistemi di ripasso che conservano transitoriamente le tracce mnemoniche durante il periodo in cui esse debbono venir usate: un circuito linguistico, relativo all'articolazione delle parole, ed un secondo circuito che riguarda lo scenario visuo-spaziale e che aiuta ad esplorare l'ambiente esterno e ad orientare l'azione. Il primo di questi circuiti, che chiameremo dell'*articolazione verbale*, è un sistema assai fugace di conservazione delle tracce mnemoniche nel quale il ricordo delle parole o dei numeri viene mantenuto mediante un ri-

passo verbale interiore o fatto sottovoce. È il sistema che consente di tenere a mente un nuovo numero telefonico ripetendolo mentre ci si prepara a digitarlo. Lo *scenario visuo-spaziale* conserva invece la rappresentazione delle caratteristiche visive e della localizzazione degli oggetti che dobbiamo ricordare. Questo è il sistema che ci permette di ricordare la fisionomia di una persona incontrata, per esempio, durante un ricevimento.

Le informazioni che vengono elaborate dall'uno o dall'altro di questi circuiti di ripasso della memoria operativa hanno la possibilità di entrare a far parte della memoria a lungo termine. Si pensa che questi due circuiti siano localizzati in parti diverse delle cortecce associative posteriori. Così, le lesioni che interessano la corteccia extrastriata alterano il ricordo delle immagini visive, mentre quelle della corteccia parietale posteriore alterano la rievocazione relativa alle immagini spaziali.

La memoria implicita è custodita nei circuiti percettivi, motori e limbici

A differenza della memoria esplicita, la memoria implicita non dipende direttamente da processi consci né il suo ricordo richiede una ricerca conscia delle tracce mnemoniche. Si tratta di un tipo di memoria che si instaura a poco a poco, in seguito alla ripetizione di molti tentativi, e si esprime soprattutto sotto forma di prestazioni e non di parole. Sono esempi di memoria implicita le abilità motorie e percettive nonché l'apprendimento di certi tipi di procedure o di regole.

Le diverse forme di memoria implicita vengono acquisite mediante forme diverse di apprendimento e comportano l'intervento di regioni cerebrali diverse. Per esempio, le memorie acquisite per condizionamento verso uno stimolo che incute paura hanno una componente emozionale e si ritiene interessino l'amigdala. Le memorie acquisite mediante un condizionamento operante necessitano dell'intervento dello striato e del cervelletto. Le memorie acquisite mediante il condizionamento classico, la sensibilizzazione e l'abitudine, che sono tre forme semplici di apprendimento che prenderemo in considerazione in seguito, comportano modificazioni dei sistemi sensitivi e motori interessati nel processo di apprendimento stesso.

La memoria implicita può venir studiata in moltissimi sistemi percettivi o riflessi sia nei vertebrati che negli invertebrati. In realtà, sono soprattutto gli invertebrati semplici che forniscono i modelli più utili per lo studio dei meccanismi neurali che stanno alla base dell'apprendimento implicito.

La memoria implicita può essere non associativa o associativa

Le diverse forme della memoria implicita sono state spesso studiate dagli psicologi esponendo gli animali ad esperienze sensoriali in condizioni controllate. Da queste ricerche hanno tratto origine due tipi principali di procedure sperimentali (o paradigmi), che hanno permesso di distinguere due fondamentali sottoclassi di memoria implicita: non associativa ed associativa. Nell'apprendimento non associativo il soggetto apprende quali siano le proprietà di un singolo stimolo. Nell'apprendimento associativo l'individuo impara quali sono le relazioni che intercorrono fra due stimoli o fra uno stimolo ed un comportamento.

L'apprendimento non associativo si manifesta quando un animale o un soggetto viene esposto una sola volta o ripetutamente ad un unico tipo di stimolo. Due forme di apprendimento non associativo si verificano assai spesso nella vita di tutti i giorni: l'abitudine e la sensibilizzazione. L'*abitudine* consiste in una riduzione della risposta a uno stimolo non nocivo presentato ripetutamente. Per esempio, negli Stati Uniti la maggior parte delle persone trasale quando la mattina del quattro di luglio sente il rumore del primo petardo lanciato per festeggiare il giorno dell'Indipendenza ma, mano a mano che i festeggiamenti procedono, si abitua al rumore. La *sensibilizzazione* (o *pseudo condizionamento*) è invece un aumento della risposta verso una grande varietà di stimoli, quando essi vengono fatti precedere da altri stimoli intensi e fastidiosi, come un rumore od altro. Per esempio, la risposta di un animale a un lieve stimolo tattile diviene assai più vivace se in precedenza esso aveva ricevuto un pizzicotto doloroso. Uno stimolo sensibilizzante può inoltre sovrastare l'effetto dell'abitudine determinando, come si dice, una *disabitudine*. Per esempio, quando la risposta di trasalimento verso un rumore si è attenuata in seguito all'abitudine, essa può ritornare all'intensità iniziale se all'animale si somministra un forte pizzicotto.

La sensibilizzazione e la disabitudine non dipendono dalla successione temporale dello stimolo debole e di quello intenso; non è necessaria alcuna associazione fra i due stimoli. Non tutte le forme di apprendimento non associativo sono tuttavia semplici come l'abitudine o la sensibilizzazione. Per esempio, l'apprendimento per imitazione, che è un fattore chiave per l'apprendimento del linguaggio, non presenta alcun elemento associativo evidente.

Si possono inoltre distinguere due diverse forme di apprendimento associativo in base alle procedure sperimentali che si impiegano per ottenere l'apprendimento stesso. Il condizionamento classico comporta l'apprendimento dei rapporti che intercorrono fra due stimoli, mentre il condizionamento operante comporta l'apprendimento della relazione esistente fra un comportamento del soggetto e le conseguenze che ne derivano.

Il condizionamento classico comporta l'associazione di due stimoli

Fin dal tempo di Aristotele, i filosofi del mondo occidentale hanno ritenuto che l'apprendimento nasca come conse-

guenza di un'associazione di idee. Questa ipotesi fu in seguito sviluppata da John Locke e dagli empiristi inglesi, che possono venir considerati gli antesignani della moderna psicologia. Il condizionamento classico fu introdotto nello studio dell'apprendimento verso l'inizio del secolo scorso dal fisiologo russo Ivan Pavlov. Pavlov si rese conto che, spesso, l'apprendimento consiste nel fatto che un organismo diviene sensibile ad uno stimolo che, originalmente, risultava inefficace. Attraverso una serie di modificazioni dell'ordine di comparsa, della successione e del numero degli stimoli erogati, in circostanze in cui la comparsa di ogni stimolo veniva strettamente controllata ed osservando le modificazioni di alcuni riflessi semplici selezionati, Pavlov riuscì a stabilire una serie di procedimenti dai quali era possibile trarre conclusioni attendibili circa le relazioni che si stabilivano fra le modificazioni del comportamento (l'apprendimento) e l'ambiente circostante (gli stimoli). Secondo Pavlov, è possibile esaminare, anche se nella forma più semplice, ciò che gli animali e l'Uomo apprendono quando associano *idee* diverse, analizzando ciò che accade associando *stimoli* diversi.

L'essenza del condizionamento classico consiste nell'accoppiamento di due stimoli. Lo *stimolo condizionato* (SC), come una luce, un suono o uno stimolo tattile, viene scelto in quanto o non è in grado di produrre alcuna risposta apprezzabile o determina deboli risposte che, in generale, non hanno relazione con quelle che devono venir apprese. Invece il rinforzo o *stimolo incondizionato* (SI), come il cibo o uno shock alle gambe, viene scelto perché determina sempre la comparsa di una risposta forte ed evidente, come la salivazione o la flessione della gamba. Le risposte incondizionate sono innate e si manifestano senza alcun apprendimento. Quando SC viene seguito da SI, SC inizia a evocare la comparsa di una risposta nuova o diversa che vien detta *risposta condizionata*. Se SI è costituito da una ricompensa (cibo o bevande), il condizionamento vien detto *appetitivo*; se SI è uno stimolo nocivo (p. es., una scossa elettrica) il condizionamento vien detto *difensivo*.

Un modo di interpretare il condizionamento è quello di pensare che il ripetuto accoppiamento di SC con SI faccia in modo che SC divenga una specie di segnale anticipatorio di SI. Pertanto, dopo un certo numero di esperienze, l'animale risponderà ad SC come se si apprestasse a ricevere SI. Per esempio, se la comparsa di una luce viene ripetutamente fatta seguire dalla offerta di un piatto di carne, l'animale finirà con il rispondere con una salivazione alla comparsa della luce. In altri termini, il condizionamento classico è un mezzo mediante il quale l'animale impara a prevedere gli eventi che si verificheranno nell'ambiente che lo circonda.

L'intensità delle risposte condizionate o la probabilità che esse si manifestino tende a diminuire se SC viene presentato ripetutamente in assenza di SI (Figura 62.10). Questo processo è noto con il nome di *estinzione*. Così, per esempio, una luce che è stata ripetutamente accoppiata con una offerta di cibo smetterà gradualmente di risvegliare salivazione se verrà più volte presentata senza che il cibo venga offerto. L'estinzione è un meccanismo adattativo importante in quanto la continua risposta a stimoli che non hanno più significato non riveste alcun interesse per l'animale. Le prove sperimentali in nostro possesso dimostrano infatti che l'estinzione è un processo diverso dalla semplice dimenticanza. Al contrario, durante il processo di estinzione l'animale apprende qualche cosa di nuovo e cioè, non solo che SC non precede più SI ma, al contrario, che SC fa ora prevedere che SI non comparirà.

Per lungo tempo gli psicologi hanno ritenuto che il condizionamento classico dipendesse esclusivamente da rapporti di contiguità temporale, vale a dire dal fatto che SC precedesse SI di un intervallo temporale minimo critico. Secondo questa ipotesi, ogni volta che SC viene seguito da uno stimolo di rinforzo o SI, si ha il rinforzo di un legame interno fra lo stimolo e la risposta o fra i due stimoli. Si riteneva che l'efficacia di queste connessioni dipendesse dal numero degli accoppiamenti fra SC ed SI. Questa teoria si è, tuttavia, rivelata inadeguata. Una messe notevole di dati sperimentali ha oggi dimostrato che il condizionamento classico non può venir spiegato a fondo semplicemente in base ad una contiguità temporale di eventi (Figura 62.10). In realtà, la semplice contiguità temporale può dare risultati insoddisfacenti dal punto di vista adattativo. Se gli animali dovessero imparare a prevedere un evento soltanto per via del suo rapporto temporale di evenienza con un altro, essi potrebbero associare spesso segnali provenienti dall'ambiente che per loro non rivestono alcuna utilità o vantaggio.

Sembra che tutti gli animali in grado di sviluppare un condizionamento associativo, dalle lumache all'Uomo, mettano in relazione gli eventi che si verificano nell'ambiente circostante in base al loro *nesso causale* e non semplicemente in base alla loro *contiguità*. Ci si può domandare come mai questa facoltà sia così simile negli uomini e negli animali più semplici. Una buona ragione è che tutti gli animali devono affrontare analoghi problemi di sopravvivenza e di adattamento. L'apprendimento costituisce senza dubbio una soluzione utile di questo problema e una soluzione biologica soddisfacente, una volta che si sia sviluppata, continua a venir selezionata. Sembra probabile che il condizionamento classico, e forse anche tutte le altre forme di apprendimento associativo, si siano evolute per mettere in grado gli animali di distinguere, in maniera chiara e prevedibile, gli eventi che si verificano insieme da quelli che solo raramente compaiono associati. In altre parole, il cervello sembra essersi evoluto come un rivelatore dei rapporti di causa che si stabiliscono fra gli eventi che hanno luogo nell'ambiente e che vengono messi in luce dalla loro correlazione positiva o dalla loro associazione.

Quali possono essere le condizioni ambientali che hanno modellato o mantenuto meccanismi comuni di apprendimento in specie animali tanto diverse? Tutti gli animali devono essere in grado di riconoscere una preda dai predatori; devono andare in cerca di cibi che abbiano un valore nutritivo ed evitare quelli velenosi. Questi tipi di conoscenze o sono programmate geneticamente nel sistema

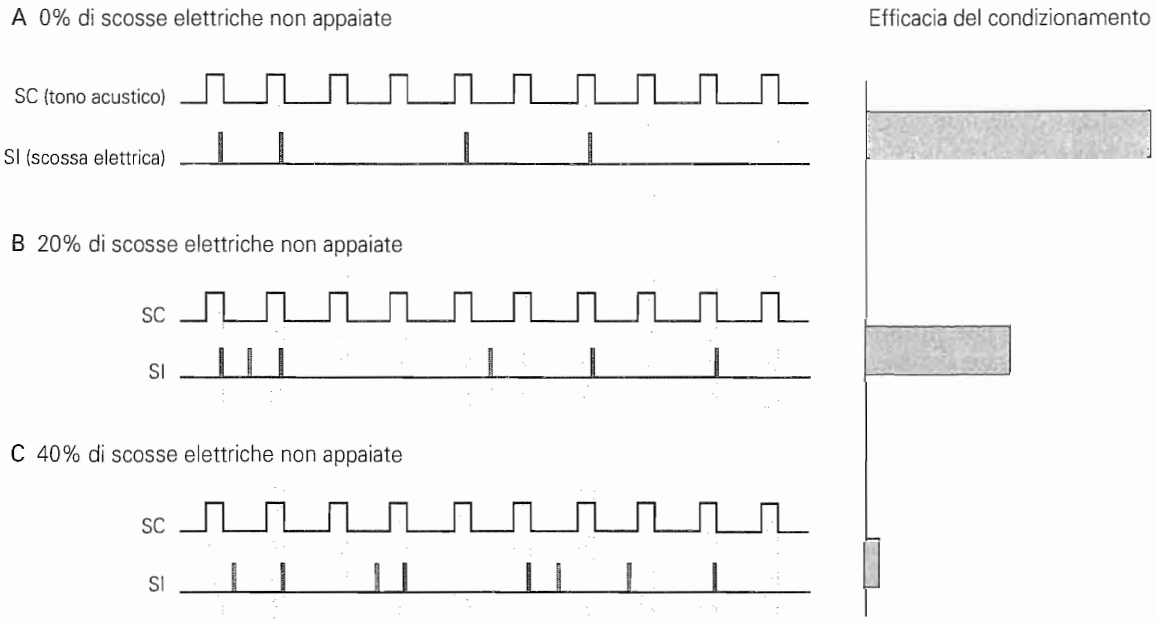


Figura 62.10 La capacità di uno stimolo condizionato (SC) di determinare la comparsa di una risposta di condizionamento classico non dipende dal numero di volte che SC viene accoppiato con lo stimolo incondizionato (SI), ma piuttosto dal grado di correlazione esistente fra SC e SI. In quest'esperimento eseguito sul Ratto, agli animali veniva ripetutamente presentato un tono acustico (SC) che nel 40% delle prove (linee verticali blu) veniva accoppiato con una scossa elettrica (SI). Talvolta la scossa elettrica veniva anche somministrata in assenza del tono acustico (linee verticali rosse). La percentuale delle prove nelle quali gli stimoli non erano accoppiati variava nei diversi gruppi di animali. **A.** Esperimento nel quale SI era sempre accoppiato con SC. **B-C.** Esempi nei quali SI veniva talvolta presentato in assenza di SC, o altrettanto spesso di quando SC e SI venivano somministrati appaiati (40%) o la metà delle volte (20%). Dopo aver proceduto al condizionamento nelle diverse situazioni specificate, veniva valutato il grado del condizionamento effettivo ottenuto, determinando quanto era divenuto efficace il tono acustico nel sopprimere la pressione su una leva, da parte dell'animale, per ottenere cibo. La soppressione della pressione sulla leva è un segnale caratteristico della risposta emotiva dell'animale che determina l'interruzione di ogni attività. Il grafico permette di vedere che in tutte e tre le condizioni scelte l'appaiamento SC-SI era sempre del 40%, ma la percentuale con cui SI veniva presentato in assenza di SC variava dallo 0% al 20% o al 40%. Quando la frequenza della somministrazione della scossa elettrica in assenza del tono acustico era pari a quella con cui la scossa stessa veniva appaiata con il tono (40%), il condizionamento ottenuto era scarso o nullo. Il condizionamento diveniva apprezzabile quando la scossa veniva somministrata in assenza del tono nel 20% delle prove, mentre il condizionamento diveniva massimo quando la scossa non veniva mai somministrata in assenza del tono (Modificata, da Rescorla, 1968.)

nervoso dei singoli animali (come è stato descritto nel Capitolo 3) o devono venir acquisiti con l'apprendimento. I programmi genetici ed evolutivi possono costituire la base del comportamento degli organismi più semplici come i batteri, ma gli animali più complessi, come i vertebrati devono essere capaci di sviluppare un apprendimento più duttile per far fronte in maniera efficace a situazioni sempre nuove e diverse. Gli animali superiori, data la natura altamente complessa dei segnali sensoriali che sono in grado di analizzare, riescono anche a stabilire alcune regole di fondo che guidano il loro comportamento rispetto al mondo esterno. Un modo efficiente di raggiungere questo scopo è quello di riconoscere il nesso causale o di previsione che lega i diversi stimoli o quello che intercorre fra un comportamento e uno stimolo.

Il condizionamento operante comporta l'associazione di un particolare comportamento con un evento di rinforzo

La seconda delle principali forme di apprendimento associativo, scoperta da Edgar Thorndike e studiata poi a fondo da B.F. Skinner e altri, è il condizionamento operante (detto anche *apprendimento per prova ed errore*). Per fare un esempio tipico di condizionamento operante ottenuto in laboratorio, un ricercatore può mettere un ratto o un piccione affamati in una camera test nella quale l'animale ottiene una ricompensa in seguito ad un comportamento particolare. Nella camera è collocata una leva che sporge da una delle pareti. Per via di un precedente apprendimento, o per una risposta innata, od in seguito ad un'attività casuale, accade che l'animale possa occasionalmente premere la leva. Se in questi casi l'animale riceve immediatamente un rinforzo positivo (p. es., del cibo), la frequenza con cui esso premerà la leva stessa tenderà ad aumentare rispetto alla frequenza spontanea.

Si può dire che l'animale abbia appreso che un certo tipo di risposta (la pressione sulla leva), fra le tante che esso può aver eseguito (per esempio essersi rassettato, essersi sollevato sulle zampe posteriori o aver camminato qua e là), viene ricompensata con del cibo. In possesso di questa informazione, è assai probabile che l'animale, tutte le volte che è affamato, esegua la risposta appropriata.

Se pensiamo che nel condizionamento classico si formi una relazione di causa-effetto fra due stimoli (SC ed

SI), si può ritenere che il condizionamento operante consista nella formazione di un rapporto di previsione fra uno stimolo (p. es., il cibo) e un comportamento (per es., la pressione sulla leva). A differenza del condizionamento classico, che saggia la capacità di mettere in atto risposte riflesse specifiche davanti a particolari stimoli, il condizionamento operante riguarda comportamenti che compaiono spontaneamente o in assenza di stimoli scatenanti identificabili. Perciò, dei comportamenti operanti si dice che vengono *emessi* piuttosto che non evocati e quando questi comportamenti determinano variazioni ambientali favorevoli (quando sono seguiti da una ricompensa o sono in grado di allontanare uno stimolo nocivo) gli animali tendono a ripeterli. In generale, i comportamenti seguiti da una ricompensa tendono a venir ripetuti, mentre quelli seguiti da conseguenze avversative, anche se non necessariamente dolorose (punizioni o rinforzi negativi), tendono ad essere evitati. Molti psicologi sperimentali ritengono che questa semplice idea, detta *legge degli effetti*, regoli la maggior parte dei comportamenti volontari.

Poiché il condizionamento classico e quello operante comportano tipi diversi di associazioni (il condizionamento classico richiede l'apprendimento dell'associazione fra due stimoli mentre quello operante richiede l'apprendimento fra un comportamento e le sue conseguenze), sarebbe lecito pensare che essi siano mediati da meccanismi nervosi diversi. In realtà, le leggi che governano il condizionamento classico e quello operante sono del tutto simili; ciò induce a ritenere che queste due forme di apprendimento possano far uso degli stessi meccanismi nervosi.

Per esempio, in entrambe le forme di condizionamento la successione temporale è particolarmente critica. Nel condizionamento operante il rinforzo deve seguire immediatamente il comportamento operante. Se la comparsa del rinforzo tarda, si ottengono solo modesti livelli di condizionamento. L'intervallo ottimale fra comportamento e rinforzo varia a seconda del compito specifico e della specie animale. Analogamente, anche il condizionamento classico è generalmente scarso se l'intervallo fra lo stimolo condizionato e quello incondizionato diviene troppo lungo o se lo stimolo incondizionato precede quello condizionato. Infine, i rapporti di previsione hanno uguale importanza in entrambi i tipi di apprendimento. Nel condizionamento classico l'animale apprende che un determinato stimolo fa prevedere un evento successivo; nel condizionamento operante l'animale impara a prevedere le conseguenze del proprio comportamento.

L'apprendimento associativo non è casuale ma è condizionato dalla struttura biologica di ciascun organismo

Per molti anni si è ritenuto che il condizionamento classico potesse aver luogo semplicemente associando in maniera arbitraria due stimoli qualunque o, nel caso del condizionamento operante, qualsiasi risposta a qualsiasi rinforzo. Recenti ricerche hanno tuttavia dimostrato che esistono importanti limitazioni biologiche nell'apprendimento associativo.

Come abbiamo visto, gli animali, in generale, imparano ad associare stimoli che sono importanti per la loro sopravvivenza. Questa caratteristica dell'apprendimento associativo illustra bene un principio che abbiamo già incontrato nei capitoli precedenti a proposito dei problemi percettivi. Il cervello non è una *tabula rasa* ed è capace di percepire determinati stimoli e non altri. Esso può, di conseguenza, mettere in luce certi rapporti presenti nell'ambiente esterno e non altri. Pertanto, non tutti i rinforzi hanno uguale efficacia con ogni stimolo o con ogni risposta. Per esempio, gli animali imparano ad evitare certi cibi (si parla di *diffidenza per l'esca*, in quanto gli animali imparano ad evitare le esche alimentari avvelenate presenti nel loro ambiente naturale). Se un particolare stimolo gustativo (p. es., il gusto della vaniglia) viene seguito da un rinforzo negativo (p. es., da nausea prodotta da un veleno), l'animale sviluppa rapidamente una forte avversione per il gusto della vaniglia. A differenza della maggior parte delle altre forme di condizionamento, l'avversione per i cibi si sviluppa anche quando la risposta incondizionata (la nausea prodotta dal veleno) si manifesta con un ritardo anche di ore rispetto all'SC (il gusto specifico). Tutto ciò ha un senso biologico in quanto gli effetti delle tossine presenti nell'ambiente naturale si manifestano solo con un certo ritardo rispetto all'ingestione.

Nella maggior parte delle specie, ivi compreso l'Uomo, l'avversione condizionata verso i cibi è limitata agli stimoli gustativi correlati con la successiva insorgenza di un disturbo come nausea o malessere. L'avversione verso i cibi si sviluppa in misura modesta o non si sviluppa del tutto se un gusto particolare viene seguito da stimoli nocicettivi o dolorosi che non determinano nausea o senso di disgusto. E, per converso, gli animali non sviluppano avversione alcuna per stimoli acustici o visivi che vengono associati con il senso di nausea. Le esigenze dell'evoluzione naturale hanno predisposto il sistema nervoso degli animali di specie diversa ad associare determinati stimoli o un certo stimolo e un determinato comportamento molto più rapidamente di altri. Per gli animali di ogni data specie anche i fattori genetici e l'esperienza possono modificare l'efficacia di un rinforzo. I risultati che si possono ottenere con certi tipi di rinforzo variano in misura considerevole da una specie all'altra e, nell'ambito della stessa specie, da individuo ad individuo, particolarmente nella specie umana.

L'avversione per i cibi può essere un mezzo mediante il quale gli individui imparano a regolare spontaneamente la propria dieta in modo da evitare le spiacevoli conseguenze dovute all'ingestione di alimenti inadatti. Essa può anche intervenire in circostanze particolari, come nel malessere che si associa a certe forme di chemioterapia anticancerogena. L'avversione condizionata verso i cibi

presenti nella dieta di tutti i giorni può infatti giustificare, almeno in parte, la riduzione di appetito che si osserva in molti pazienti ammalati di cancro. La nausea che segue il trattamento chemioterapico del cancro può determinare un'avversione verso i cibi introdotti appena prima del trattamento.

Alcune forme di apprendimento implicito comportano l'intervento del cervelletto e dell'amigdala

È stato osservato che le lesioni di diverse regioni cerebrali importanti per l'apprendimento di tipo implicito influenzano le risposte semplici del condizionamento classico. L'esempio meglio conosciuto è il condizionamento classico del riflesso protettivo di ammiccamento del Coniglio, che è una particolare forma di apprendimento motorio. È possibile determinare un ammiccamento condizionato accoppiando uno stimolo uditivo con un soffio d'aria sull'occhio che, di per sé, provoca l'ammiccamento. Richard Thompson e collaboratori hanno osservato che la risposta condizionata (l'ammiccamento conseguente al tono acustico) viene interamente abolita da una lesione che interessi due particolari regioni cerebrali. In primo luogo, una lesione del verme del cervelletto, anche se limitata ad una zona di 2 mm^2, abolisce la risposta condizionata, mentre non altera quella incondizionata (ammiccamento conseguente al soffio d'aria). Si noti che i neuroni di questa stessa zona del cervelletto presentano un incremento di attività dipendente dall'apprendimento, che è parallela allo sviluppo della risposta comportamentale condizionata. In secondo luogo, anche una lesione del nucleo interposito, che è uno dei nuclei cerebellari profondi, è in grado di abolire l'ammiccamento condizionato. Pertanto, sia il verme che i nuclei cerebellari profondi svolgono una funzione essenziale per lo sviluppo del riflesso condizionato di ammiccamento e probabilmente anche per altre forme semplici di condizionamento classico che comportano movimenti della muscolatura scheletrica.

Masao Ito e collaboratori hanno dimostrato che il cervelletto è interessato anche ad un'altra forma di memoria implicita. Il riflesso vestibolo-oculare mantiene fissa l'immagine visiva facendo muovere gli occhi solidalmente al capo (Capitolo 41). La velocità del movimento oculare in rapporto a quella del capo (il guadagno del riflesso) non è fissa ma può venir modificata dall'esperienza. Per esempio, in un soggetto che porti per la prima volta lenti di ingrandimento i movimenti oculari evocati dal riflesso vestibolo-oculare non sono abbastanza ampi da impedire all'immagine di muoversi sulla retina. Tuttavia, con l'esperienza, il guadagno del riflesso continua gradualmente ad aumentare finché gli occhi riescono a seguire perfettamente l'immagine. Come abbiamo già visto a proposito del riflesso condizionato di ammiccamento, le variazioni del riflesso vestibolo-oculare che dipendono dall'apprendimento non solo richiedono l'intervento del cervelletto (flocculo), ma anche quello dei nuclei cerebellari profondi localizzati nel tronco dell'encefalo (i nuclei vestibolari; v. Capitoli 41 e 42). Infine, come abbiamo visto nel Capitolo 50, anche le lesioni che interessano l'amigdala alterano le risposte condizionate di paura.

L'apprendimento di alcuni comportamenti richiede sia la memoria esplicita che quella implicita

Come abbiamo visto, il condizionamento classico è in grado di associare una risposta riflessa inconscia con uno stimolo particolare e pertanto generalmente interessa le forme implicite della memoria. Tuttavia, anche queste forme semplici di apprendimento posso interessare la memoria esplicita in modo tale che l'apprendimento delle risposte finisce coll'essere mediato, almeno in parte, da processi cognitivi. Prendiamo in considerazione il seguente esperimento. Un soggetto mette la mano a palmo in giù sulla resistenza di un fornello elettrico; si accende una luce (SC) e l'individuo riceve subito dopo una scossa elettrica sulle dita. Immediatamente, la mano si ritrae (risposta incondizionata). Dopo parecchie prove di condizionamento luce-scossa, il soggetto ritrae la mano non appena viene accesa la luce. Il soggetto è stato condizionato; ma che cosa, esattamente, è stato condizionato?

Sembrerebbe che la luce sia in grado di evocare una sequenza specifica di contrazioni muscolari (un *riflesso*) che determina l'allontanamento della mano. Tuttavia, cosa accade ora se il soggetto mette la mano sul fornello con il dorso in giù e viene di nuovo presentata una luce? Se è stata condizionata una sequenza specifica di contrazioni muscolari, la luce dovrebbe ora produrre una risposta che spinge la mano *verso* il fornello. D'altra parte, se il soggetto ha acquisito l'informazione che la luce significa "scossa elettrica", la sua risposta sarà invece coerente con quel tipo di informazione. In realtà, il soggetto esegue spesso una *risposta adattativa* allontanando anche in questo caso la mano dal fornello. Pertanto, il soggetto non impara soltanto ad eseguire un tipo di risposta stereotipata verso uno stimolo, ma acquisisce piuttosto un'informazione che il sistema nervoso può impiegare per formulare una risposta appropriata verso nuove situazioni.

Come viene ben chiarito dall'esempio precedente, l'apprendimento comprende spesso sia elementi di apprendimento implicito che di apprendimento esplicito. Per esempio, imparare a guidare l'automobile richiede l'esecuzione conscia di una serie di sequenze motorie specifiche necessarie a controllare l'automobile stessa; con l'abitudine, tuttavia, la guida dell'automobile diviene un'attività automatica ed inconscia. Analogamente, dopo una ripetuta esposizione ad un certo evento (*apprendimento semantico*), la rievocazione di quell'evento provocata da qualche elemento pertinente al fatto stesso può diventare virtualmente istantanea e non richiedere una ricerca conscia e deliberata nella nostra memoria.

Sia la memoria esplicita che quella implicita sono conservate in stadi successivi

È noto da tempo che dopo aver perso la conoscenza per un incidente, un individuo può andare incontro ad una perdita selettiva di memoria che riguarda gli eventi intervenuti immediatamente prima dell'incidente stesso (amnesia retrograda). Questo fenomeno è stato molto ben documentato dagli studi condotti su animali mediante l'uso di agenti traumatici come lo shock elettroconvulsivo, i traumi fisici cerebrali e l'impiego di farmaci che deprimono l'attività neuronale o inibiscono la sintesi proteica nel sistema nervoso. Nell'Uomo, i traumi cranici possono determinare un'amnesia che è particolarmente evidente per gli eventi recenti, tipicamente per quelli che hanno luogo poche ore o al massimo qualche giorno prima del trauma. L'ambito temporale dell'amnesia retrograda, tuttavia, è molto variabile da un paziente all'altro, andando da pochi secondi a parecchi anni, a seconda della natura e dell'importanza della nozione appresa e della natura e della gravità delle lesioni che determinano l'amnesia.

Le ricerche sulla conservazione e sulla perdita della memoria hanno permesso di formulare un modello, comunemente usato, di conservazione della memoria in stadi successivi. Le afferenze cerebrali vengono elaborate nella memoria operativa a breve termine prima di venir trasformate, attraverso uno o più stadi, in tracce più durature che vengono conservate a lungo termine. Un sistema di ricerca e di ricupero delle tracce mnemoniche sovrintende a questi meccanismi di conservazione e consente di rendere disponibili le informazioni per l'esecuzione di compiti specifici.

Secondo questo modello, la memoria può venire compromessa in punti diversi. Per esempio, può aver luogo una perdita del contenuto del magazzino delle tracce mnemoniche; come abbiamo visto (Capitolo 58), nel morbo di Alzheimer si ha effettivamente una perdita di cellule nervose a livello della corteccia entorinale. Alternativamente, un trauma cranico può compromettere il sistema di ricerca e di ricupero delle tracce della memoria. Questa conclusione è avvalorata dall'osservazione che il trauma può talvolta alterare la memoria solo temporaneamente ed il ricordo di una parte notevole degli eventi dimenticati tende gradualmente a ritornare. Se le tracce immagazzinate fossero andate completamente distrutte, è evidente che non avrebbero potuto più venir ricuperate.

Le osservazioni fatte su pazienti sottoposti a trattamento elettroconvulsivo (TEC) per la cura di forme depressive hanno confermato ed esteso i risultati ottenuti con gli esperimenti fatti sugli animali. Gruppi di pazienti sono stati sottoposti ad un test in grado di quantificare in maniera attendibile il grado di memoria concernente eventi relativamente recenti (1-2 anni), eventi più vecchi (3-9 anni) ed eventi ancora più lontani nel tempo (9-16 anni). Si chiedeva ai pazienti di identificare con uno sforzo mnemonico volontario le sigle di diversi programmi televisivi che erano stati trasmessi in un certo anno, fra il 1957 e il 1972. I pazienti venivano esaminati prima del TEC e riesaminati (per un diverso gruppo di programmi televisivi) dopo il trattamento stesso. Sia prima che dopo TEC, la memoria per i programmi televisivi appariva costantemente maggiore per quelli più recenti. Dopo TEC, tuttavia, i pazienti presentavano una perdita di memoria significativa, ma transitoria, per i programmi più recenti, mentre il ricordo dei programmi più vecchi rimaneva praticamente analogo a quello registrato prima del trattamento (Figura 62.11).

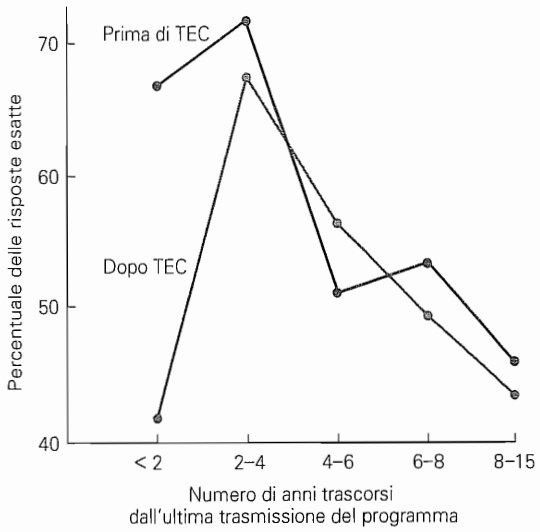


Figura 62.11 Le memorie recenti sono più suscettibili ad essere cancellate dal trattamento elettroconvulsivo (TEC) rispetto a quelle più vecchie. Il grafico rappresenta le risposte di un gruppo di pazienti saggiati per la loro capacità di ricordarsi le sigle di programmi televisivi trasmessi per un anno nel periodo compreso fra il 1957 ed il 1972. Le prove sono state eseguite prima e dopo che i pazienti fossero sottoposti a TEC come trattamento antidepressivo. Dopo TEC i pazienti presentavano una perdita significativa ma transitoria della memoria riguardante i programmi più recenti (1-2 anni), ma non di quella relativa ai programmi più vecchi. (Modificata, da Squire e collaboratori, 1975.)

Queste osservazioni possono venir interpretate considerando che il richiamo (il ricordo) delle memorie più recenti può venir facilmente alterato fino a che le tracce mnemoniche non sono state trasformate in memorie a lungo termine. Una volta trasformate, le tracce di memoria divengono relativamente stabili ma, mano a mano che passa il tempo, anche in assenza di traumi esterni, si ha una perdita graduale delle informazioni immagazzinate o una ridotta capacità di rintracciarle. Perciò, la massa totale delle memorie disponibili va continuamente incontro a modificazioni in funzione del tempo per via della sua suscettibilità alle alterazioni.

Parecchi esperimenti sugli effetti dei farmaci sull'apprendimento suffragano l'ipotesi che le tracce della memoria siano tempo-dipendenti e soggette a modificazioni, soprattutto non appena si sono formate. Per esempio, negli animali, dosi subconvulsivanti di farmaci eccitatori, come la stricnina, possono migliorare la ritenzione degli elementi appresi anche quando la sostanza viene somministrata dopo le sedute di addestramento. Se il farmaco

viene somministrato agli animali subito dopo l'addestramento, la ritenzione delle tracce mnemoniche, saggiata il giorno successivo, risulta facilitata. Se, al contrario, il farmaco viene dato con ritardo (parecchie ore) rispetto all'addestramento, non esercita alcun effetto. Al contrario, gli inibitori della sintesi proteica somministrati nel corso delle prove di addestramento bloccano selettivamente la formazione delle tracce mnemoniche a lungo termine ma non di quelle a breve termine.

Una visione d'insieme

Le ricerche neurobiologiche sulla memoria hanno permesso di stabilire tre principi di carattere generale: la memoria si sviluppa in stadi successivi, la memoria a lungo termine è rappresentata in regioni diverse del sistema nervoso, la memoria esplicita e quella implicita interessano circuiti neuronali diversi.

I diversi tipi di memoria interessano quindi regioni diverse e diverse combinazioni di regioni del sistema nervoso. La memoria esplicita è alla base dell'apprendimento di fatti ed esperienze e comporta cognizioni che sono duttili e che possono venir riferite con espressioni verbali. I processi della memoria implicita comprendono invece memorie relative ad esperienze percettive e ad atti motori e consistono di nozioni legate a stimoli e che si esprimono mediante l'esecuzione di compiti che non richiedono l'intervento di atti coscienti e non possono venir facilmente espressi verbalmente. La memoria implicita si esplica automaticamente nell'esecuzione di compiti manuali, mentre la memoria esplicita deve essere richiamata deliberatamente.

La conservazione a lungo termine delle memorie esplicite richiede l'integrità del lobo temporale. La memoria implicita interessa il cervelletto e l'amigdala, nonché le strutture sensoriali e motorie specifiche necessarie per l'apprendimento dei relativi compiti. I processi della memoria che riguardano tipi di apprendimenti diversi richiedono inoltre l'intervento di numerose strutture cerebrali. Per esempio, l'apprendimento degli adattamenti necessari per i riflessi vestibolo-oculari comporta l'intervento di almeno due diverse strutture cerebrali e l'apprendimento esplicito necessita delle strutture del neocortex e della formazione dell'ippocampo. Vi sono buone ragioni per ritenere che anche all'interno di una singola struttura cerebrale le diverse informazioni mnemoniche siano rappresentate in siti distinti.

Questi meccanismi di analisi disposti in parallelo possono in parte spiegare perché una lesione circoscritta non sia in grado di eliminare del tutto tracce mnemoniche specifiche e perfino semplici tracce di memoria implicita. Un altro importante fattore che può spiegare perché lesioni circoscritte non siano spesso in grado di eliminare singole tracce mnemoniche può ritrovarsi nella natura essenziale dell'apprendimento. Come vedremo nel prossimo capitolo, i processi della memoria comportano modificazioni sia funzionali che strutturali a livello delle sinapsi dei circuiti che partecipano all'apprendimento dei singoli compiti. Sebbene sia piuttosto probabile che tali modificazioni interessino soltanto tipi particolari di neuroni, la natura complessa di molti compiti avvalora l'idea che tali neuroni siano ampiamente distribuiti lungo le vie che mediano la risposta. Pertanto, alcune componenti delle informazioni che vengono custodite (p. es., alcune delle modificazioni sinaptiche) potrebbero non venir interessate da lesioni circoscritte. Inoltre, il sistema nervoso potrebbe essere in grado di ricostruire una rappresentazione sufficientemente attendibile delle tracce mnemoniche originali utilizzando il seppur limitato complesso delle informazioni superstiti, allo stesso modo con cui il cervello costruisce normalmente le memorie consce.

Eric R. Kandel
Irving Kupfermann
Susan Iversen

LETTURE SCELTE

Corkin S, Amaral DG, González RG, Johnson KA, Hyman BT. 1997. H.M.'s medial temporal lobe lesion: findings from magnetic resonance imaging. J Neurosci 17:3964–3979.

Kamin LJ. 1969. Predictability, surprise, attention, and conditioning. In: BA Campbell and RM Church (eds). *Punishment and Aversive Behavior*, pp. 279–296. New York: Appleton-Century-Crofts.

Maguire EA, Frackowiak RS, Frith CD. 1996. Learning to find your way: a role for the human hippocampal formation. Proc R Soc London B 263:1745–1750.

McClelland JL, McNaughton BL, O'Reilly RC. 1995. Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. Psych Rev 3:419–457.

Milner B. 1966. Amnesia following operation on the temporal lobes. In: CWM Whitty and OL Zangwill (eds). *Amnesia*, pp. 109–133. London: Butterworths.

Milner B, Squire LR, Kandel ER. 1998. Cognitive neuroscience and the study of memory. Neuron 20:445–468.

Muller R. 1996. A quarter of a century of place cells. Neuron 17:813–822.

Schwartz B, Robbins SJ. 1994. *Psychology of Learning and Behavior*. 4th ed. New York: Norton.

Schacter D. 1996. *Searching For Memory. The Brain, the Mind and the Past*. New York: Harper Collins/Basic Books.

Squire LR, Kandel ER. 1999. *Memory: From Mind to Molecules*. New York: Freeman.

Squire LR, Zola-Morgan S. 1991. The medial temporal lobe memory system. Science 253:1380–1386.

Steinmetz JE, Lavond DG, Ivkovich D, Logan CG, Thompson RF. 1992. Disruption of classical eyelid conditioning after cerebellar lesions: damage to a memory trace system or a simple performance deficit? J Neurosci 12:4403–4426.

BIBLIOGRAFIA

Bartlett FC. 1932. *Remembering: a Study in Experimental and Social Psychology.* Cambridge, England: The University Press.

Blakemore C. 1977. *Mechanics of the Mind.* Cambridge, MA: Cambridge Univ. Press.

Domjan M, Burkhard B. 1986. *The Principles of Learning and Behavior,* 2nd ed. Monterey, CA: Brooks/Cole.

Drachman DA, Arbit J. 1966. Memory and the hippocampal complex II. Is memory a multiple process? Arch Neurol 15:52–61.

du Lac S, Raymond JL, Sejnowski TJ, Lisberger SG. 1995. Learning and memory in the vestibulo-ocular reflex. Annu Rev Neurosci 18:409–441.

Farah M. 1990. *Visual Agnosia.* Cambridge, MA: MIT Press.

Frackowiak RS. 1994. Functional mapping of verbal memory and language. Trends Neurosci 17:109–115.

Hebb DO. 1966. *A Textbook of Psychology.* Philadelphia: Saunders.

Martin A, Wiggs CL, Ungerleider LG, Haxby JV. 1996. Neural correlates of category-specific knowledge. Nature 379:649–652.

McCarthy, RA, Warrington EK. 1990. *Cognitive Neuropsychology: A clinical Introduction.* San Diego: Academic Press.

McClelland JL, McNaughton BL, O'Reilly RC. 1995. Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. Psychol Rev 102:419–457.

McGaugh JL. 1990. Significance and remembrance: the role of neuromodulatory systems. Psychol Sci 1:15–25.

Pavlov IP. 1927. *Conditioned Reflexes: Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex.* Anrep GV, trans. London: Oxford University Press.

Penfield W. 1958. Functional localization in temporal and deep sylvian areas. Res Publ Assoc Res Ment Dis 36:210–226.

Rescorla RA. 1968. Probability of shock in the presence and absence of CS in fear conditioning. J Comp Physiol Psychol 66:1–5.

Rescorla RA. 1988. Behavioral studies of Pavlovian conditioning. Annu Rev Neurosci 11:329–352.

Skinner BF. 1938. *The Behavior of Organisms: An Experimental Analysis.* New York: Appleton-Century-Crofts.

Squire LR. 1987. *Memory and Brain.* New York: Oxford University Press.

Squire LR, Slater PC, Chace PM. 1975. Retrograde amnesia: temporal gradient in very long term memory following electroconvulsive therapy. Science 187:77–79.

Thorndike EL. 1911. *Animal Intelligence: Experimental Studies.* New York: Macmillan.

Tulving E, Schacter DL. 1990. Priming and human memory systems. Science 247:301–306.

Warrington EK, Weiskrantz L. 1982. Amnesia: a disconnection syndrome? Neuropsychologia 20:233–248.

63 I meccanismi cellulari dell'apprendimento e le basi biologiche dell'individualità

- **La conservazione a breve termine delle tracce della memoria implicita relative a forme semplici di apprendimento dipende da modificazioni di efficacia della trasmissione sinaptica**
  - L'abitudine comporta una depressione presinaptica della trasmissione degli impulsi che dipende dal livello dell'attività sinaptica
  - La sensibilizzazione comporta una facilitazione presinaptica della trasmissione degli impulsi
  - Il condizionamento classico comporta una facilitazione presinaptica della trasmissione degli impulsi che dipende sia dall'attività dell'elemento presinaptico che da quella dell'elemento postsinaptico
- **Nella sensibilizzazione e nel condizionamento classico la conservazione a lungo termine delle tracce della memoria implicita comporta l'intervento della via AMPc-PKA-MAPK-CREB**
  - Le ricerche di biologia molecolare sulla sensibilizzazione di lunga durata hanno permesso di evidenziare il ruolo svolto dalla via dell'AMPc nella memoria a lungo termine
  - Anche le ricerche genetiche sulla conservazione delle tracce della memoria implicita nel condizionamento classico sottolineano l'importanza della via AMPc-PKA-CREB
- **Nei mammiferi la memoria esplicita dipende da processi di potenziamento a lungo termine che si svolgono nell'ippocampo**
  - Il potenziamento a lungo termine che ha luogo nella via delle fibre muscoidi ha carattere non associativo
  - Il potenziamento a lungo termine che dipende dalle collaterali di Schaffer ha carattere associativo
  - Il potenziamento a lungo termine ha una fase precoce transitoria ed una fase tardiva di consolidamento
  - L'interferenza di fattori genetici con i meccanismi di potenziamento a lungo termine si riflette nelle proprietà delle cosiddette cellule di posizione dell'ippocampo
  - Il potenziamento associativo a lungo termine è della massima importanza per i processi della memoria spaziale
- **Esiste un alfabeto molecolare della memoria?**
- **Le modificazioni delle mappe somatotopiche determinate dall'apprendimento sono in grado di influire sull'espressione biologica dell'individualità**
- **Le modificazione neurologiche che si accompagnano ai processi di apprendimento permettono di approfondire le nostre conoscenze sulle malattie psichiatriche**
- **Una visione d'insieme**

In tutto questo libro abbiamo cercato di sottolineare che il comportamento è determinato dall'attività cerebrale e che le disfunzioni cerebrali danno origine ad alterazioni caratteristiche del comportamento. Il comportamento, a sua volta, viene modellato dall'apprendimento. Dobbiamo ora domandaci in che modo l'apprendimento agisca sull'attività cerebrale per mutare il comportamento, in che modo vengono acquisite nuove nozioni ed in che modo, una volta acquisite, esse siano conservate in memoria. Nel capitolo precedente abbiamo visto che la memoria, che è il prodotto dell'apprendimento, non è in realtà un processo unico ma comprende almeno due componenti. Una *memoria implicita* (o non dichiarativa) inconscia, che riguarda le capacità percettive e le abilità motorie, ed una *memoria esplicita* (o dichiarativa) che riguarda persone, luoghi e oggetti e richiede un ricordo consapevole.

In questo capitolo prenderemo in esame sia i meccanismi cellulari e molecolari che stanno alla base delle forme più semplici di conservazione implicita della memoria negli invertebrati, che le più complesse forme esplicite, caratteristiche dei vertebrati. Vedremo che i meccanismi molecolari della memoria sono stati ampiamente conservati dall'evoluzione naturale e che anche le più

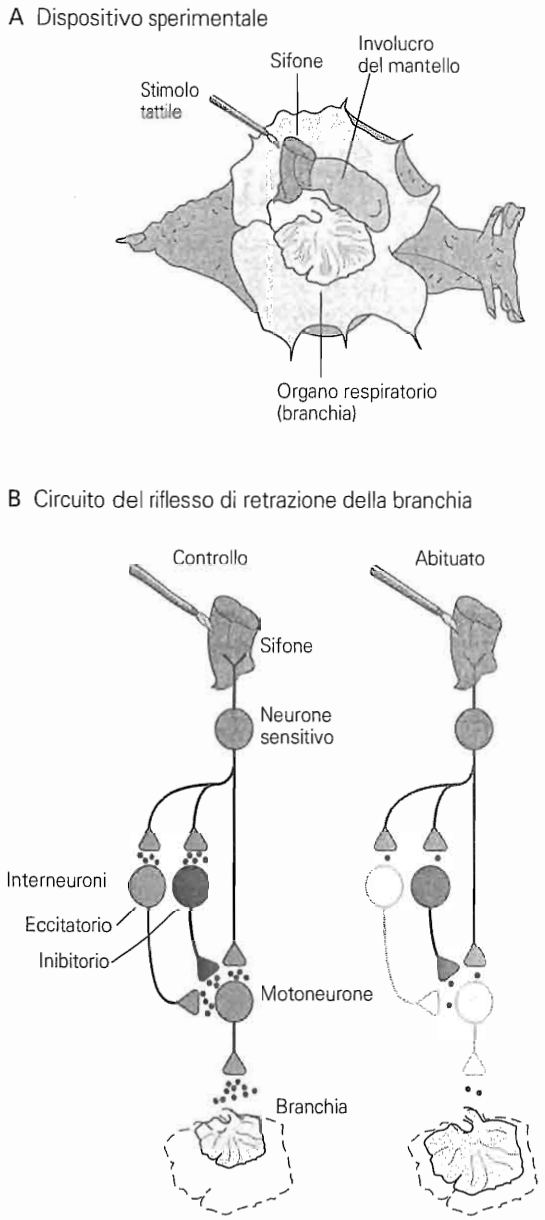


Figura 63.1 I meccanismi cellulari dell'abitudine sono stati studiati nel riflesso di retrazione della branchia della lumaca marina Aplysia. A. Veduta dorsale di *Aplysia* che mette in evidenza l'organo respiratorio (branchia) normalmente nascosto dall'involucro del mantello. L'involucro del mantello termina con il sifone, che è un condotto carnoso che serve all'animale per espellere l'acqua marina e i prodotti di rifiuto. Uno stimolo tattile applicato al sifone evoca il riflesso di retrazione della branchia. Se gli stimoli si ripetono interviene l'abitudine. B. Questo circuito semplificato mette in evidenza i principali elementi del riflesso di retrazione della branchia e i siti interessati al fenomeno dell'abitudine. Nel circuito vi sono circa 24 meccanocettori del ganglio addominale che innervano la cute del sifone. Queste cellule sensitive glutammatergiche formano sinapsi con una costellazione di sei motoneuroni che innervano la branchia e con diversi gruppi di interneuroni eccitatori e inibitori che stabiliscono sinapsi sui motoneuroni. (Per ragioni di semplicità nella figura è rappresentato un solo neurone di ciascun tipo). La stimolazione ripetuta del sifone determina una depressione della trasmissione sinaptica sia fra i neuroni sensitivi ed i motoneuroni che fra certi interneuroni ed i motoneuroni.

complesse forme di apprendimento e di memoria dipendono in gran parte dagli stessi meccanismi molecolari che caratterizzano le forme più semplici. Prenderemo infine in esame la considerazione che questi meccanismi svolgono un ruolo importante nello sviluppo delle singole personalità in quanto modificano le connessioni che mettono in rapporto i diversi neuroni cerebrali.

La conservazione a breve termine delle tracce della memoria implicita relative a forme semplici di apprendimento dipende da modificazioni di efficacia della trasmissione sinaptica

La maggior parte dei progressi delle nostre conoscenze sui meccanismi cellulari di conservazione delle tracce mnemoniche sono stati fatti esaminando le forme più elementari di apprendimento come l'abitudine, la sensibilizzazione ed il condizionamento classico. Queste modificazioni cellulari sono state analizzate studiando il comportamento di invertebrati semplici e diversi riflessi dei vertebrati come i riflessi di flessione, le risposte alla paura e l'ammiccamento. La maggior parte delle forme semplici di apprendimento implicito comportano modificazioni dell'efficacia delle connessioni sinaptiche appartenenti alle vie che mediano questi comportamenti.

L'abitudine comporta una depressione presinaptica della trasmissione degli impulsi che dipende dal livello dell'attività sinaptica

L'*abitudine* è la forma più semplice di apprendimento implicito mediante la quale un animale apprende le proprietà di uno stimolo nuovo che si rivela come innocuo. Davanti ad un nuovo stimolo, infatti, l'animale risponde dapprima con una serie di riflessi di orientamento. Se poi lo stimolo non è né utile né dannoso, l'animale dopo una serie di esposizioni, impara ad ignorarlo.

I primi studi sull'abitudine risalgono ad Ivan Pavlov e a Charles Sherrington. Nel corso dei suoi studi sulla postura e la locomozione Sherrington osservò che certe forme di comportamento riflesso, come la retrazione di un arto in seguito a stimolazione ripetitiva, si riducevano di intensità e ricomparivano solo dopo parecchi secondi di intervallo. Sherrington emise l'ipotesi che questa attenuazione, che egli chiamò abitudine, fosse dovuta ad una riduzione dell'efficacia sinaptica delle vie attraverso le quali i motoneuroni venivano ripetutamente attivati.

Questo problema fu studiato in seguito, a livello cellulare, da Alden Spencer e Richard Thompson. Questi AA. osservarono uno stretto parallelismo, sia a livello cellulare che comportamentale, fra l'abitudine che si stabilisce nel riflesso di flessione del Gatto e quella di risposte comportamentali più complesse dell'Uomo. Spencer e Thompson osservarono, mediante derivazioni intracellulari dai motoneuroni spinali del Gatto, che l'abitudine determina una riduzione dell'efficacia delle connessioni sinaptiche presenti fra gli interneuroni eccitatori ed i motoneuroni. Al contrario, le connessioni fra i neuroni sensi-

tivi che innervano la cute e gli interneuroni non andavano incontro ad alcuna modificazione.

Poiché l'organizzazione degli interneuroni del midollo spinale è molto complessa, è risultato difficile analizzare ulteriormente i meccanismi cellulari dell'abitudine nel riflesso flessorio. Per far progressi in questa direzione era necessario poter disporre di un modello più semplice. La lumaca di mare *Aplysia californica*, che ha un sistema nervoso molto semplice che comprende soltanto 20.000 cellule, si è dimostrato un eccellente modello per lo studio delle forme di memoria implicita. L'*Aplysia* possiede un gruppo di riflessi difensivi di retrazione della branchia e del sifone, che è un piccolo condotto carnoso situato sopra la branchia usato per espellere l'acqua marina e le deiezioni (Figura 63.1A). Questi riflessi possono essere considerati simili al riflesso di flessione della gamba studiato da Spencer e Thompson. Per esempio se si dà un leggero stimolo tattile al sifone, sia il sifone che la branchia si retraggono. Se tali stimolazioni vengono ripetute più volte, questi riflessi vanno incontro ad abitudine. Come vedremo in seguito, queste risposte possono anche venir sensibilizzate e divenir oggetto di condizionamento classico.

Il riflesso di retrazione della branchia in *Aplysia* è stato studiato a fondo. In risposta ad uno stimolo inaspettato, i neuroni sensitivi che innervano il sifone determinano l'insorgenza di potenziali postsinaptici eccitatori negli interneuroni e nei motoneuroni (Figura 63.1B). I potenziali postsinaptici eccitatori dei neuroni sensitivi e degli interneuroni vanno incontro a sommazione temporale e spaziale e determinano una energica scarica ripetitiva da parte dei motoneuroni, che produce infine un vivace movimento di retrazione della branchia. Se lo stimolo viene presentato ripetutamente, i potenziali monosinaptici eccitatori indotti dai neuroni sensitivi negli interneuroni e nelle cellule motrici si riducono progressivamente di ampiezza. Con la ripetizione degli stimoli, parecchi interneuroni eccitatori determinano anche la comparsa di potenziali sinaptici di ampiezza progressivamente minore nei motoneuroni, con il risultato che questi ultimi rispondono meno vivacemente ed anche la forza della risposta riflessa diviene minore.

Che cosa determina la riduzione dell'efficacia della trasmissione sinaptica dei neuroni sensitivi? L'analisi quantale ha messo in evidenza che la diminuzione dell'efficacia sinaptica dipende dalla diminuzione del numero di vescicole di neurotrasmettitore che vengono liberate dalle terminazioni presinaptiche dei neuroni sensitivi. I neuroni sensitivi impiegano come neurotrasmettitore il glutammato. Il glutammato interagisce con due tipi di recettori presenti sulla membrana dei motoneuroni: uno di questi è simile al recettore N-metil-D-aspartato (NMDA) dei vertebrati e l'altro a uno dei tipi non-NMDA (Capitolo 12). La sensibilità di questi recettori non risulta modificata nell'abitudine. Non è ancora ben chiaro come si produca la riduzione della liberazione del neurotrasmettitore. Si ritiene che una parte di questa diminuzione sia dovuta ad una ridotta mobilizzazione delle vescicole contenenti il neurotrasmettitore verso le zone attive (v. Capitolo 14) che dura alcuni minuti.

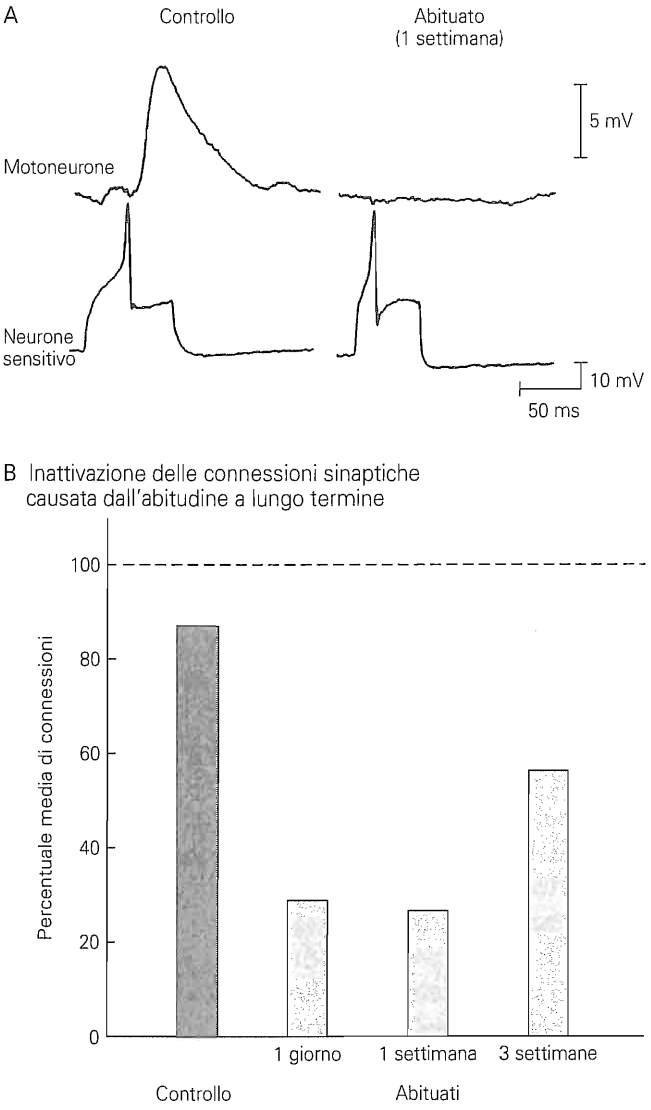


Figura 63.2 In *Aplysia* l'abitudine a lungo termine del riflesso di retrazione della branchia trova un corrispettivo a livello cellulare in una notevole depressione dell'efficacia delle sinapsi interposte fra i neuroni sensitivi e i motoneuroni. (Modificata, da Castellucci e collaboratori, 1978.)
A. Confronto dei potenziali sinaptici di un neurone sensitivo e di un motoneurone in un animale di controllo (non addestrato) e in un animale sottoposto ad abitudine a lungo termine. Nell'animale abituato una settimana dopo l'addestramento non è rilevabile alcun potenziale sinaptico.
B. Percentuale media delle connessioni rilevabili fisiologicamente negli animali abituati, a tre tempi diversi dopo un addestramento che ha determinato la comparsa di abitudine a lungo termine.

Le modificazioni *plastiche* persistenti della efficacia funzionale delle connessioni sinaptiche costituiscono quindi i meccanismi cellulari che mediano il processo di memoria a breve termine dell'abitudine. In questo caso, poiché le modificazioni hanno luogo a diversi livelli del circuito riflesso, la memoria è distribuita e conservata in tutto il circuito e non in un solo sito specializzato. La depressione delle connessioni sinaptiche stabilite dai neuro-

ni sensitivi, dagli interneuroni o da entrambi è un meccanismo assai diffuso ed è in grado di spiegare il processo dell'abitudine in alcune risposte di fuga assai studiate, come quelle del Gambero d'acqua dolce e dello Scarafaggio, così come nei riflessi di trasalimento dei vertebrati.

I meccanismi sinaptici che stanno alla base dei meccanismi dell'abitudine possono avere almeno due sorgenti di variabilità. Innanzitutto la sede dei fenomeni depressivi può essere localizzata a diversi livelli sinaptici. Per esempio, nel riflesso spinale di flessione non si riscontra alcuna depressione della trasmissione sinaptica a livello delle sinapsi che mettono direttamente in comunicazione i neuroni sensitivi con gli interneuroni. Si ritiene, al contrario, che la depressione possa aver luogo a valle, a livello delle sinapsi che connettono certi tipi di interneuroni con i motoneuroni interessati al riflesso. In secondo luogo, si ammette che anche altri meccanismi estranei alla depressione omosinaptica, come, per esempio, un'esaltazione dell'inibizione sinaptica, possano contribuire allo stabilirsi del fenomeno dell'abitudine.

Queste ricerche hanno messo in luce che l'apprendimento può metter capo a variazioni dell'efficacia sinaptica e che il tempo durante il quale le tracce mnemoniche vengono conservate nella memoria a breve termine dipende dalla persistenza delle modificazioni che si instaurano a livello delle sinapsi. Queste ricerche sollevano, a loro volta altri interrogativi: di quanto può variare l'efficienza della trasmissione sinaptica e quanto possono durare tali modificazioni di efficienza? Un'unica seduta di addestramento, nella quale vengono somministrati 10 stimoli tattili al sifone, determina nell'*Aplysia* un'abitudine a breve termine del riflesso di retrazione della branchia, che può durare alcuni minuti, ma quattro sedute di un addestramento simile, separate da periodi che possono variare da qualche ora ad un giorno, determinano un'abitudine a lungo termine che può durare fino a tre settimane! Negli esemplari di *Aplysia* non sottoposti ad alcun trattamento il 90% dei neuroni sensitivi stabilisce sinapsi fisiologicamente caratterizzabili con motoneuroni della branchia. Negli animali sottoposti ad un'abitudine a lungo termine, al contrario, il numero di tali connessioni è ridotto al 30%; questa riduzione persiste per una settimana e non è del tutto scomparsa tre settimane dopo la fine dell'addestramento. (Figura 63.2). Come vedremo fra breve, durante questo periodo di inattivazione a lungo termine della trasmissione sinaptica la struttura dei neuroni sensitivi va incontro a notevoli modificazioni.

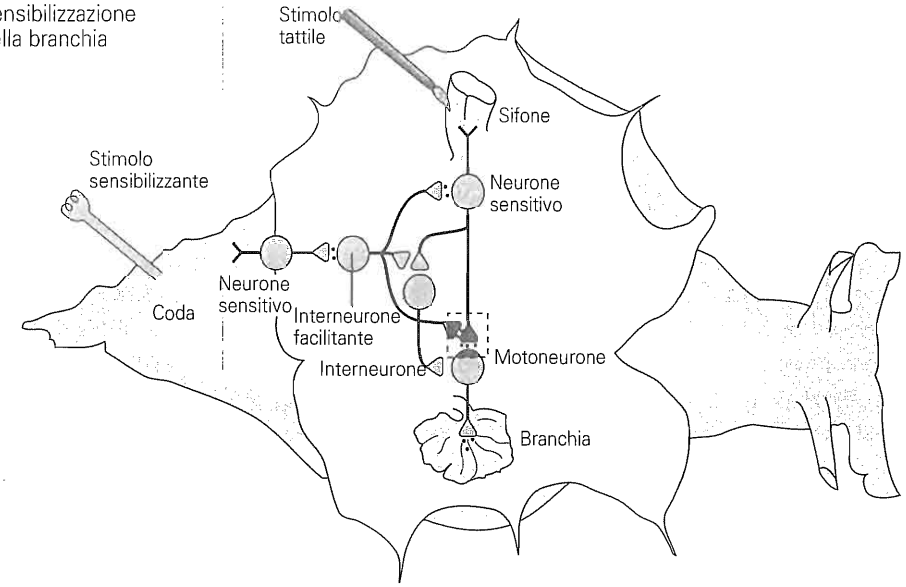
Non tutte le sinapsi sono ugualmente plastiche. Alcune sinapsi di *Aplysia* cambiano raramente anche in seguito a stimolazioni ripetitive. Al contrario, a livello delle sinapsi interessate ai processi di apprendimento e di conservazione delle tracce mnemoniche, come le connessioni fra neuroni sensitivi e motori ed alcuni interneuroni appartenenti al circuito del riflesso di retrazione, un addestramento specifico, anche modesto, specialmente se opportunamente intervallato da tempi dell'ordine dei minuti o delle ore, può produrre notevoli e durevoli modificazioni dell'efficienza sinaptica. Un addestramento massivo nel quale gli stimoli che portano all'abitudine vengono somministrati l'uno dopo l'altro, senza intervallo fra una sessione di allenamento e la successiva, inducono una memoria a breve termine molto notevole mentre quella a lungo termine è generalmente molto scarsa. Tutto ciò mette in luce un principio generale della psicologia dell'apprendimento. Un allenamento effettuato ad intervalli risulta molto più efficace che non un allenamento intensivo nel determinare la persistenza delle tracce di memoria a lungo termine.

La sensibilizzazione comporta una facilitazione presinaptica della trasmissione degli impulsi

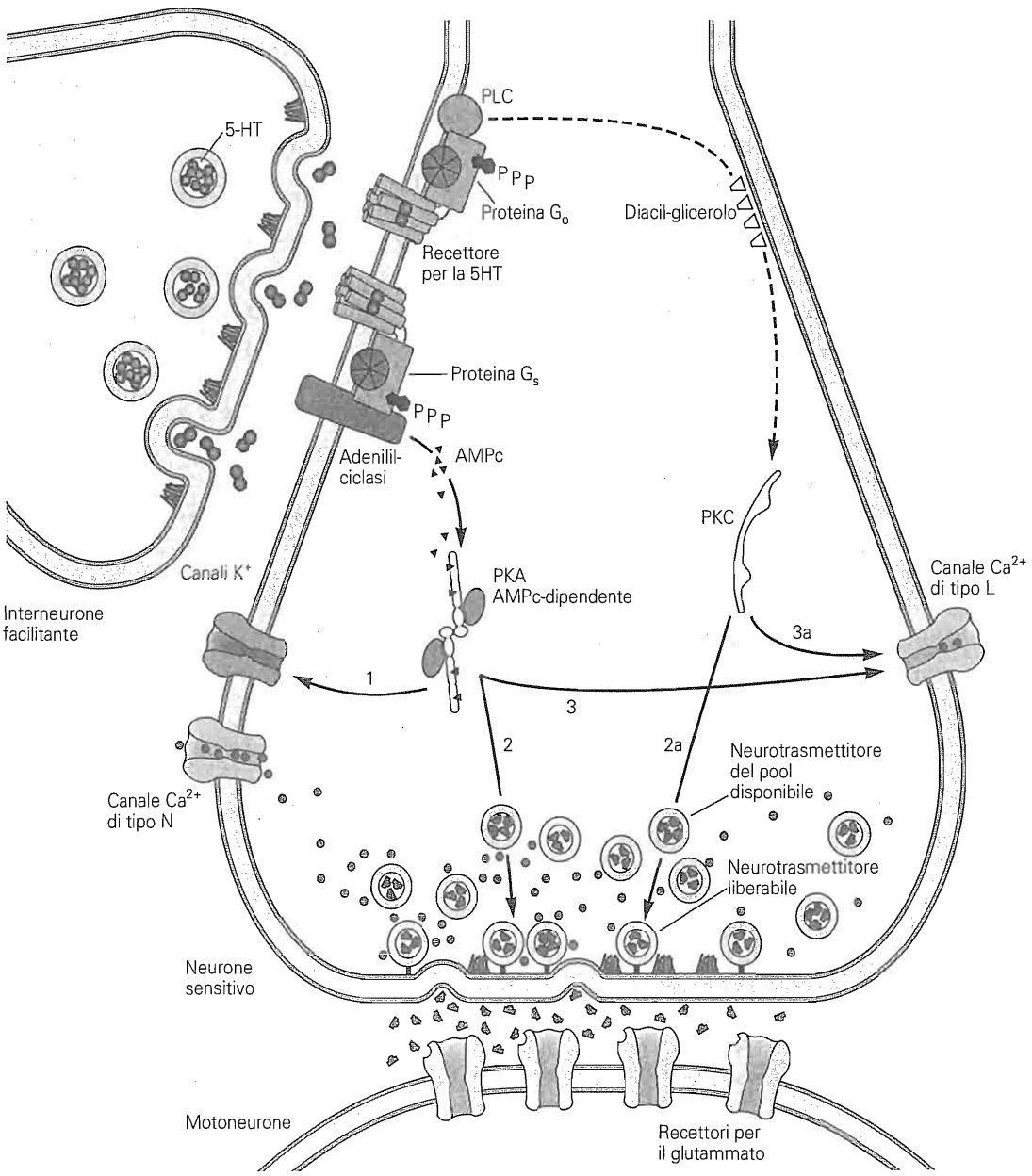
Quando un animale viene ripetutamente sottoposto a uno stimolo innocuo, impara ad abituarvisi. Al contrario, davanti ad uno stimolo *nocivo* l'animale impara generalmente a rispondere più vigorosamente non solo a quello stimolo ma pure ad altri stimoli, anche se innocui. I riflessi difensivi di retrazione e di fuga divengono più pronunciati. Questo rinforzo delle risposte riflesse, detto *sensibilizzazione*, è più complesso della semplice abitudine. Nel corso della sensibilizzazione, uno stimolo applicato ad una via nervosa diviene capace di determinare modificazioni dell'efficacia dei riflessi in altre vie nervose.

Figura 63.3 (Pagina di fronte) La sensibilizzazione a breve termine del riflesso di retrazione della branchia in *Aplysia* comporta una facilitazione presinaptica.
A. La sensibilizzazione del riflesso si può ottenere applicando uno stimolo nocivo ad un'altra parte del corpo, come la coda. Gli stimoli portati sulla coda attivano i neuroni sensitivi che eccitano gruppi di interneuroni facilitanti. Queste cellule facilitanti prendono a loro volta contatto sinaptico con le terminazioni dei neuroni sensitivi che innervano la cute del sifone, determinando un'esaltazione della liberazione del neurotrasmettitore da parte dei neuroni sensitivi a livello di queste sinapsi asso-assoniche (*facilitazione presinaptica.*)
B. La facilitazione presinaptica dei neuroni sensitivi si presume che avvenga attraverso tre vie biochimiche. Il neurotrasmettitore liberato dall'interneurone presinaptico, in questo caso la serotonina (5-HT, idrossitriptamina), si lega a due tipi di recettori. Uno si lega a una proteina G (G_s) che aumenta l'attività dell'adenilil-ciclasi. L'adenilil-ciclasi trasforma l'adenosin-trifosfato (ATP) in adenosin-monofosfato ciclico (AMPc), facendo in tal modo aumentare i livelli di AMPc nelle terminazioni del neurone sensitivo. L'AMPc, a sua volta, attiva una protein-chinasi AMPc-dipendente (PKA) attaccandosi alla sua subunità regolatrice inibitoria, che lascia libera la subunità catalitica attiva. Quest'ultima agisce in tre vie diverse. Nella via 1 la subunità catalitica fosforila canali K^+ riducendo in tal modo la corrente K^+. Ciò ha l'effetto di prolungare la durata del potenziale d'azione e di aumentare l'ingresso di Ca^{2+} e, di conseguenza, la liberazione del neurotrasmettitore.
Nella via 2 le vescicole sinaptiche contenenti il neurotrasmettitore vengono mobilizzate verso il pool dove sono facilmente liberabili, a livello delle zone attive, e anche l'efficienza del dispositivo molecolare preposto alla liberazione del neurotrasmettitore per esocitosi viene aumentata. Nella via 3 vengono aperti i canali Ca^{2+} di tipo L. La serotonina, tramite un secondo recettore, attiva un'altra proteina G (G_o), che attiva una fosfolipasi C (PLC) che, a sua volta, stimola il diacil-glicerolo della membrana ad attivare la protein-chinasi C (PKC). Le vie 2-2a e 3-3a comportano l'azione congiunta di PKA e PKC.

A Sensibilizzazione della branchia



B Tre bersagli molecolari interessati nella facilitazione presinaptica



Analogamente all'abitudine, anche la sensibilizzazione può essere a breve o a lungo termine. Per esempio, un colpo applicato alla coda di un animale determina la comparsa di una sensibilizzazione a breve termine che dura qualche minuto, mentre l'applicazione di cinque o più colpi fanno comparire una sensibilizzazione che può durare giorni e settimane.

Uno stimolo nocivo applicato alla coda esalta la trasmissione sinaptica a livello di numerose connessioni del circuito che presiede al riflesso di retrazione della branchia, ivi comprese le stesse connessioni fra i neuroni sensitivi, i motoneuroni e gli interneuroni che vengono depresse dall'abitudine. Ciò dimostra che ogni sinapsi può prender parte a più di un tipo di apprendimento e conservare più di un tipo di traccia mnemonica. Tuttavia, i meccanismi cellulari che determinano le modificazioni sinaptiche nell'abitudine e nella sensibilizzazione sono diversi. L'abitudine a breve termine dell'*Aplysia* è un *processo omosinaptico*; la riduzione della forza sinaptica è il risultato immediato dell'attività dei neuroni sensitivi e delle loro connessioni centrali nel circuito riflesso. La *sensibilizzazione* al contrario, è un processo *eterosinaptico*; l'aumento della forza sinaptica viene indotto dall'attività di interneuroni modulatori attivati dalla stimolazione della coda.

Esistono almeno tre tipi di interneuroni modulatori, fra i quali quello meglio conosciuto libera serotonina. Gli interneuroni serotoninergici e gli altri interneuroni modulatori stabiliscono sinapsi con i neuroni sensitivi, ed in particolare formano sinapsi asso-assoniche con le loro terminazioni presinaptiche (Figura 63.3A). Sia la serotonina che gli altri neurotrasmettitori di natura modulatoria, liberati dagli interneuroni in seguito ad un unico colpo applicato alla coda, si legano a particolari recettori intrinseci alle membrane attivando la proteina eterotrimerica $G_{\alpha s}$ legata al GTP. La proteina $G_{\alpha s}$ attiva l'adenilil-ciclasi e determina la formazione del secondo messaggero adenosin-monofosfato ciclico (AMPc) che, a sua volta, attiva la protein-chinasi AMPc-dipendente (PKA) (v. la discussione relativa alla PKA nel Capitolo 13). La PKA, insieme alla protein-chinasi C, fosforila numerosi substrati proteici e ciò determina infine un aumento della liberazione di neurotrasmettitore dalle terminazioni dei neuroni sensitivi, che dura qualche minuto (Figura 63.3B). Come vedremo in seguito, una somministrazione ripetuta di stimoli sensibilizzanti può produrre un rinforzo delle connessioni sinaptiche che può durare parecchi giorni.

Il condizionamento classico comporta una facilitazione presinaptica della trasmissione degli impulsi che dipende sia dall'attività dell'elemento presinaptico che da quella dell'elemento postsinaptico

Il condizionamento classico è una forma di apprendimento ancora più complesso della sensibilizzazione. Nel caso del condizionamento, l'organismo non apprende soltanto a conoscere le proprietà di uno stimolo, ma anche a mettere in relazione un certo tipo di stimolo con un altro. Come abbiamo visto nel Capitolo 62, uno stimolo condizionato inizialmente debole può divenire molto efficace nel produrre una risposta se viene accoppiato con un forte stimolo incondizionato. Nei riflessi per i quali sia la sensibilizzazione che il condizionamento classico sono efficaci fonti di rinforzo, il condizionamento classico determina sempre un rinforzo maggiore e più duraturo.

I riflessi di retrazione del sifone e della branchia dell'*Aplysia* sono esempi tipici di riflessi che vanno incontro a rinforzo sia per condizionamento classico che per sensibilizzazione. Il riflesso di retrazione della branchia può venir evocato in due modi: stimolando il sifone o una struttura vicina che vien detta *involucro del mantello*. Il sifone e l'involucro del mantello sono innervati da popolazioni distinte di neuroni sensitivi. Di conseguenza, ciascuna di queste due vie riflesse può venir condizionata indipendentemente, associando uno stimolo condizionato applicato ad una delle due aree (o il sifone o l'involucro del mantello) con uno stimolo incondizionato (un forte colpo alla coda). Dopo un tale accoppiamento o allenamento associativo, la risposta della via condizionata (o accoppiata) alla stimolazione diviene significativamente maggiore rispetto a quella della via non accoppiata (Figura 63.4).

Nel condizionamento classico la successione temporale dello stimolo condizionato e non condizionato è particolarmente critica. Lo stimolo condizionato deve *precedere* quello incondizionato di un intervallo che spesso si aggira su 0,5 s. Quali possono essere i meccanismi cellulari che richiedono un tale accoppiamento temporale degli stimoli? Una caratteristica importante, necessaria per il condizionamento classico del riflesso di retrazione della branchia di *Aplysia*, è il tempo di convergenza sui singoli neuroni sensitivi dello stimolo condizionato (tocco del sifone) e di quello incondizionato (colpo sulla coda).

Come abbiamo visto, lo stimolo incondizionato applicato alla coda determina l'attivazione di interneuroni facilitanti che stabiliscono connessioni asso-assoniche con le terminazioni presinaptiche dei neuroni sensitivi che trasportano le informazioni provenienti dal sifone e dall'involucro del mantello (Figura 63.4A). La facilitazione presinaptica che ne consegue dà origine generalmente ad una sensibilizzazione comportamentale. Tuttavia, se lo stimolo incondizionato (applicato alla coda) e quello condizionato (applicato al sifone o all'involucro del mantello) si susseguono in modo che lo stimolo condizionato preceda di poco quello incondizionato, gli interneuroni modulatori attivati dallo stimolo incondizionato attiveranno i neuroni sensitivi immediatamente *dopo* che essi saranno stati attivati dallo stimolo condizionato. Questa attivazione sequenziale dei neuroni sensitivi durante un intervallo critico fra SC e SI dà origine ad una facilitazione presinaptica maggiore di quella che si stabilisce se i

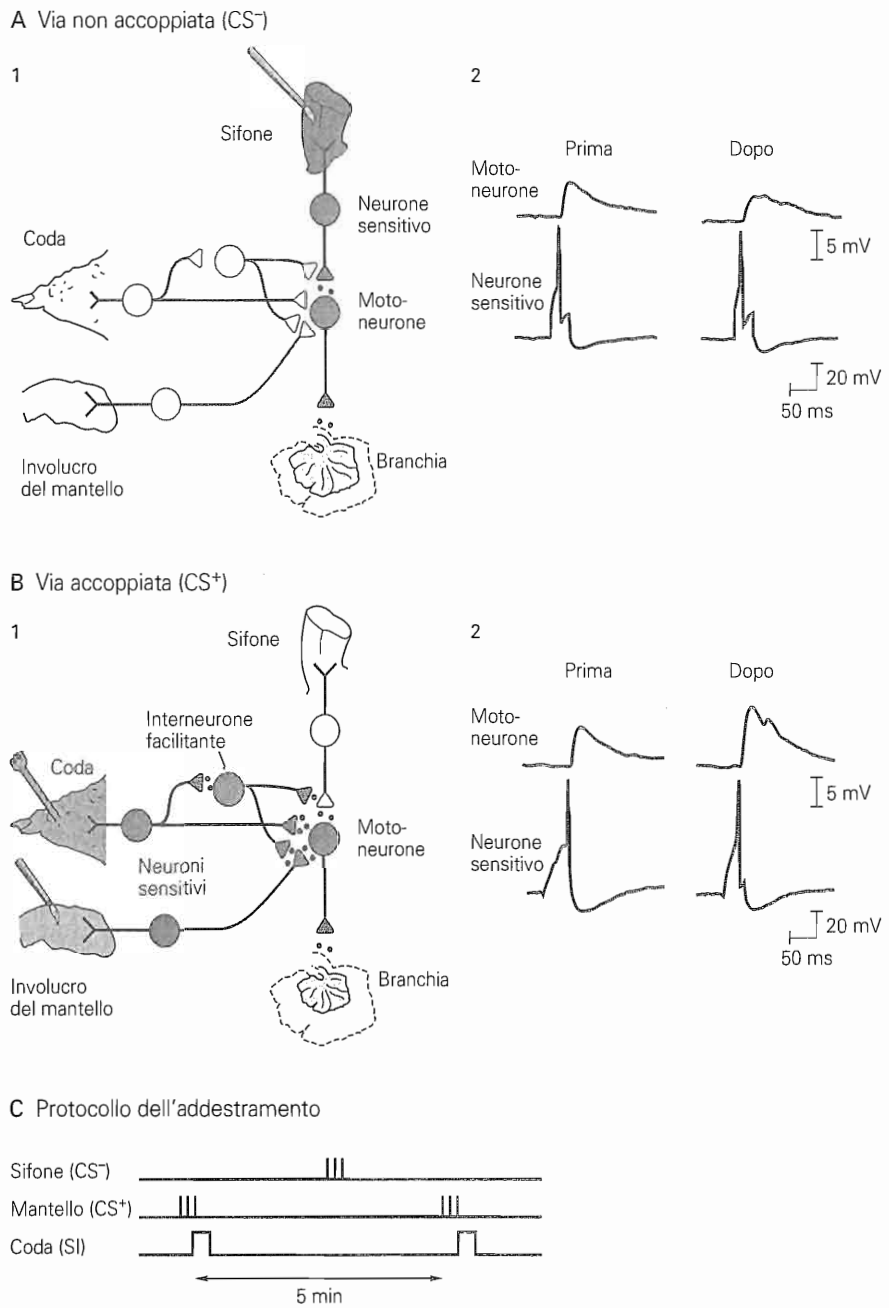


Figura 63.4 Condizionamento classico del riflesso di retrazione della branchia in *Aplysia*.
Uno stimolo condizionato (**SC**) applicato all'involucro del mantello viene accoppiato con uno stimolo incondizionato (**SI**) applicato alla coda. Come controllo, viene applicato un SC al sifone, non accoppiato con l'SI. (Modificata, da Hawkins e collaboratori, 1983.)
A. Un colpo applicato alla coda (SI) eccita gli interneuroni facilitanti che formano sinapsi sulle terminazioni presinaptiche dei neuroni sensitivi che innervano l'involucro del mantello e il sifone. Ciò configura il fenomeno della sensibilizzazione (A1).
B. Quando la via che proviene dal mantello viene attivata da un SC immediatamente prima di un SI, i potenziali d'azione dei neuroni sensitivi del mantello predispongono questi ultimi in modo tale da rispondere in maniera amplificata a successive stimolazioni che provengono dagli interneuroni facilitanti (serotoninergici) della via SI. Questo è il meccanismo del condizionamento classico; esso amplifica la risposta della via SC e limita tale amplificazione a questa stessa via (B1).
Le registrazioni dei potenziali postsinaptici eccitatori indotti in un motoneurone dalla stimolazione dei neuroni sensitivi del mantello e del sifone sono state eseguite prima dell'addestramento (**Pre**) e un'ora dopo l'addestramento stesso (**Post**). Dopo l'addestramento, il potenziale postsinaptico eccitatorio evocato dal neurone sensitivo del mantello (accoppiato; B2) era molto più ampio di quello evocato dal neurone del sifone (non accoppiato; A2).
C. Il protocollo sperimentale del condizionamento classico confronta le risposte di stimoli accoppiati e non accoppiati provenienti dai neuroni sensitivi del mantello e del sifone. Nei neuroni sensitivi del mantello i potenziali d'azione prodotti da SC sono accoppiati con quelli prodotti da SI (colpo applicato alla coda), mentre nei neuroni sensitivi del sifone i potenziali d'azione prodotti da SC non sono accoppiati con lo stesso SI.

due stimoli non vengono opportunamente accoppiati (Figura 63.4B). A questa caratteristica propria del condizionamento classico è stato dato il nome di facilitazione attività-dipendente.

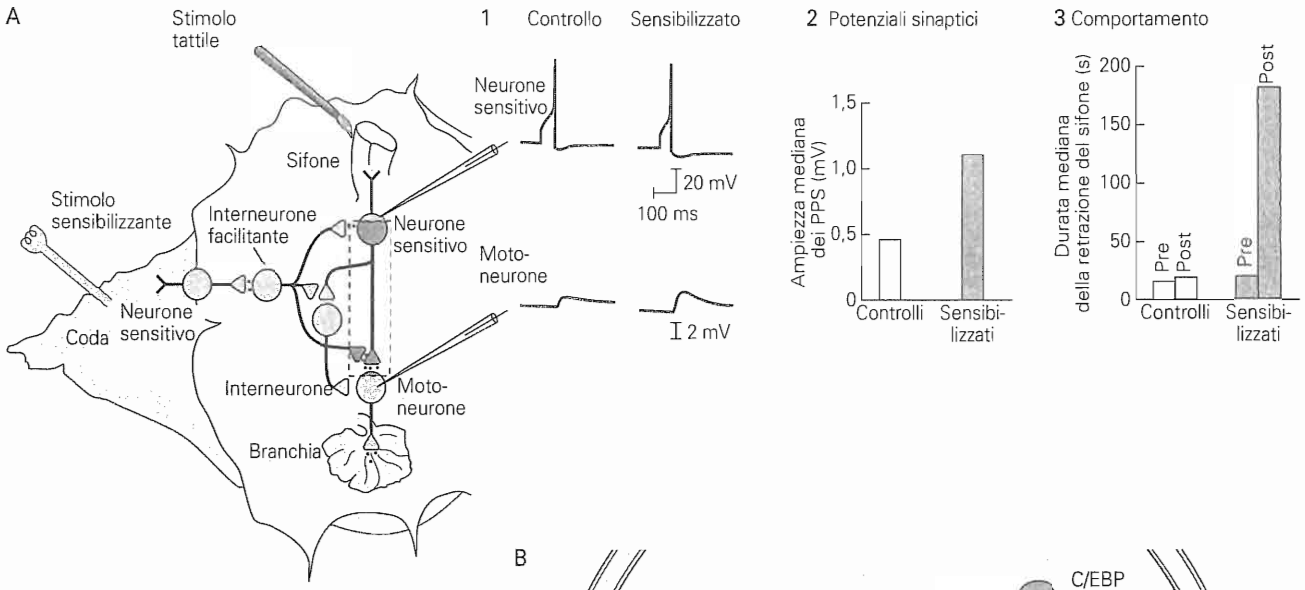
La facilitazione attività-dipendente comprende sia componenti presinaptiche che postsinaptiche. L'attività nervosa nella via che conduce lo stimolo condizionato determina un ingresso di Ca^{2+} nel neurone sensitivo pre-

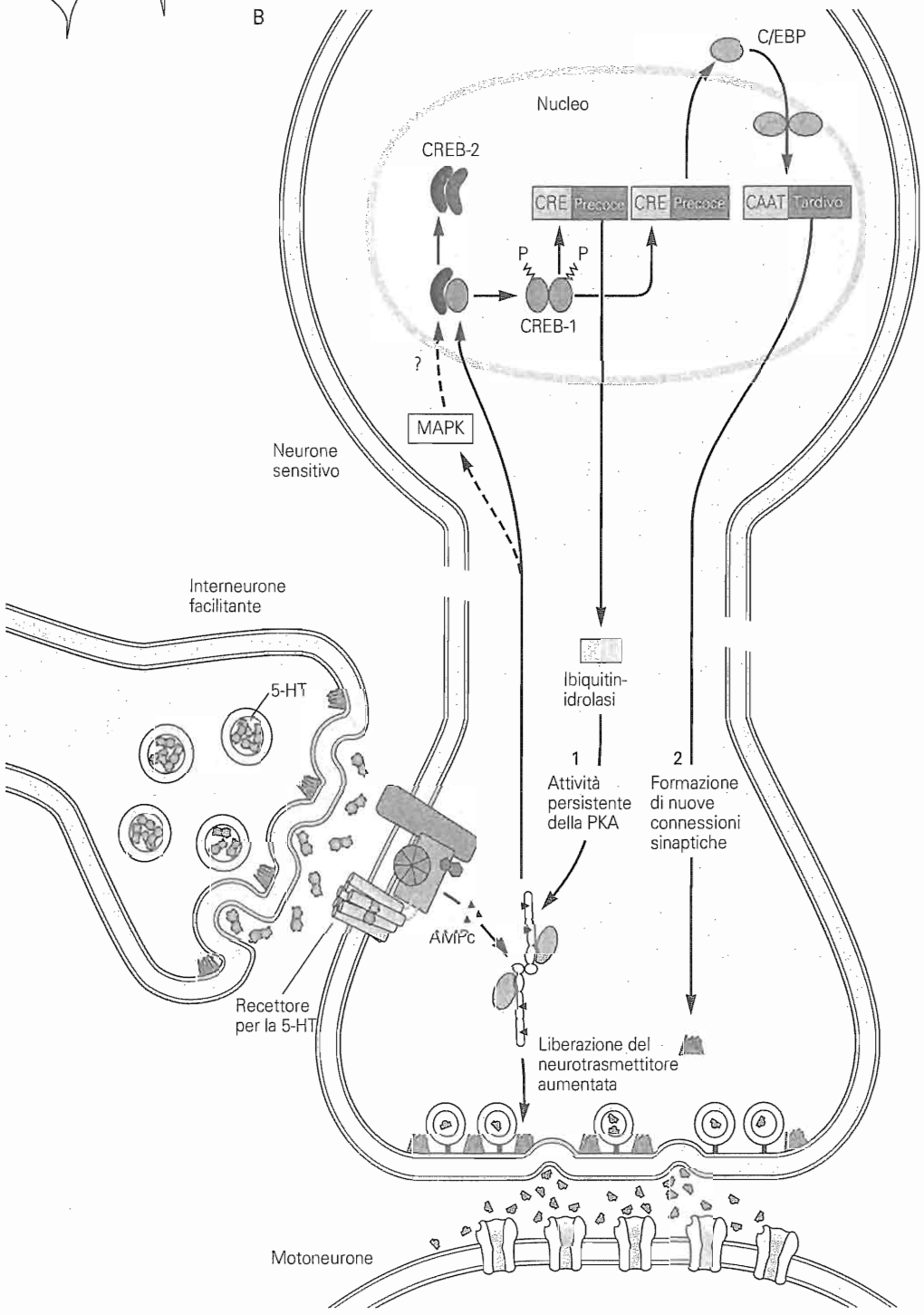
sinaptico che si rinnova ad ogni potenziale d'azione, e tale ingresso attiva una proteina legante dei Ca^{2+} come la calmodulina. La Ca^{2+}/calmodulina attivata si lega all'adenilil-ciclasi potenziandone la risposta alla serotonina ed esaltando la produzione di AMPc. Perciò, in *Aplysia*, il meccanismo cellulare presinaptico responsabile del condizionamento classico del riflesso monosinaptico di retrazione è, almeno in parte, un perfezionamento del meccanismo di sensibilizzazione che ha luogo in questa stessa via nervosa. Ciò accade in quanto l'adenilil-ciclasi agisce come un *rivelatore di coincidenza*. Vale a dire che essa è sensibile agli equivalenti molecolari sia dello stimolo condizionato (potenziali d'azione nel neurone sensitivo e conseguente ingresso di Ca^{2+}) che di quello incondizionato (serotonina liberata in seguito al colpo sulla coda) ed è di conseguenza in grado di rispondere sia allo stimolo condizionato (legandosi alla calmodulina attivata dall'ingresso di Ca^{2+} che consegue ai potenziali d'azione) che a quello incondizionato (legandosi alla $G_{\alpha s}$ attivata in seguito al legame della serotonina con il suo recettore).

Il componente postsinaptico del condizionamento classico è un segnale retrogrado trasmesso al neurone sensitivo. Nella via del riflesso di retrazione di *Aplysia* il motoneurone postsinaptico possiede due tipi di recettori del glutammato: recettori di tipo non-NMDA e recettori NMDA. Come abbiamo appreso nel Capitolo 11, al normale potenziale di riposo, la via di accesso extracellulare del recettore-canale di tipo NMDA è ostruita da Mg^{2+}. Pertanto, normalmente e nel corso dell'abitudine e della sensibilizzazione si attivano soltanto i recettori non-NMDA perché quelli NMDA sono bloccati dagli Mg^{2+}. Tuttavia, quando lo stimolo condizionato e quello incondizionato sono opportunamente accoppiati, come nel condizionamento classico, il motoneurone scarica una potente raffica di potenziali d'azione e la depolarizzazione della cellula postsinaptica diviene tale da espellere gli Mg^{2+} dal recettore-canale di tipo NMDA e da permettere l'ingresso di Ca^{2+} nella cellula. Si ritiene che questo ingresso di Ca^{2+} sia tale da attivare una via metabolica intracellulare capace di dare origine, nel motoneurone, ad un messaggero chimico retrogrado che viene assunto dalle terminazioni presinaptiche della cellula sensitiva, nella quale può ora agire esaltando ulteriormente la liberazione del neurotrasmettitore.

In definitiva, perché nel neurone sensitivo del sifone si realizzi un aumento della liberazione di neurotrasmettitore del tipo di quella che si osserva nel corso del condizionamento classico è necessario che vi convergano tre segnali: (1) l'attivazione dell'adenilil-ciclasi dovuta all'ingresso dei Ca^{2+} in conseguenza dello stimolo condizionato; (2) l'attivazione dei recettori serotoninergici accoppiati all'adenilil-ciclasi come conseguenza dello stimolo incondizionato e (3) un segnale retrogrado che testimonia che la cellula postsinaptica è stata attivata in modo ottimale dallo stimolo incondizionato.

Figura 63.5 (Pagina di fronte) La sensibilizzazione a lungo termine comporta una esaltazione persistente della trasmissione sinaptica. A. La sensibilizzazione a lungo termine del riflesso di retrazione della branchia di *Aplysia* comporta una facilitazione della liberazione di neurotrasmettitore a livello dei contatti sinaptici fra neuroni sensitivi e motoneuroni. 1. I tracciati mostrano potenziali sinaptici tipici registrati da un neurone sensitivo del sifone e da un motoneurone della branchia in un animale di controllo e in un animale sottoposto ad addestramento per l'acquisizione di una sensibilizzazione a lungo termine attraverso la stimolazione ripetuta della coda. La registrazione è stata eseguita un giorno dopo la fine del trattamento. 2. Un giorno dopo la fine del trattamento la mediana dell'ampiezza dei potenziali postsinaptici (PSP) di motoneuroni identificati della branchia è maggiore negli animali sensibilizzati che in quelli di controllo. 3. Effetto della sensibilizzazione sul circuito nervoso del riflesso di retrazione della branchia e del sifone misurato dalla mediana della durata della retrazione del sifone (v. Figura 63.1). (Pre = dati ottenuti prima dell'addestramento; Post = dati ottenuti dopo l'addestramento). Il gruppo degli animali addestrati è stato saggiato il giorno dopo la fine dell'addestramento. (Modificata, da Frost e collaboratori, 1985.) B. La sensibilizzazione a lungo termine del riflesso di retrazione della branchia in *Aplysia* si accompagna a due importanti modificazioni dei neuroni sensitivi che prendono parte al riflesso: un'attività persistente della protein-chinasi A e modificazioni morfologiche sotto forma dello sviluppo di nuove connessioni sinaptiche. Sia la facilitazione a breve termine che quella a lungo termine nascono dall'attività di un interneurone serotoninergico. La facilitazione a breve termine (di durata variabile da qualche minuto a qualche ora) viene evocata da un solo colpo sulla coda o da un unico impulso di serotonina e comporta la modificazione covalente di proteine preesistenti (via a breve termine). Come si può osservare dalla Figura 63.3, la serotonina interagisce con un recettore postsinaptico attivando l'enzima adenilil-ciclasi, che converte l'ATP nel secondo messaggero AMPc. L'AMPc, infine, attiva la protein-chinasi A, AMPc-dipendente, che fosforila e modifica in modo covalente numerose proteine bersaglio. Queste proteine così modificate aumentano sia la disponibilità che la liberazione del neurotrasmettitore. La durata di queste modificazioni rappresenta una misura della memoria a breve termine. La facilitazione a lungo termine (che dura uno o più giorni) richiede la sintesi di nuove proteine. L'innesco per l'induzione di tale meccanismo è rappresentato dall'attività della protein-chinasi A (PKA), che recluta la chinasi attivata dalla mitosi (MAPK) ed insieme ad essa trasloca nel nucleo (via a lungo termine), dove la PKA fosforila la proteina legante dell'elemento di risposta dell'AMPc (CREB). Gli attivatori della trascrizione si legano all'elemento di risposta per l'AMPc (CRE) che è localizzato a monte della regione dove si trovano i due tipi di geni che possono venir indotti dall'AMPc. Per attivare CREB-1 la PKA deve anche eliminare l'attività repressiva di CREB-2 che è in grado di inibire le capacità di attivazione di CREB-1. Si ritiene che la PKA operi la derepressione di CREB-2 mediante un'altra proteina, la MAPK. Uno dei geni attivati da CREB codifica una ubiquitin-idrolasi, che è uno dei componenti di una ubiquitin-proteasi specifica, che determina la proteolisi regolata della subunità regolatrice della PKA. La degradazione della subunità regolatrice (inibitoria) provoca l'attivazione persistente della PKA e, di conseguenza, la fosforilazione persistente delle proteine che sono substrato dell'azione della PKA, ivi comprese sia CREB-1 che la proteina che è interessata al processo di breve termine. Il secondo gene attivato da CREB codifica un altro fattore di trascrizione che è il C/EBP. Quest'ultimo si lega all'elemento di risposta del DNA CAAT, che attiva geni che codificano proteine importanti per la crescita di nuove connessioni sinaptiche.


A
Stimolo tattile
Sifone
Stimolo sensibilizzante
Interneurone facilitante
Neurone sensitivo
Coda
Neurone sensitivo
Interneurone
Moto-neurone
Branchia
1 Controllo
Sensibilizzato
Neurone sensitivo
20 mV
100 ms
Moto-neurone
2 mV
2 Potenziali sinaptici
Ampiezza mediana dei PPS (mV)
1,5
1,0
0,5
0
Controlli
Sensibi-lizzati
3 Comportamento
Durata mediana della retrazione del sifone (s)
200
150
100
50
0
Pre
Post
Pre
Post
Controlli
Sensibi-lizzati


B
C/EBP
Nucleo
CREB-2
CRE Precoce
CRE Precoce
CAAT Tardivo
P
P
CREB-1
?
MAPK
Neurone sensitivo
Interneurone facilitante
5-HT
Ibiquitin-idrolasi
1
Attività persistente della PKA
2
Formazione di nuove connessioni sinaptiche
AMPc
Recettore per la 5-HT
Liberazione del neurotrasmettitore aumentata
Motoneurone

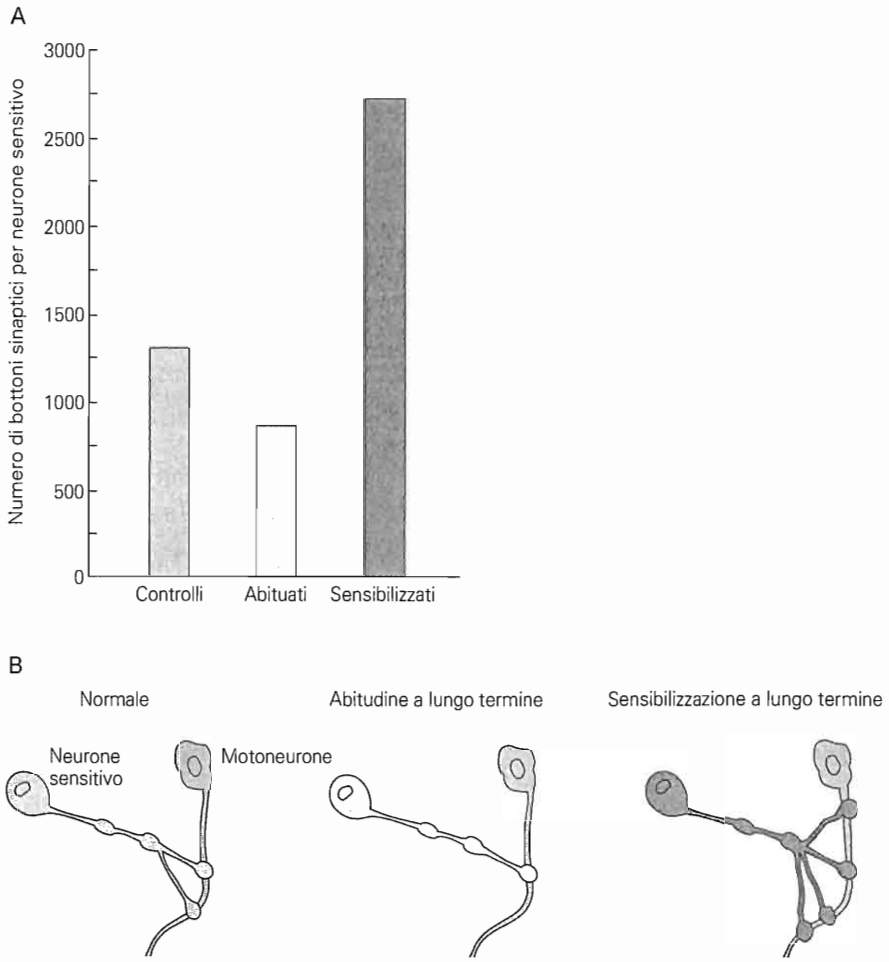


Figura 63.6 L'abitudine e la sensibilizzazione a lungo termine in *Aplysia* comportano modificazioni strutturali delle terminazioni presinaptiche dei neuroni sensitivi. (Modificata, da Bayley e Chen, 1983.)
A. Il numero delle terminazioni sinaptiche, misurato 1 giorno o 1 settimana dopo l'addestramento, è molto maggiore negli animali sensibilizzati (circa 2800) rispetto ai controlli (1300) ed a quelli abituati (800).
B. L'abitudine a lungo termine determina la perdita di sinapsi mentre la sensibilizzazione a lungo termine determina il loro aumento.

Nella sensibilizzazione e nel condizionamento classico la conservazione a lungo termine delle tracce della memoria implicita comporta l'intervento della via AMPc-PKA-MAPK-CREB

Le ricerche di biologia molecolare sulla sensibilizzazione di lunga durata hanno permesso di evidenziare il ruolo svolto dalla via dell'AMPc nella memoria a lungo termine

Come accade per l'abitudine e per la maggior parte delle forme di apprendimento, è la pratica che perfeziona i meccanismi fisiologici. La ripetizione di un'esperienza ne consolida la memoria trasformando un meccanismo di breve termine nella sua forma di lungo termine. Le conseguenze fisiologiche di un ripetuto addestramento sono state studiate in maniera particolarmente approfondita per la sensibilizzazione. In *Aplysia*, un'unica seduta di addestramento (o un'unica somministrazione di serotonina ai neuroni sensitivi) dà origine a una sensibilizzazione di breve termine che dura soltanto qualche minuto e per la quale non è necessaria la sintesi di nuove proteine. Tuttavia, se le sedute di addestramento sono cinque, si ottiene una sensibilizzazione di lungo termine che dura parecchi giorni e che richiede la sintesi di nuove proteine. Un ulteriore addestramento scaglionato nel tempo produce una sensibilizzazione che persiste per settimane. Questi studi comportamentali condotti in *Aplysia* (ed altri simili eseguiti nei vertebrati) conducono a pensare che la memoria a breve termine e quella a lungo termine siano due processi indipendenti ma sovrapponibili che sfumano l'uno nell'altro. Numerose osservazioni corroborano quest'interpretazione.

In primo luogo, sia la memoria a breve che a lungo termine della sensibilizzazione del riflesso di retrazione della branchia comportano una modificazione dell'efficienza delle connessioni nervose a livello di diverse stazioni sinaptiche, comprese quelle interposte fra i neuroni sensitivi ed i motoneuroni (Figura 63.5A). Secondariamente, sia nel processo di sensibilizzazione a breve che a lungo termine la miglior efficienza delle connessioni sinaptiche fra i neuroni sensitivi ed i motoneuroni è dovuta ad un'aumentata liberazione di neurotrasmettitore. In terzo luogo, uno stesso neurotrasmettitore (la serotonina), liberato in seguito alla stimolazione della coda, determina una facilitazione a breve termine dopo un solo stimolo e una facilitazione a lungo termine dopo cinque o più stimolazioni ripetute. Infine, le vie intracellulari di secondo messaggero dell'AMPc e della PKA che hanno un'importanza fondamentale nella memoria a breve termine hanno anche un ruolo nella memoria a lungo termine (Figura 63.5B).

Nonostante queste somiglianze, le memorie a breve e a lungo termine sono processi diversi che possono venir

distinti in base a numerosi criteri. Nell'Uomo gli attacchi epilettici o i traumi cranici influenzano la memoria a lungo termine ma non quella a breve termine. Negli animali da esperimento è possibile mettere in evidenza un'altra differenza fra questi due processi mediante l'uso di inibitori della sintesi proteica o dell'mRNA che bloccano selettivamente la sola memoria a lungo termine.

Come abbiamo visto nel precedente capitolo, al processo che converte le tracce mnemoniche transitorie in memorie stabili a lungo termine si dà il nome di *consolidamento*. Il consolidamento di forme semplici di apprendimento della memoria implicita a lungo termine comporta tre diversi processi: l'espressione genica, la sintesi di nuove proteine e la neoformazione (o l'eliminazione) di connessioni sinaptiche.

In che modo agiscono i geni e le proteine nei processi di consolidamento delle modificazioni funzionali di lungo termine?

Le ricerche sulla sensibilizzazione a lungo termine del riflesso di retrazione della branchia hanno dimostrato che dopo applicazioni ripetute di serotonina l'unità catalitica della PKA mette in azione un'altra protein-chinasi che funge da secondo messaggero, la protein-chinasi attivata dalla mitosi (MAP), che è una chinasi generalmente connessa con i processi di accrescimento cellulare. Queste due chinasi traslocano insieme nel nucleo del neurone sensitivo, dove vanno ad attivare un interruttore genetico (v. la discussione sulla regolazione dei processi di trascrizione nel Capitolo 13). In particolare, la subunità catalitica fosforila, attivandolo, un fattore di trascrizione detto CREB-1 (o proteina legante dell'elemento di risposta dell'AMPc). Questo attivatore della trascrizione, una volta fosforilato, si lega ad un elemento promotore detto CRE (o elemento di risposta dell'AMPc). Per mezzo della MAP-chinasi l'unità catalitica della PKA agisce anche indirettamente reprimendo l'attività inibitoria di un repressore della trascrizione detto CREB-2.

La presenza sia di un repressore (CREB-2) che di un attivatore (CREB-1) della trascrizione proprio a livello del primo passaggio del processo di facilitazione a lungo termine induce a pensare che la soglia necessaria per introdurre nuove informazioni nella memoria a lungo termine abbia una regolazione molto precisa. Noi possiamo, infatti, osservare dalle esperienze quotidiane che la facilità con cui una traccia mnemonica della memoria a breve termine viene trasferita in quella a lungo termine può variare enormemente a seconda dell'attenzione, dell'umore e del contesto sociale. Infatti, se si elimina l'attività repressiva di CREB-2 (per esempio iniettando un anticorpo specifico per CREB-2), basta un'unica applicazione di serotonina, che generalmente determina soltanto una facilitazione a breve termine della durata di qualche minuto, per produrre una facilitazione a lungo termine, che è l'omologo cellulare della memoria a lungo termine.

In condizioni normali la repressione dell'attività inibitoria di CREB-2 e l'attivazione di CREB-1 mette capo alla conseguente espressione dei prodotti dei geni bersaglio,

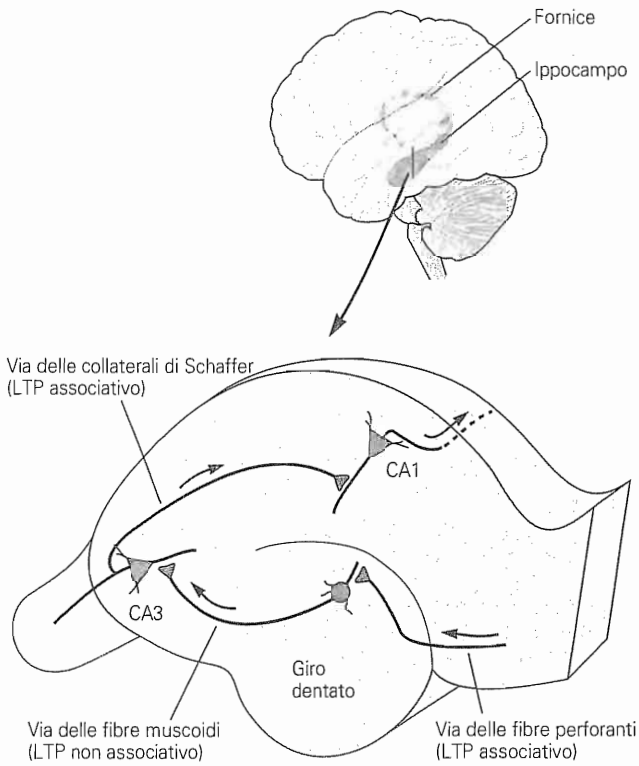


Figura 63.7 Le tre principali vie afferenti dell'ippocampo. (Le frecce indicano la direzione del flusso degli impulsi). La via perforante proviene dalla corteccia entorinale e forma connessioni eccitatorie con i granuli del giro dentato. Gli assoni dei granuli formano le fibre muscoidi che si connettono con le cellule piramidali dell'area CA3 dell'ippocampo. Le cellule piramidali di CA3 proiettano alle cellule piramidali di CA1 attraverso le collaterali di Schaffer. Il potenziamento a lungo termine (LTP) è non associativo nella via delle fibre muscoidi ed associativo nelle altre due vie.

fra i quali due appaiono di particolare importanza: (1) l'enzima carbossi-terminal-idrolasi dell'ubiquitina, che attiva i proteosomi rendendo attiva in modo persistente la PKA, e (2) il fattore di trascrizione C/EBP, che è un componente della cascata genica necessaria per la formazione di nuove connessioni sinaptiche. L'induzione dell'idrolasi è un passaggio chiave per l'attivazione di un complesso regolato di enzimi proteolitici come il proteosoma dipendente dall'ubiquitina. Analogamente a quanto accade anche in altre cellule, i processi proteolitici mediati dall'ubiquitina determinano modificazioni cellulari di tipo funzionale, in questo caso eliminando un fattore limitante della memoria. Uno dei substrati di questi processi proteolitici è, infatti, la subunità regolatrice della PKA.

La PKA è composta da quattro subunità: due subunità regolatrici che inibiscono le due unità catalitiche (Capitolo 13). L'addestramento di lungo termine e l'induzione dell'idrolasi determinano la degradazione di circa il 25% delle subunità regolatrici (inibitorie) del neurone sensitivo. Di conseguenza, le subunità catalitiche possono continuare a fosforilare diverse proteine (compresa CREB-1) che fanno aumentare la liberazione di neurotrasmettitori e quindi l'efficacia della trasmissione sinaptica, anche molto tempo dopo che la concentrazione del secondo messaggero AMPc è ritornata ai livelli basali (Fi-

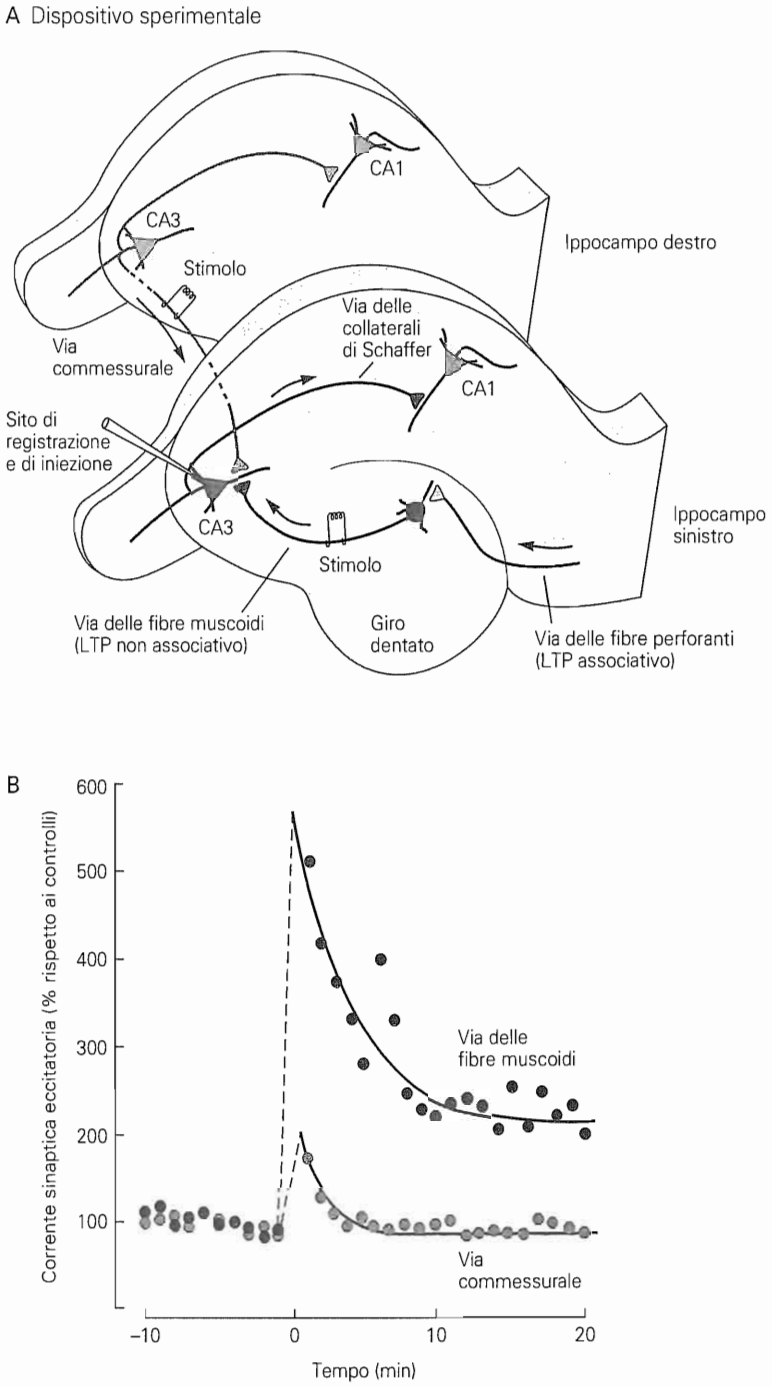


Figura 63.8 Potenziamento a lungo termine (LTP) nella via delle fibre muscoidi diretta alla regione CA3 dell'ippocampo.
A. Dispositivo sperimentale per l'analisi dell'LTP della regione CA3 dell'ippocampo. Gli elettrodi stimolanti sono collocati in modo da attivare due vie indipendenti destinate alle cellule piramidali CA3: la via commessurale che proviene dalla regione CA3 dell'ippocampo contralaterale e la via ipsilaterale delle fibre muscoidi.
B. Registrazioni in condizioni di blocco del voltaggio fatte nella configurazione *whole cell* consentono di iniettare nel corpo cellulare dei neuroni CA3 sia fluoruro che un chelante dei Ca^{2+} come il BAPTA. Si ritiene che il trattamento congiunto con questi due farmaci sia in grado di bloccare *tutte* le vie di secondo messaggero nella cellula postsinaptica. Non ostante tale drastico trattamento chimico, l'LTP della via delle fibre muscoidi non viene in alcun modo modificato e si ritiene pertanto che esso possa venir indotto per via presinaptica. Questi trattamenti bloccano invece del tutto l'LTP nella via commessurale. Questa via richiede l'attivazione del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA). Pertanto, in questa via l'induzione dell'LTP è postsinaptica. (Modificata, da Zalutsky e Nicoll, 1990.)

gura 63.5B). Questo è il meccanismo più semplice della memoria a lungo termine: una chinasi che funge da secondo messaggero, necessaria per il processo di breve termine, viene resa attiva in modo persistente dall'addestramento ripetuto, per un periodo che può arrivare a 24 ore, senza l'apporto continuo di segnali di qualsiasi tipo. La chinasi diviene autonoma e non richiede né serotonina né AMPc o PKA.

La seconda e più durevole conseguenza dell'attivazione di CREB-1 è l'attivazione di una cascata di geni che determina lo sviluppo di nuove connessioni sinaptiche. È questo processo di crescita che dà origine ad nuovo stato di memoria a lungo termine stabile ed autosufficiente. In *Aplysia*, a lungo termine, il numero delle terminazioni presinaptiche dei neuroni sensitivi della via del riflesso di retrazione della branchia raddoppia negli animali sensibilizzati rispetto a quello degli animali non addestrati (Figura 63.6). Questa modificazione strutturale non si limita ai neuroni sensitivi. Negli animali sensibilizzati a lungo termine i dendriti dei motoneuroni crescono per poter accogliere i nuovi contatti sinaptici. Tali modificazioni morfologiche non hanno luogo nella sensibilizzazione a breve termine. L'abitudine a lungo termine, al contrario, mette capo ad una *caduta* delle connessioni sinaptiche. Una inattivazione di lungo termine delle connessioni funzionali fra neuroni sensitivi e motoneuroni determina una riduzione di circa un terzo del numero delle terminazioni presenti in ciascun neurone (Figura 63.6) e una riduzione che può variare dal 40 al 10% del numero delle terminazioni dove sono presenti zone attive.

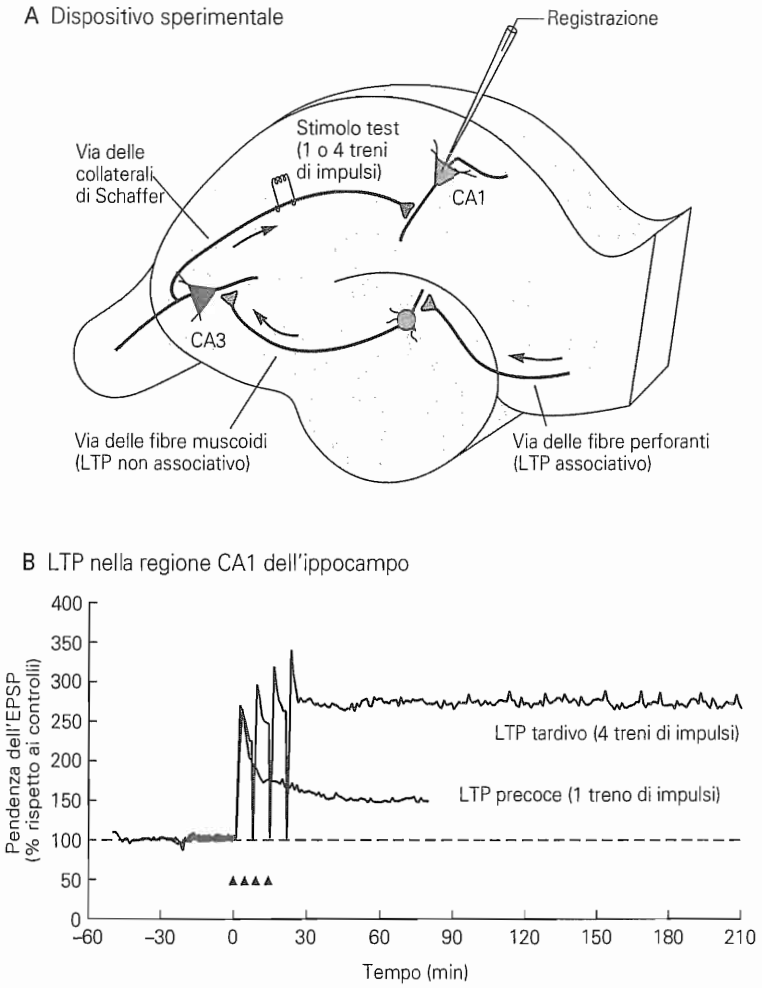


Figura 63.9 Potenziamento a lungo termine (LTP) nella via delle collaterali di Schaffer destinata alla regione CA1 dell'ippocampo.
A. Dispositivo sperimentale per l'analisi dell'LTP nella regione CA1 dell'ippocampo. Si stimola elettricamente la via delle collaterali di Schaffer e si registra la risposta della popolazione delle cellule piramidali.
B. Confronto dell'LTP precoce e tardivo in una cellula della regione CA1 dell'ippocampo. Il grafico rappresenta la pendenza (velocità di insorgenza) del potenziale postsinapico eccitatorio (EPSP) della cellula in funzione del tempo. La pendenza è una misura dell'efficacia della trasmissione sinaptica. I potenziali postsinaptici eccitatori sono stati registrati extracellularmente. Alle collaterali di Schaffer veniva erogato uno stimolo ogni 60 s. Per evocare l'LTP precoce è sufficiente erogare un treno di stimoli a 100 Hz per 1 s. Per evocare la fase tardiva dell'LTP vengono erogati quattro treni distinti di stimoli con un intervallo di 10 min l'uno dall'altro. L'LTP precoce che ne risulta dura 2-3 ore, mentre l'LTP tardivo dura 24 ore o più.

Anche le ricerche genetiche sulla conservazione delle tracce della memoria implicita nel condizionamento classico sottolineano l'importanza della via AMPc-PKA-CREB

Quanto è generalizzabile il ruolo svolto dalla via AMPc-PKA-CREB nella conservazione a lungo termine delle tracce mnemoniche? È possibile applicare questo meccanismo anche ad altre specie animali e ad altri tipi di apprendimento? Il moscerino della frutta *Drosophila* si presta facilmente alle manipolazioni genetiche. Come è stato osservato per la prima volta da Seymour Benzer e dal suo gruppo, la *Drosophila* può acquisire forme di condizionamento classico e sono stati isolati quattro interessanti mutazioni di un solo gene che determinano alterazioni dell'apprendimento detti: *dunce*, *rutabaga*, *amnesiac* e *PKA-R1*. Lo studio di questi mutanti ha permesso di trarre due conclusioni di carattere generale. In primo luogo, i mutanti che non sono sensibili al condizionamento classico non lo sono neppure alla sensibilizzazione. In secondo luogo, tutti e quattro i mutanti presentano difetti nella cascata enzimatica del sistema dell'AMPc. Il mutante *dunce* non possiede la fosfodiesterasi, che è l'enzima che degrada l'AMPc. Di conseguenza, questo mutante possiede livelli talmente elevati di AMPc che si pensa siano nettamente al di fuori dell'ambito della normale modulazione. Il mutante *rutabaga* presenta un'alterazione dell'adenilil-ciclasi Ca^{2+}/calmodulino-dipendente e possiede perciò bassi livelli basali di AMPc. Il mutante *amnesiac* non possiede un peptide che regola l'attività della adenilil-ciclasi e *PKA/R1* manca della PKA.

Più recentemente, per lo studio della conservazione delle tracce mnemoniche in *Drosphila*, è stato impiegato un approccio genetico inverso. Si pongono diversi transgeni (v. Capitolo 3) sotto il controllo di un promotore inducibile termosensibile, in modo che riscaldando o raffreddando i moscerini si possano attivare o disattivare particolari geni. Questa induzione di un controllo dell'espressione genica, del quale torneremo a parlare più tardi in questo stesso capitolo, si è rivelata molto utile per lo studio della plasticità sinaptica o comportamentale negli animali adulti. Essa è in grado di minimizzare qualsiasi effetto potenziale determinato dal transgene sullo sviluppo del sistema nervoso e consente pertanto di mettere in evidenza gli effetti selettivi esercitati dal gene sul comportamento dell'animale adulto.

Nel primo di questi esperimenti è stata indotta l'espressione del transgene che blocca la subunità catalitica della PKA. William Quinn e collaboratori hanno osservato che il blocco, anche transitorio, della PKA interferisce con la capacità del moscerino di apprendere e di formare tracce di memoria a breve termine. Un'alterazione si-

mile è stata anche osservata nel mutante di un omologo della subunità catalitica della PKA di *Drosophila*. Questi esperimenti sottolineano che la via di trasduzione dei segnali dell'AMPc è particolarmente critica per l'apprendimento associativo e per la memoria a breve termine in *Drosophila*.

La memoria a lungo termine che consegue ad un addestramento ripetuto, in *Drosophila*, necessita anche di proteine di nuova sintesi. La *Drosophila* esprime sia un attivatore CREB che un repressore CREB-2. Jerry Yin, Tim Tully e collaboratori hanno osservato che l'esagerata espressione del repressore (CREB-2), che con ogni probabilità impedisce l'espressione dei geni attivati dall'AMPc, blocca in modo selettivo la memoria a lungo termine senza interferire con l'apprendimento o la memoria a breve termine. Al contrario, l'esagerata espressione dell'attivatore CREB determina la formazione di tracce di memoria a lungo termine anche in animali sottoposti ad un tipo di addestramento che nei moscerini del tipo selvaggio produce soltanto una memoria a breve termine.

Nei mammiferi la memoria esplicita dipende da processi di potenziamento a lungo termine che si svolgono nell'ippocampo

Quali meccanismi vengono impiegati per conservare la memoria esplicita che riguarda persone, luoghi ed oggetti? Un componente importante del sistema temporale mediale devoluto alla conservazione delle tracce della memoria esplicita nei vertebrati superiori è l'ippocampo (Capitolo 62). Come ha dimostrato per primo Per Andersen, l'ippocampo possiede tre vie principali: (1) la *via perforante*, che decorre dalla corteccia entorinale alle cellule granulari del giro dentato, (2) la *via delle fibre muscoidi*, che contiene gli assoni delle cellule granulari e raggiunge le cellule piramidali della regione CA3 dell'ippocampo e (3) la via delle *collaterali di Schaffer*, formata da collaterali eccitatorie delle cellule piramidali della regione CA3, che va a terminare sulle cellule piramidali della regione CA1 (Figura 63.7).

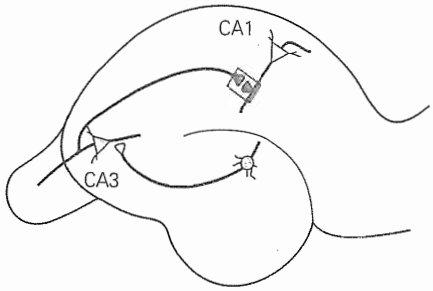
Nel 1973 Timothy Bliss e Terje Lomø osservarono che tutte queste vie sono particolarmente sensibili alla storia della loro attività pregressa. L'applicazione di una breve scarica di stimoli ad alta frequenza (tetano) ad una qualunque di queste vie sinaptiche determina un aumento dell'ampiezza dei potenziali postsinaptici eccitatori nei neuroni bersaglio dell'ippocampo. Questa facilitazione è stata chiamata *potenziamento a lungo termine* (LTP). Il meccanismo che sta alla base dell'LTP non è lo stesso in tutte e tre le vie. È possibile studiare l'LTP nell'animale intatto nel quale può durare anche giorni e settimane. Esso può anche venir studiato per diverse ore nelle fettine di ippocampo e nelle colture cellulari. Prenderemo dapprima in esame la via delle fibre muscoidi.

Il potenziamento a lungo termine che ha luogo nella via delle fibre muscoidi ha carattere non associativo

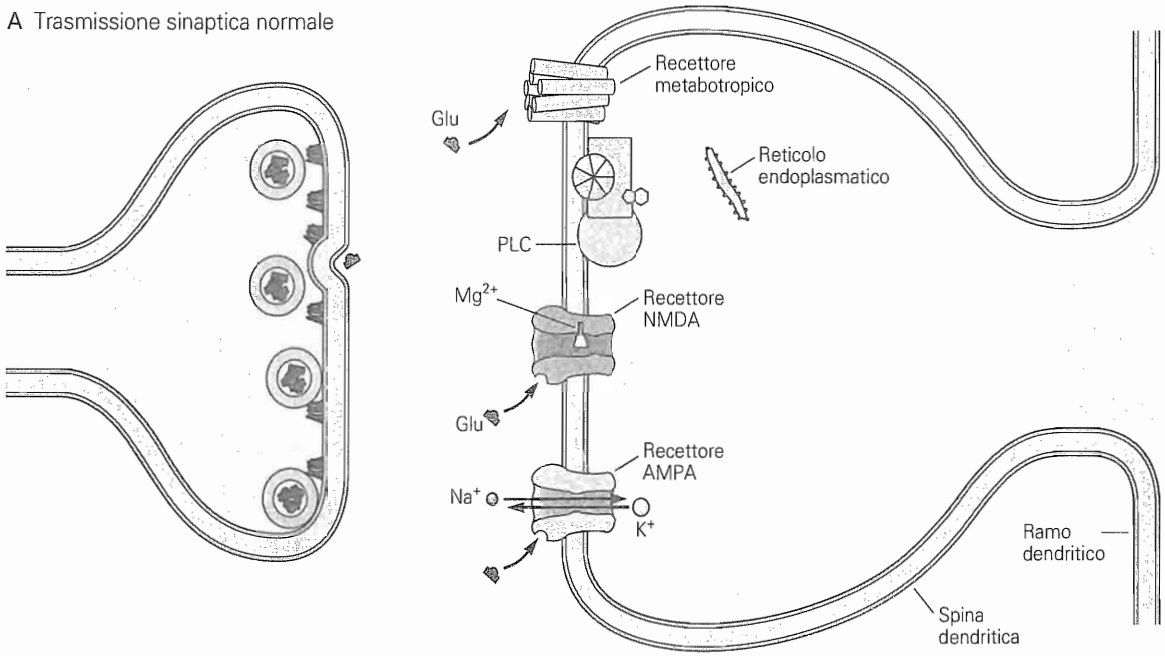
La via delle fibre muscoidi è formata dagli assoni dei granuli del giro dentato. Le terminazioni delle fibre muscoidi liberano come neurotrasmettitore il glutammato, che si lega sia a recettori NMDA che a recettori non-NMDA presenti sulle cellule piramidali bersaglio. Tuttavia, nella maggior parte delle condizioni, i recettori NMDA sembrano esercitare soltanto un ruolo minore nei processi di plasticità di questa via; infatti, il blocco di questi recettori non ha effetto sull'LTP. Analogamente, il blocco dell'ingresso di Ca^{2+} nelle cellule piramidali postsinaptiche della regione CA3 non ha influenza sull'LTP (Figura 63.8).

Invece, nella via delle fibre muscoidi è stato osservato che l'LTP dipende dall'ingresso di Ca^{2+} nella cellula *presinaptica* in seguito a una stimolazione tetanica. L'ingresso di Ca^{2+} attiverebbe l'adenilil-ciclasi Ca^{2+}/calmodulino-dipendente, che fa aumentare il livello di AMPc ed attiva la PKA del neurone presinaptico in maniera analoga a quanto avviene nei neuroni sensitivi dell'*Aplysia* nel corso dell'apprendimento associativo. Inoltre l'LTP delle fibre muscoidi viene regolato da un'afferenza modulatoria. Tale afferenza è noradrenergica e richiede recettori ß-adrenergici che attivano l'adenilil-ciclasi come fanno le afferenze serotoninergiche in *Aplysia*.

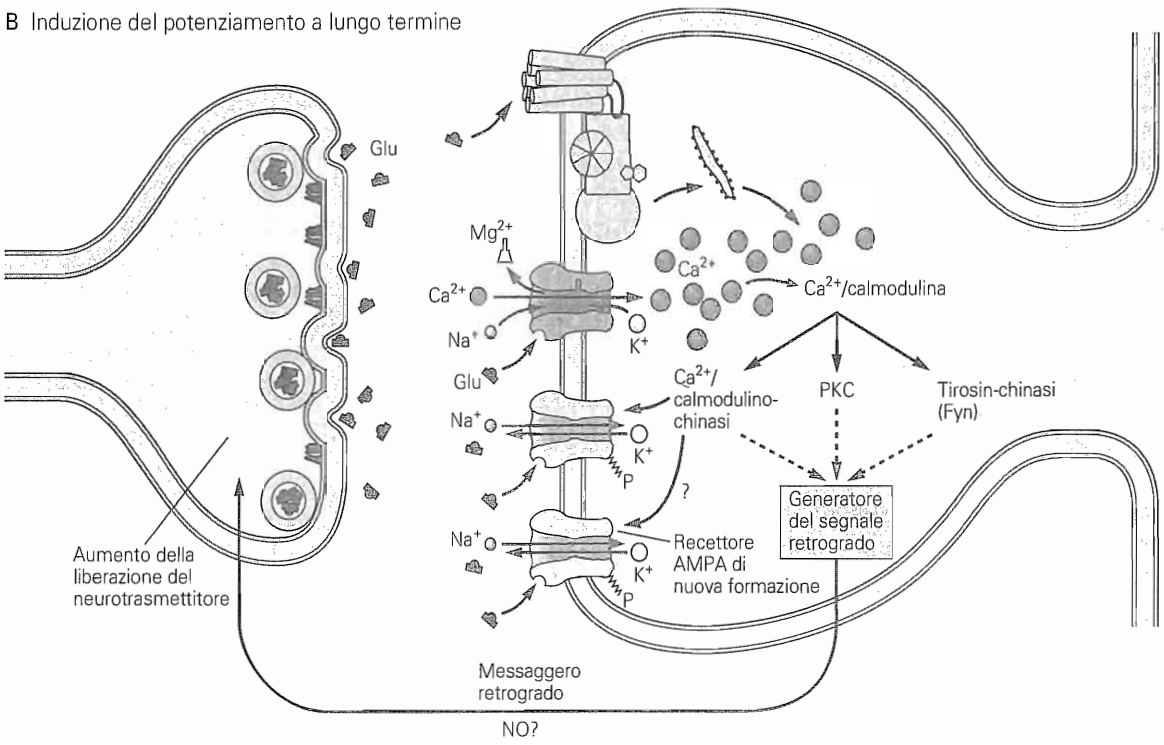
Figura 63.10 (Pagina di fronte) Modello schematico dell'induzione della fase precoce del potenziamento a lungo termine. Secondo questo modello i recettori-canali sia di tipo NMDA che di tipo non-NMDA sono localizzati gli uni vicino agli altri a livello delle spine dendritiche.
A. Nel corso della normale trasmissione sinaptica a bassa frequenza, il glutammato (Glu) viene liberato dalle terminazioni presinaptiche ed agisce sia sui recettori NMDA che su quelli non-NMDA. I recettori non-NMDA sono del tipo AMPA. Na^+ e K^+, tuttavia, passano soltanto attraverso i canali non-NMDA e non in quelli NMDA in quanto, al potenziale di riposo di membrana, i recettori-canali NMDA sono bloccati da Mg^{2+}.
B. Quando la membrana postsinaptica viene depolarizzata dall'azione dei recettori-canali non-NMDA, come accade nel corso delle stimolazioni tetaniche ad alta frequenza che danno origine al potenziamento a lungo termine (LTP), la depolarizzazione toglie il blocco degli Mg^{2+} ai canali NMDA. Ciò consente il flusso di Ca^{2+} attraverso questi canali. L'aumento di Ca^{2+} che ne consegue a livello delle spine dendritiche attiva le chinasi calcio-dipendenti (Ca^{2+}/calmodulino-chinasi e protein-chinasi C) e la tirosin-chinasi Fyn la cui azione congiunta determina la comparsa di LTP. La Ca^{2+}/calmodulino-chinasi fosforila i recettori-canali non-NMDA ed aumenta la loro sensibilità verso il glutammato, attivando anche altri recettori-canali normalmente inattivi. Queste modificazioni forniscono un valido contributo postsinaptico per il mantenimento dell'LTP. Inoltre, quando l'LTP è stato indotto, si ritiene che la cellula postsinaptica liberi (con modalità non ancora ben conosciute) un gruppo di messaggeri retrogradi, uno dei quali si pensa sia l'ossido nitrico, che agiscono sulle chinasi presenti nella terminazione presinaptica, dando origine ad un persistente aumento della liberazione di neurotrasmettitore che consente il mantenimento dell'LTP.



A Trasmissione sinaptica normale



B Induzione del potenziamento a lungo termine



Il potenziamento a lungo termine che dipende dalle collaterali di Schaffer ha carattere associativo

La via delle collaterali di Schaffer mette in connessione le cellule piramidali della regione CA3 dell'ippocampo con quelle della regione CA1 (Capitolo 5 e Figure 63.7 e 63.9A). Analogamente alle terminazioni delle fibre muscoidi, anche le terminazioni delle collaterali di Schaffer impiegano glutammato come neurotrasmettitore, ma l'LTP di questa via richiede l'attivazione dei recettori per il glutammato di tipo NMDA (Figure 63.9B e 63.10). Perciò l'LTP delle cellule della regione CA1 possiede due particolari caratteristiche che permettono di distinguerlo dall'LTP che si viene a creare nella via delle fibre muscoidi; entrambe queste caratteristiche dipendono dalle ben note proprietà del recettore NMDA.

In primo luogo, perché si determini un LTP nelle collaterali di Schaffer è necessario che si attivino contemporaneamente parecchie fibre afferenti o, come si dice, che vi sia *cooperatività* fra queste fibre. Questa caratteristica dipende dal fatto che il recettore-canale NMDA può funzionare e lasciar passare Ca^{2+} solo se si realizzano due condizioni: che il glutammato si leghi al recettore postsinaptico NMDA *e* che il potenziale di membrana della cellula postsinaptica venga sufficientemente depolarizzato dalla scarica contemporanea di parecchi assoni afferenti, in modo da poter espellere gli Mg^{2+} dall'imbocco del canale (Figura 63.10). Infatti, l'ingresso dei Ca^{2+} nella cellula postsinaptica può aver luogo solo quando gli Mg^{2+} sono stati espulsi dal canale stesso. Gli ioni Ca^{2+} danno inizio a una durevole esaltazione della trasmissione sinaptica attivando due serina-treonina protein-chinasi calcio-dipendenti: la chinasi Ca^{2+}/calmodulino-dipendente e la protein-chinasi C, nonché la PKA e la tirosina protein-chinasi fyn.

Secondariamente, l'LTP che si sviluppa nella via delle collaterali di Schaffer richiede che entrino contemporaneamente in attività sia la cellula presinaptica che quella postsinaptica, in modo che quest'ultima possa venir depolarizzata adeguatamente; a questa caratteristica si dà il nome di *associatività*. Infatti, come abbiamo già visto, perché i Ca^{2+} abbiano ad entrare nella cellula postsinaptica devono essere attive afferenze presinaptiche sufficientemente forti da far scaricare l'elemento postsinaptico.

L'osservazione che per la comparsa dell'LTP è necessario che il neurone presinaptico e quello postsinaptico scarichino simultaneamente offre la prima verifica diretta del cosiddetto *principio di Hebb*, enunciato nel 1949 dallo psicologo Donald Hebb in questi termini: "Quando l'assone della cellula A ... eccita la cellula B e prende parte attiva, in maniera ripetuta o persistente, a determinarne la scarica, in una delle due cellule o in entrambe si sviluppano processi di crescita o modificazioni metaboliche tali che l'efficienza con cui A eccita B aumenta". Come abbiamo visto nel Capitolo 56, meccanismi analoghi sembrano essere presenti nella regolazione fine delle connessioni sinaptiche durante le ultime fasi dello sviluppo.

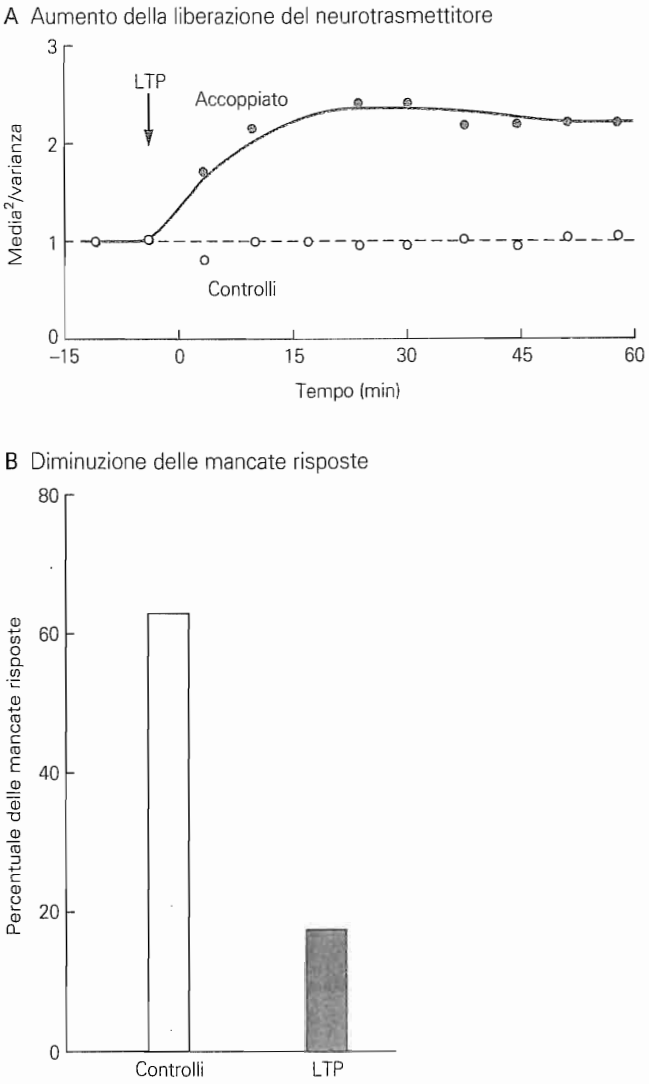


Figura 63.11 La persistenza della fase precoce dell'LTA nella regione CA1 dell'ippocampo dipende da un aumento di liberazione del neurotrasmettitore presinaptico. L'analisi quantale dell'LTP nel campo CA1 si basa sull'andamento del coefficiente di variazione delle risposte sinaptiche evocate. L'analisi assume che il numero dei quanti di neurotrasmettitore che vengono liberati segua una distribuzione binomiale il cui coefficiente di variazione (media²/varianza) fornisce un indice della liberazione di neurotrasmettitore da parte della terminazione presinaptica, che è indipendente dalle dimensioni del quanto. (Da Malinow e Tsien, 1990.)
A. Nell'LPT si osserva un incremento del rapporto media²/varianza, che indica un aumento della liberazione del neurotrasmettitore. Tale aumento si verifica soltanto nella via che viene accoppiata con una depolarizzazione della cellula postsinaptica, ma non si manifesta nella via di controllo non accoppiata.
B. A una frequenza di stimolazione normale si osserva un numero significativo di mancate risposte (60%). Quando si instaura un LTP, la percentuale delle mancate risposte scende al 20%, fornendo un'ulteriore prova che l'LTP è di origine presinaptica.

L'induzione di un LTP nella regione CA1 dell'ippocampo dipende quindi da quattro fattori postsinaptici: dalla depolarizzazione postsinaptica, dall'attivazione dei recettori NMDA, dall'ingresso di Ca^{2+} e dall'attivazione calcio-dipendente di diversi sistemi di secondo messaggero della cellula postsinaptica. Il meccanismo di espres-

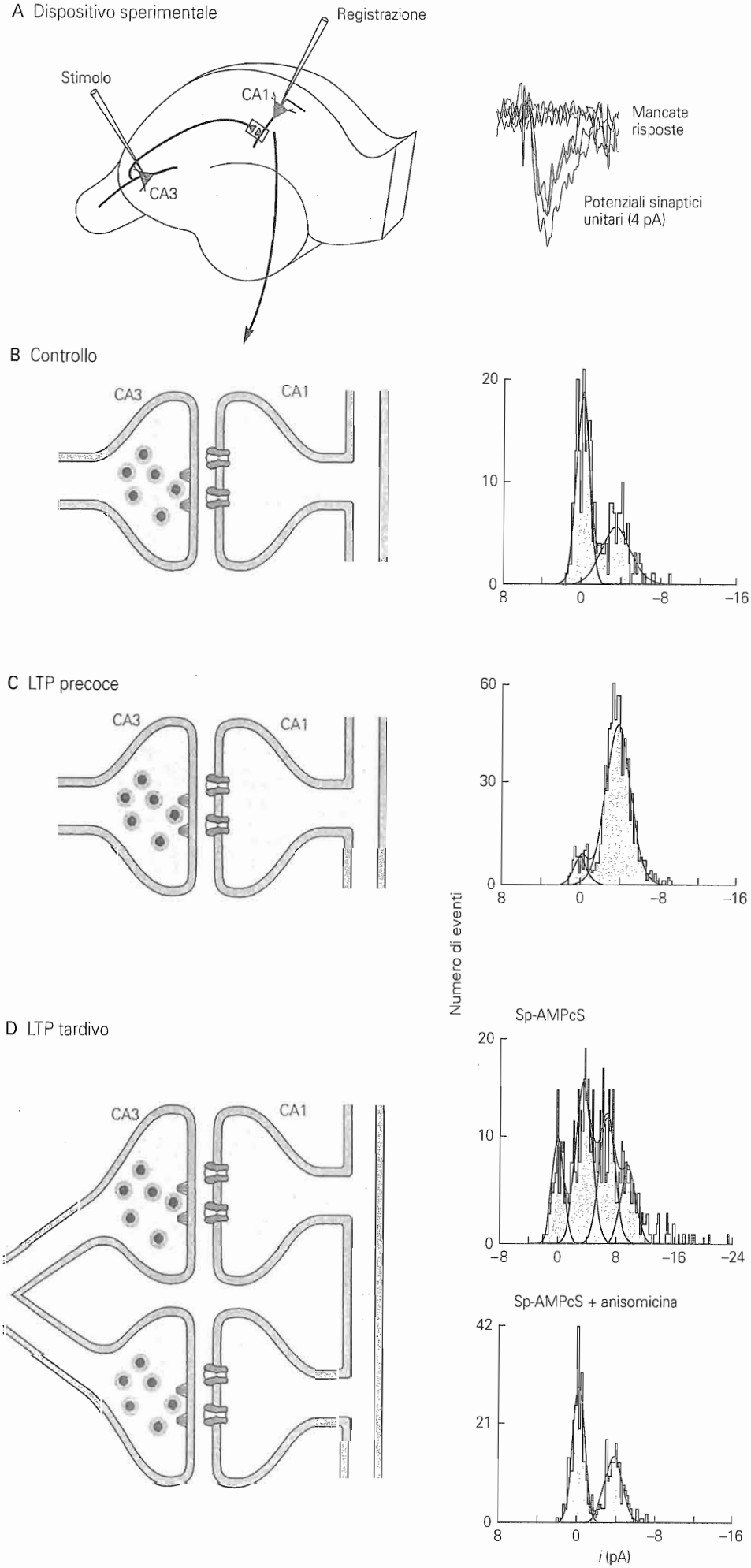


Figura 63.12 Le fasi precoce e tardiva dell'LTP sono particolarmente evidenti nella trasmissione sinaptica che interviene fra singole cellule CA3 e CA1. (Da Bolshakov e collaboratori, 1997.)
A. È possibile stimolare selettivamente una cellula CA3 determinando la comparsa di un potenziale sinaptico elementare in una cellula CA1. Se la cellula CA3 viene stimolata ripetutamente a bassa frequenza, essa dà origine o a una risposta elementare delle dimensioni di un potenziale spontaneo in miniatura o a una mancata risposta.
B. Nelle cellule di controllo si osservano molte mancate risposte in quanto la probabilità di liberazione del neurotrasmettitore è assai bassa. La distribuzione delle ampiezze di una serie di risposte può assimilarsi a due curve gaussiane, una centrata sullo zero (mancate risposte) e l'altra su 4 pA (ampiezza di una risposta unitaria). Questi istogrammi sono in accordo con il tipo di sinapsi illustrata in figura, nella quale una singola cellula CA3 intrattiene un unico contatto sinaptico con una cellula CA1. Tale connessione possiede una sola zona attiva dalla quale viene liberata un'unica vescicola in maniera di tutto-o-nulla (mancata risposta o risposta unitaria).
C. Quando si instaura la fase precoce dell'LTP, la probabilità di liberazione del neurotrasmettitore aumenta in maniera significativa, ma le due curve gaussiane che descrivono la distribuzione delle risposte sono ancora in accordo con l'ipotesi che vi sia un'unica zona attiva che rilascia una sola vescicola, pur con una probabilità più elevata.
D. Se si induce la fase tardiva dell'LTP somministrando un analogo dell'AMPc (Sp-AMPcS), la distribuzione delle risposte non è più descritta da due gaussiane ma ne richiede almeno tre o quattro, suggerendo l'ipotesi che si siano formate nuove zone attive presinaptiche e postsinaptiche. Questi effetti vengono bloccati da anisomicina, che è un inibitore della sintesi proteica.

sione di questo LTP è, d'altro canto, ancora incerto. Si ritiene che esso non richieda soltanto un aumento della sensibilità e del numero dei recettori postsinaptici di tipo non-NMDA (AMPA) verso il glutammato in conseguenza della loro fosforilazione da parte della protein-chinasi Ca^{2+}/calmodulino-dipendente, ma che richieda altresì un aumento della liberazione di neurotrasmettitore da parte delle terminazioni *presinaptiche* dei neuroni CA3 (Figura 63.11). Le prove di un'aumentata attività presinaptica si basano su due osservazioni. In primo luogo, esistono prove di carattere biochimico che l'LTP si accompagna ad un aumento della liberazione di glutammato. In secondo luogo, come vedremo in seguito, l'analisi quantale indica che l'LTP comporta un notevole aumento della probabilità di liberazione del neurotrasmettitore

Poiché l'induzione dell'LTP richiede solo l'intervento di un fattore postsinaptico (ingresso di Ca^{2+} attraverso i canali NMDA), mentre la sua espressione è in parte dovuta ad un fattore presinaptico (aumento della liberazione di neurotrasmettitore), è necessario che il neurone presinaptico debba ricevere in qualche modo l'informazione che si è creato un LTP. Sono state ottenute recentemente prove sperimentali in base alle quali si ritiene che il secondo messaggero attivato dai Ca^{2+} o forse i Ca^{2+} stessi determinino la liberazione di uno o più messaggeri retrogradi dalle spine dendritiche delle cellule postsinaptiche in attività. Recenti prove farmacologiche ed esperimenti di genetica hanno identificato l'ossido nitrico (NO), che è un gas che diffonde rapidamente da cellula a cellula, come uno dei possibili messaggeri retrogradi che partecipano al processo dell'LTP.

Queste ricerche sulla via delle collaterali di Schaffer indicano che l'LTP in CA1 impiega due meccanismi associativi in serie: un meccanismo conseguente al principio di Hebb (presenza di attività simultanea nelle cellule pre- e postsinaptica) e una facilitazione presinaptica che dipende dall'attività nervosa. Un analogo meccanismo è responsabile dell'LTP della via perforante. Come abbiamo già visto in precedenza, anche al condizionamento classico dell'*Aplysia* contribuiscono due meccanismi associativi in serie.

Il potenziamento a lungo termine ha una fase precoce transitoria ed una fase tardiva di consolidamento

Analogamente a quanto abbiamo già visto a proposito della conservazione delle tracce mnemoniche (Capitolo 62), anche l'LTP può essere distinto in fasi. Una prima raffica di stimoli determina una fase transitoria di LTP (detta *LTP precoce*), che dura 1-3 ore e non richiede proteine di nuova sintesi. Quattro o più raffiche di stimoli determinano invece la comparsa di una fase più duratura di LTP (detta *LTP tardivo*), che dura almeno 24 ore e richiede la sintesi di nuove proteine e di RNA. Come abbiamo appena visto, il meccanismo dell'LTP precoce, di breve termine, della via delle collaterali di Schaffer è del tutto diverso da quello della via delle fibre muscoidi. Al contrario, il meccanismo dell'LTP tardivo, di lungo termine, appare del tutto simile nelle due vie. Infatti, in entrambe le vie la fase tardiva dell'LTP necessita di proteine e RNA di nuova sintesi e richiede l'intervento dei segnali che si originano nella via AMPc-PKA-MAPK-CREB.

Quali sono le proprietà di questa fase tardiva dell'LTP? Anche la conservazione della memoria esplicita di lungo termine comporta la neoformazione di nuove connessioni sinaptiche, analogamente a quanto accade per la conservazione della memoria implicita? In realtà, una serie di ricerche di fisiologia cellulare tende oggi a suggerire che la fase tardiva dell'LTP comporta l'attivazione e forse la neoformazione di nuove strutture presinaptiche capaci di aumentare la liberazione di neurotrasmettitore nonché l'inserzione di nuovi gruppi di recettori postsinaptici.

Charles Stevens e collaboratori, Steven Siegelbaum e Vadim Bolshakov hanno recentemente studiato l'LTP stimolando un *solo* neurone presinaptico CA3 e registrando da una *sola* cellula postsinaptica CA1. Quando il neurone CA3 viene stimolato ripetutamente a bassa frequenza, la cellula CA1 per lo più non risponde con un potenziale sinaptico. Solo occasionalmente l'attività del neurone presinaptico dà origine a una risposta di circa 4 pA di ampiezza nella cellula postsinaptica (Figura 63.12A). Tale risposta ha approssimativamente l'ampiezza di un potenziale sinaptico spontaneo in miniatura (Capitolo 14). Se si raccolgono ed analizzano le mancate risposte e le risposte unitarie così ottenute, esse descrivono due distribuzioni casuali (gaussiane), una con un massimo a 0 pA che corrisponde alle mancate risposte e l'altra con un massimo in corrispondenza di 4 pA che corrisponde ad una avvenuta risposta e alla dimensione di un potenziale in miniatura liberato spontaneamente (Figura 63.12B). Tali distribuzioni si prestano a una spiegazione anatomica particolarmente semplice. Questi dati fanno pensare, infatti, che ogni neurone CA3 contragga un solo contatto sinaptico funzionalmente attivo con i neuroni CA1. Questo unico contatto sinaptico sembra possedere una sola zona attiva da cui un potenziale d'azione presinaptico possa liberare il contenuto di un'unica vescicola sinaptica, in maniera di tutto-o-nulla. In condizioni basali (in cui si osservano molte più mancate risposte che non risposte unitarie) la probabilità che venga liberata una vescicola è assai bassa. Pertanto, la situazione sembra analoga a quella presente a livello delle altre sinapsi del sistema nervoso centrale, dove ogni singola zona attiva libera una sola vescicola sinaptica in maniera di tutto-o-nulla (Capitolo15).

Cosa accade poi nel corso della fase precoce dell'LTP? Il numero delle mancate risposte diminuisce mentre quelle delle risposte positive aumenta, ma le ampiezze degli istogrammi che descrivono il numero delle risposte e delle mancate risposte corrispondono sempre a due distribuzioni gaussiane (corrispondenti alle risposte unitarie posi-

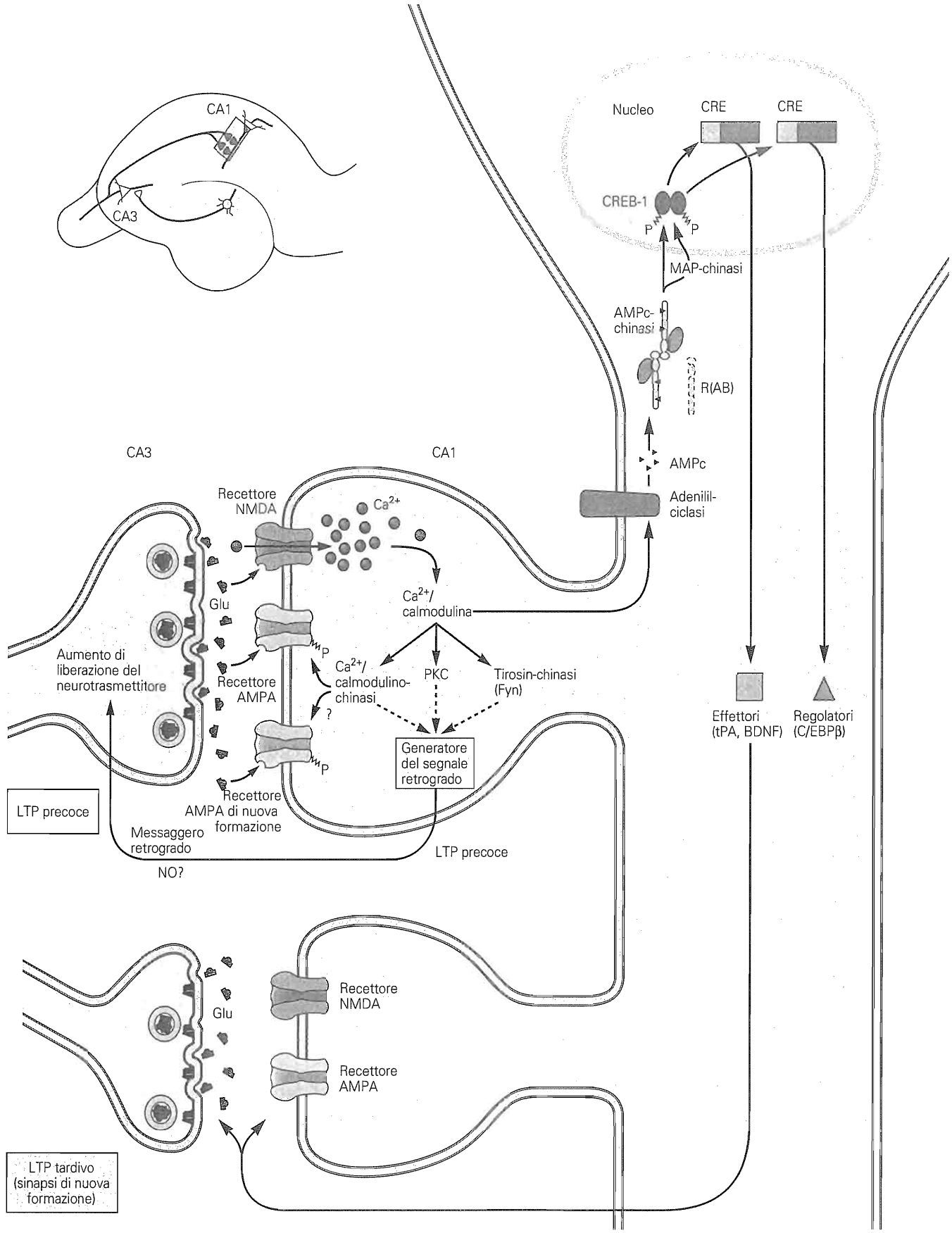


Figura 63.13 Modello delle fasi precoce e tardiva dell'LTP. Un unico treno di potenziali d'azione determina la comparsa dell'LTP attivando i recettori NMDA, l'ingresso di Ca^{2+} nella cellula postsinaptica e una serie di secondi messaggeri. Se i treni di stimoli vengono ripetuti, l'ingresso dei Ca^{2+} mette in moto anche un'adenilil-ciclasi, che attiva la protein-chinasi AMPc-dipendente (PKA) che viene traslocata nel nucleo, dove fosforila la proteina CREB. Quest'ultima, infine, attiva elementi bersaglio che si ritiene diano origine a modificazioni di struttura. Nei topi, le mutazioni che bloccano la PKA o la CREB riducono o eliminano la fase tardiva dell'LTP. L'adenilil-ciclasi può anche venir modulata da afferenze dopaminergiche e forse anche di altra natura. BDNF = fattore neurotrofico di origine cerebrale; C/EBPβ = fattore di trascrizione; P = fosfato; R(AB) = PKA dominante negativa; tPA = attivatore tessutale del plasminogeno.

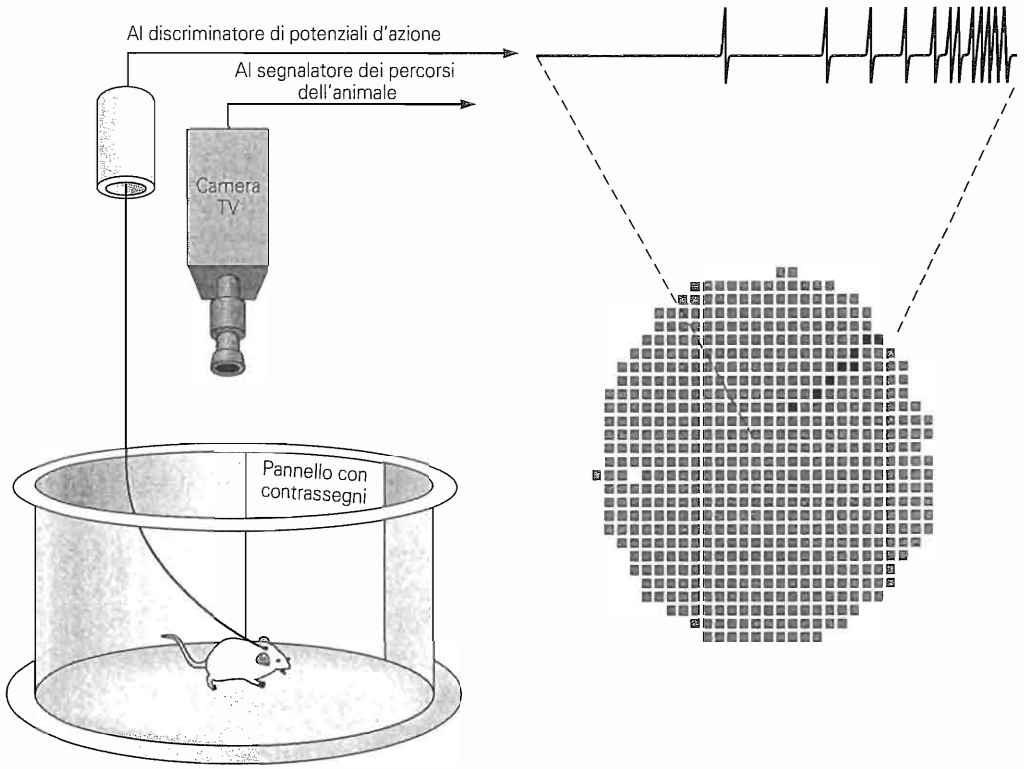


Figura 63.14A La frequenza di scarica delle cellule piramidali dell'ippocampo crea una rappresentazione interna della posizione dell'animale rispetto all'ambiente che lo circonda. Un topolino viene attaccato ad un cavo di registrazione e posto all'interno di un cilindro (49 cm di diametro per 34 cm di altezza). L'altro capo del cavo è connesso a un sistema computerizzato di discriminazione dei potenziali d'azione. Il cavo serve anche per dare corrente ad un diodo foto-emittente montato su una cameretta inserita sul capo dell'animale. L'intero apparato viene osservato da una telecamera sovrastante, la cui uscita va a un rivelatore di traiettorie che mette in evidenza la posizione dell'animale. L'uscita del rivelatore va anch'essa al computer che rileva i potenziali d'azione, in modo che le posizioni assunte dall'animale e i potenziali d'azione possano venir registrati insieme istante per istante. Dai dati ottenuti viene valutata la frequenza dei potenziali in funzione della posizione assunta dall'animale e i risultati vengono usati per formare una mappa bidimensionale della frequenza di scarica, che può venir calcolata analiticamente o visualizzata con una scala di colori. (Da Muller e collaboratori, 1987.)

tive ed alle mancate risposte). Ciò sta ad indicare che la fase precoce dell'LTP non determina alcun cambiamento nel numero delle sinapsi, nel numero delle zone attive o nel numero massimo delle vescicole che vengono liberate ad ogni potenziale d'azione (Figura 63.12C). Pertanto, la fase precoce dell'LTP rappresenta una variazione esclusivamente funzionale, vale a dire un aumento della *probabilità* di liberazione del neurotrasmettitore, senza che siano intervenute modificazioni strutturali. Ogni potenziale d'azione continua a liberare una sola vescicola di neurotrasmettitore da una singola zona attiva, solo che ora ciò accade con una maggiore probabilità di successo.

È possibile indurre una situazione equivalente alla fase tardiva dell'LTP esponendo i neuroni a forme di AMPc permeabili attraverso la membrana plasmatica. Dopo l'inizio della fase tardiva dell'LTP, la distribuzione delle risposte positive cambia drasticamente e non può più venir assimilata a due funzioni gaussiane. Le risposte non sono più semplicemente 0 e 4 pA ma diventano 8, 12 e perfino 20 pA di ampiezza, in modo che ora sono necessarie diverse curve gaussiane per descrivere la distribuzione delle risposte (Figura 63.12D). Tale modificazione suggerisce che durante la fase tardiva dell'LTP un singolo potenziale d'azione di una cellula CA3 libera diverse vescicole di neurotrasmettitore su ogni neurone CA1. Poiché si ritiene che ogni sito attivo possa liberare soltanto una vescicola in maniera di tutto-o-nulla, l'aumento del numero delle vescicole liberate sembrerebbe comportare un aumento di nuovi siti presinaptici e lo sviluppo di nuove costellazioni di recettori postsinaptici. In accordo con quest'idea e con le proprietà della fase tardiva dell'LTP il manifestarsi di queste nuove distribuzioni richiede la sintesi di nuove proteine (Figura 63.13).

L'interferenza di fattori genetici con i meccanismi di potenziamento a lungo termine si riflette nelle proprietà delle cosiddette cellule di posizione dell'ippocampo

L'LTP è una modificazione dell'efficienza di trasmissione degli impulsi che si può creare artificialmente stimolando particolari vie sinaptiche. È tuttavia necessario domandarsi se questa forma di plasticità sinaptica esista in natura e, nel caso che esista, in che modo possa influenzare i normali processi dell'ippocampo di elaborazione delle informazioni che riguardano la conservazione delle tracce mnemoniche.

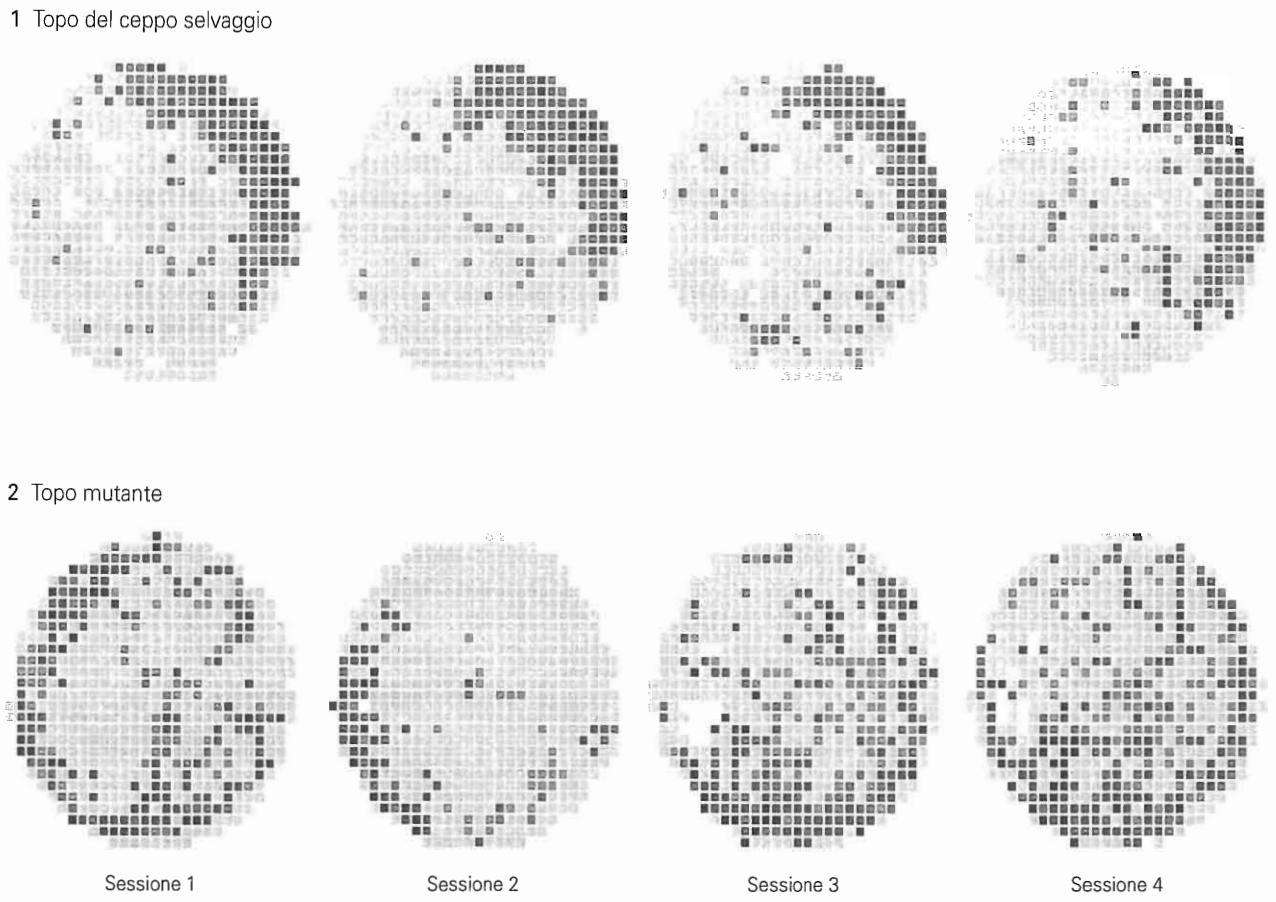


Figura 63.14B Distribuzione delle frequenze di scarica ottenute in quattro sessioni di registrazione successive da una cellula di un animale del ceppo selvaggio e da un topolino portatore del gene di una protein-chinasi Ca^{2+}/calmodulino-dipendente persistentemente attiva. Fra una sessione d'esperimento e l'altra gli animali venivano estratti dal cilindro e quindi reimmessi. Nell'animale del ceppo selvaggio la distribuzione delle frequenze di scarica resta costante nelle quattro sessioni di registrazione. Al contrario, la distribuzione delle frequenze di scarica dell'animale mutante è instabile nella seconda e terza sessione.

Nel 1971 John O'Keefe e John Dostrovsky fecero la notevole scoperta che l'ippocampo contiene una mappa cognitiva dell'ambiente in cui l'animale si muove. Il posto dove sta l'animale viene segnalato dall'attività elettrica di singoli neuroni piramidali, che sono proprio le cellule che vanno incontro ad LTP in seguito alla stimolazione delle loro fibre afferenti.

Nell'ippocampo del Ratto vi sono circa un milione di cellule piramidali. Ciascuna di esse rappresenta potenzialmente una cellula *di posizione* che codifica, appunto, una posizione dello spazio. Quando un animale si muove all'intorno nel suo ambiente naturale, entrano in attività differenti cellule di posizione dell'ippocampo. Per esempio, una certa cellula comincerà a scaricare potenziali d'azione quando la testa dell'animale tenderà a spostarsi nella parte più a nord dello spazio circostante, mentre altre cellule entreranno in attività quando l'animale si sposterà in un'altra posizione localizzata a sud dello spazio circostante stesso (Figura 63.14). In tal modo, la posizione assunta dall'animale viene segnalata dalla scarica di singole popolazioni di cellule di posizione dell'ippocampo.

Si ritiene che in tal modo l'animale riesca a formarsi una "mappa spaziale" che equivale ad una rappresentazione interna dello spazio nel quale si trova. Quando l'animale cambia di posto, nell'ambito di pochi minuti si vengono a formare nuovi campi spaziali, che possono mantenersi stabili per tempi che vanno da qualche settimana a mesi. La stessa cellula piramidale è in grado di segnalare informazioni diverse a seconda dei diversi ambienti e può dunque venir impiegata in più di una mappa spaziale. La rapida formazione delle mappe spaziali e la loro persistenza per settimane solleva un interessante interrogativo: come si formano e come si mantengono queste mappe? E ancora, ha un ruolo l'LTP nella formazione e nel mantenimento delle mappe spaziali? Per rispondere a questi interrogativi, nel Topo sono state studiate due mutazioni, ciascuna delle quali interferisce in modo diverso nella genesi dell'LTP.

Una di queste mutazioni è stata realizzata da Joe Tsien, Susumo Tonegawa e collaboratori mediante *knockout* selettivo di una delle subunità del recettore NMDA, detta NMDA R1, delle cellule piramidali CA1. Questo *knockout* mirato, e limitato soltanto alla regione CA1, impedisce completamente la formazione di LTP nella via delle collaterali di Schaffer (Scheda 63.1).

Nell'altra mutazione, che è stata realizzata da Mark Mayford e collaboratori, viene espressa, in tutto l'ippocampo, una forma permanentemente attiva della chinasi

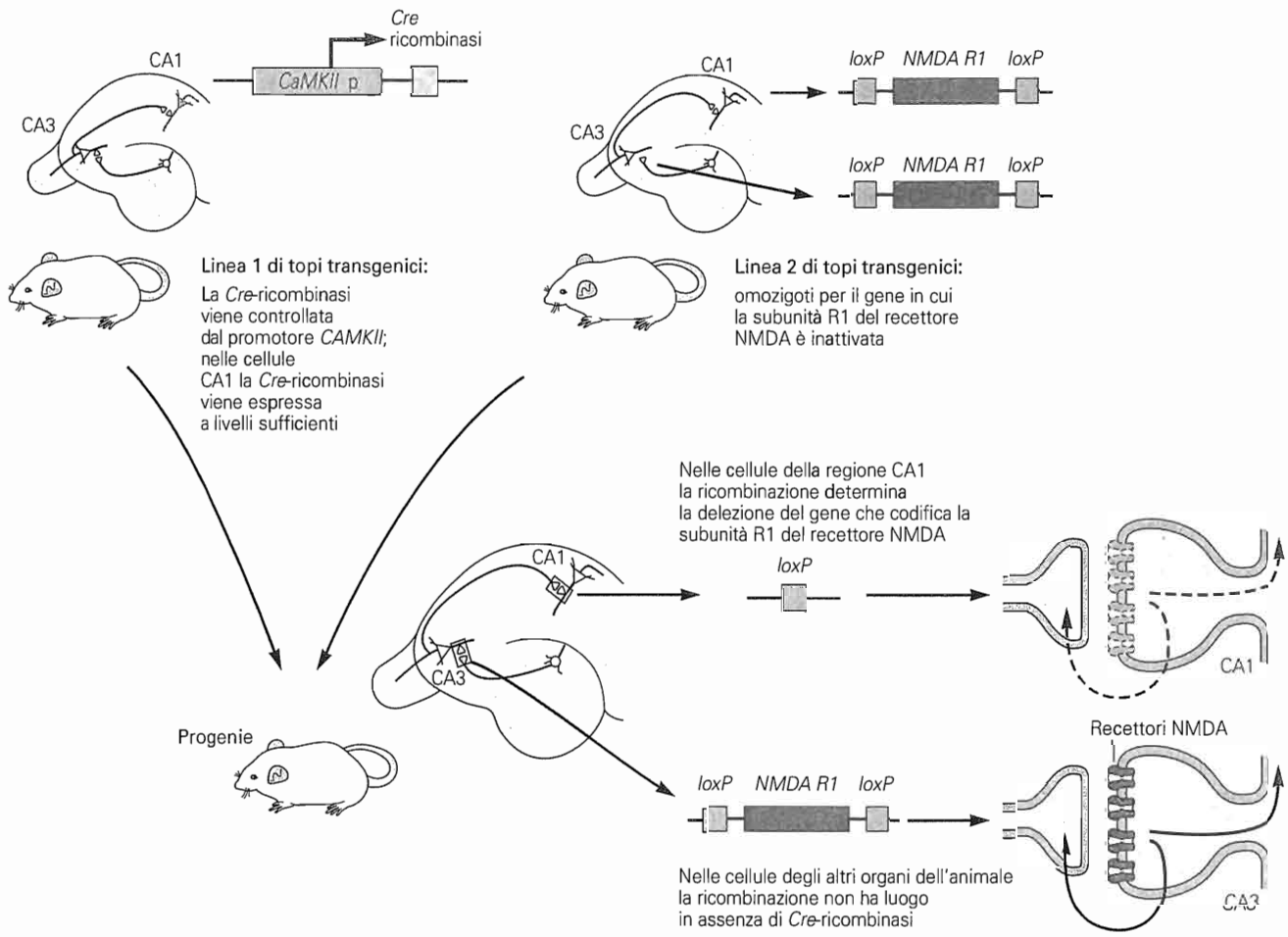
Scheda 63.1

Knockout genetico mirato e regolazione dell'espressione transgenica

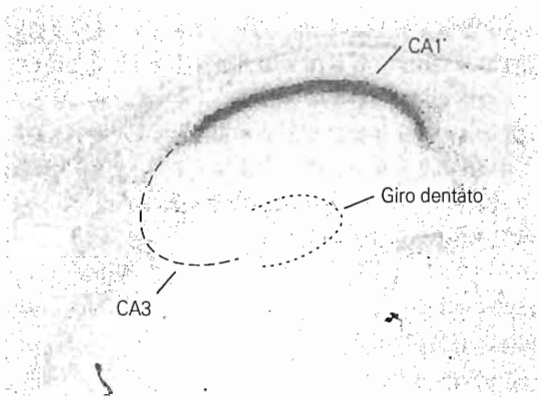
L'analisi biologica dell'apprendimento esige che venga stabilita una relazione causale fra particolari molecole e l'apprendimento. Questa relazione, che è stato difficile dimostrare nei mammiferi, può ora essere studiata nei topi o con l'uso di transgeni o mediante il *knockout* selettivo di geni. Con i *transgeni* si introduce un nuovo gene nel sistema nervoso sotto il controllo di un promotore che permette l'espressione di quel gene in una particolare regione cerebrale. Con il *knockout* dei geni si producono delezioni specifiche di geni nelle cellule staminali embrionarie mediante ricombinazione omologa (v. Figura 3.8).

Questi esperimenti eseguiti mediante l'uso di transgeni o mediante il *knockout* selettivo di geni hanno reso possibile lo studio dei recettori NMDA e di diverse chinasi di secondo

A Limitazione regionale dell'espressione di un gene



B L'azione della *CaMKII-Cre*-ricombinasi è circoscritta alla regione CA1



messaggero in molti meccanismi di apprendimento dell'ippocampo che comprendono il potenziamento a lungo termine, l'apprendimento spaziale e lo sviluppo ed il mantenimento di mappe cognitive dello spazio.

Con la tecnica convenzionale del *knockout* dei geni gli animali ereditano le delezioni geniche in tutti i tipi cellulari. Tuttavia, tali delezioni geniche globali possono dare origine ad alterazioni dello sviluppo in grado di interferire con il futuro funzionamento di circuiti nervosi importanti ai fini della conservazione delle tracce mnemoniche. Di conseguenza, l'interpretazione dei dati che si ottengono dagli esperimenti convenzionali di *knockout* va incontro a due tipi di difficoltà. In primo luogo, è spesso difficile escludere la possibilità che i fenotipi anormali che si osservano negli esemplari adulti non derivino in modo diretto o indiretto da alterazioni dello sviluppo. In secondo luogo, uno *knockout* globale rende difficile l'attribuzione di un particolare fenotipo alterato a un particolare ceppo di cellule cerebrali.

Per rendere maggiormente utilizzabili le tecniche del *knockout* dei geni o l'impiego di transgeni, sono state sviluppate opportune metodiche che limitano localmente e temporalmente l'espressione genica. Un metodo atto a limitare localmente il *knockout* dei geni fa uso del sistema *Cre/loxP*, che è un sistema di ricombinazione sito-specifico, derivato dal fago P1, in cui la Cre-ricombinasi catalizza la ricombinazione fra le sequenze di riconoscimento 34 bp *loxP* (Figura 63.15). Le sequenze *loxP* possono venir inserite nel genoma di cellule staminali embrionarie mediante una ricombinazione omologa tale che le sequenze vadano a fiancheggiare uno o più esoni del gene interessato. In tal modo, il gene che codifica la subunità R1 del recettore NMDA può venir inattivato e quindi eliminato selettivamente dalla regione CA1 dell'ippocampo. La perdita delle subunità R1 determina la perdita dell'LTP. Inoltre, i topi che mancano di tale gene soltanto nella regione CA1 dell'ippocampo presentano anche difetti di memoria spaziale (Figura 63.17). Questi animali, al contrario, non presentano deficit nei compiti che non interessano l'ippocampo, come l'apprendimento di semplici discriminazioni visive.

Perché l'impiego dei topi geneticamente modificati si riveli utile, oltre ad una limitazione regionale dell'espressione genica, è necessario anche controllare i tempi di tale espressione. La possibilità di attivare e disattivare un transgene a piacimento fornisce un ulteriore grado di flessibilità nella ricerca e permette di escludere la possibilità che le anormalità osservate nel fenotipo degli animali adulti dipendano da un difetto di sviluppo provocato dal transgene stesso. È possibile applicare questa tecnica costruendo un gene che possa venir attivato o disattivato da un farmaco.

Si comincia creando due linee di topi (Figura 63.16). Una di queste linee è portatrice di un certo trangene, per esempio CaMKII-Asp286, che è una forma mutata del gene CaMK-II che codifica una chinasi attiva costitutivamente (linea cellulare 1). Questo transgene, invece di essere attaccato al suo promotore normale, viene attaccato al promotore *tet-O*, che normalmente si trova solo nei batteri. Tale promotore non è in grado di per sé di attivare il gene, ma necessita di un regolatore specifico della trascrizione. Un secondo transgene espresso nella seconda linea di topi codifica perciò un regolatore della trascrizione ibrido detto *transattivatore della tetraciclina* (*tTA*) che riconosce e si lega al promotore *tet-O* (seconda linea di animali). In tal modo, l'espressione del tTA vien posta sotto il controllo di un promotore specifico per una certa regione, come il promotore CaMKII.

Quando questi due ceppi di topi vengono fatti accoppiare, una parte della prole sarà portatrice di entrambi i transgeni. In questi animali il tTA si lega con il promotore *tet-O* ed attiva il gene mutato *CaMKII*. Questa mutazione determina alterazioni del potenziamento a lungo termine. Tuttavia, se a questi animali viene somministrata dossiclina, il farmaco si lega al fattore di trascrizione tTA determinandovi una modificazione di forma che ne provoca il distacco dal promotore (Figura 63.16). La cellula smette allora di esprimere *CaMKII* ed il potenziamento a lungo termine ridiviene normale, dando la dimostrazione che il trangene agisce sulla sinapsi adulta e non interferisce con lo sviluppo della sinapsi stessa.

È anche possibile generare topi che esprimono una forma mutata di tTA detta tTA inversa (rtTA). Questo transattivatore *non* si lega a *tet-O* a meno che l'animale non venga trattato con dossiciclina. In questo caso il transgene è sempre disattivato a meno che non venga somministrato questo farmaco.

Figura 63.15 (Pagina di fronte) Utilizzazione del sistema *Cre/loxP* per circoscrivere la regione dello knockout genico.
A. Un topo omozigote per il gene in cui la subunità R1 del recettore NMDA è inattivata (linea 1) viene generato con tecniche convenzionali da cellule staminali embrionali e viene poi incrociato con un secondo topo portatore di un transgene *Cre* controllato da un promotore della trascrizione del gene *CaMKII* (linea 2). Nella progenie omozigote per il gene inattivato e che possiede il transgene *Cre* il gene inattivato verrà eliminato dalla ricombinazione *Cre/loxP* esclusivamente nei tipi cellulari nei quali il promotore associato al gene *Cre* è attivo. In questo modo si riesce ad ottenere nei neuroni postmitotici un *knockout* genico assai efficace ed altamente circoscritto alle cellule piramidali CA1 dell'ippocampo.
B. La colorazione LacZ mette in evidenza le zone dove la ricombinazione ha avuto luogo con successo e ha condotto all'eliminazione di una sequenza d'arresto inattivata che permette l'espressione di LacZ. Se si combina la Cre-ricombinasi con il promotore della chinasi Ca^{2+}/calmodulino-dipendente, il transgene è circoscritto al campo CA1, come si può chiaramente osservare nella sezione cerebrale illustrata in figura (da Tsien e collaboratori, 1996a.)

▶ Scheda 63.1

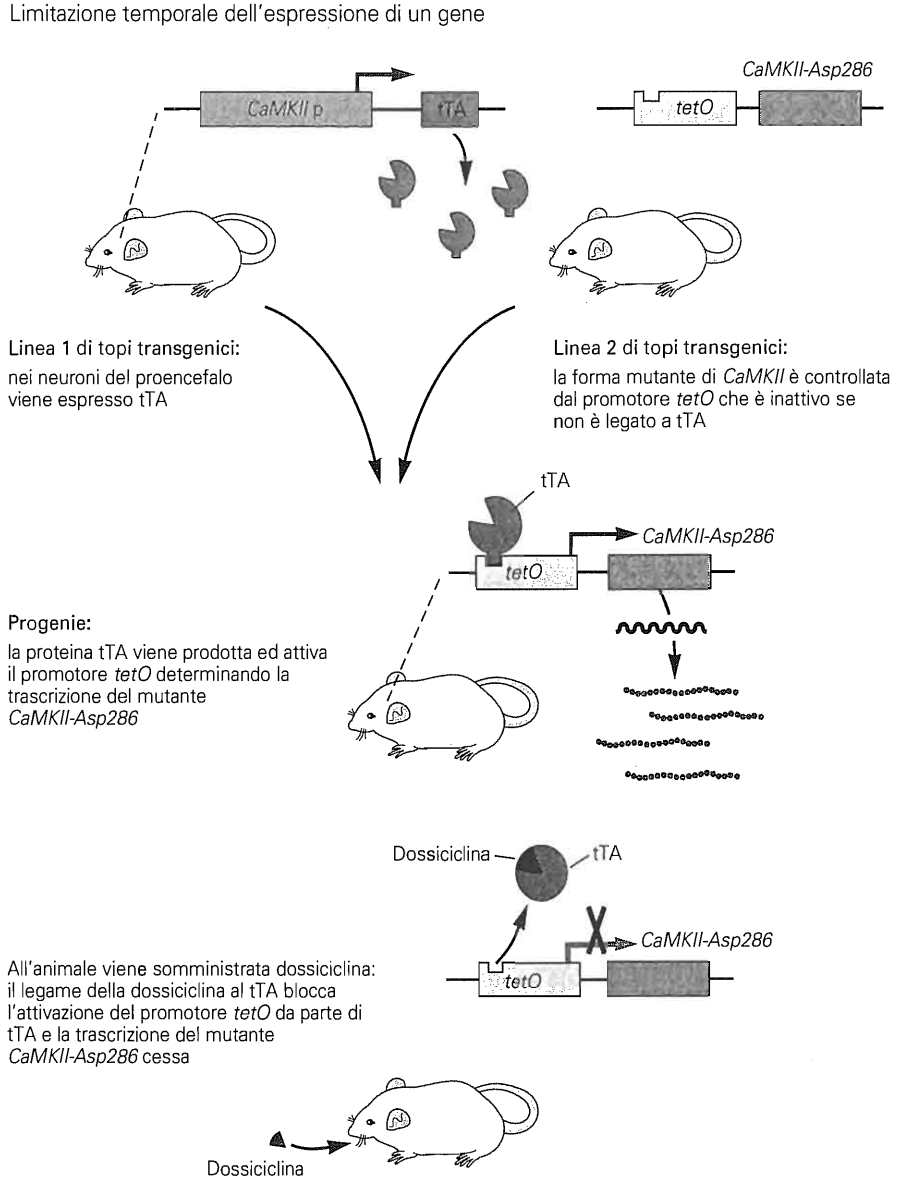
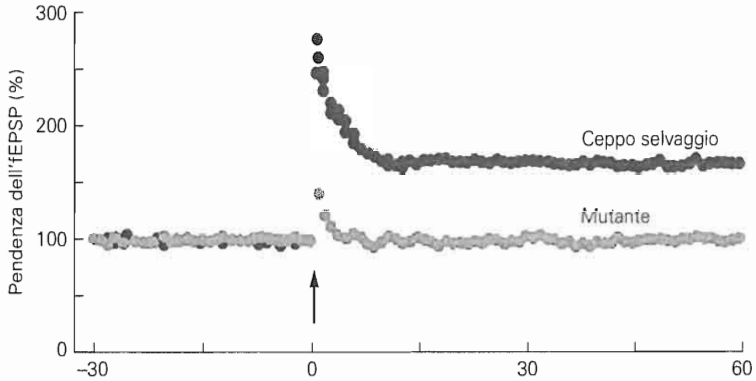


Figura 63.16 Impiego del sistema della tetraciclina per controllare i tempi di espressione del gene. Vengono fatte accoppiare due linee indipendenti di topi transgenici in modo che entrambi i transgeni siano presenti nello stesso animale. Nel sistema della tetraciclina il transattivatore della tetraciclina (tTA), che è un fattore batterico di trascrizione, riconosce un promotore batterico (il promotore *tetO*). Quando il transattivatore si lega al promotore, attiva il suo gene posto a valle, nella fattispecie una forma costitutivamente attiva di *CaMKII*, o *CaMKII-Asp286*. Se all'animale viene somministrata dossiciclina, il farmaco si lega al fattore di trascrizione tTA, determinando una modificazione di conformazione che ne produce il distacco dal promotore. (Da Mayford e collaboratori, 1996.)

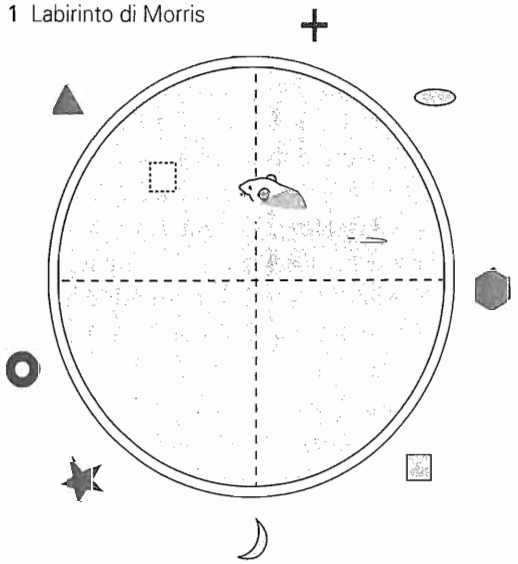
Figura 63.17 (Pagina di fronte) I topi carenti di recettore NMDA a livello della regione CA1 dell'ippocampo presentano alterazioni dell'LTP e della memoria spaziale.
A. Si registrano potenziali postsinaptici eccitatori di campo (fEPSP) dallo strato radiato della regione CA1 sia in topi del ceppo selvaggio che in topi mutanti. Dopo aver registrato per 30 min il tracciato di base, si applica una stimolazione tetanica (100 Hz per 1 s) (freccia). L'attività registrata non cambia nell'animale mutante mentre si potenzia nell'animale del ceppo selvaggio, dimostrando in tal modo che il *knockout* del recettore NMDA abolisce l'LTP.
B. I topi che mancano del recettore NMDA in CA1 hanno alterazioni della memoria spaziale. 1. Nel labirinto di Morris, in un contenitore di forma circolare riempito di liquido opaco è contenuta una piattaforma sommersa. Per evitare di restare in acqua l'animale deve imparare a trovare la piattaforma e arrampicarvisi sopra. 2. I topi mutanti imparano con lentezza a trovare la piattaforma sommersa. Il grafico rappresenta i tempi di latenza che intercorrono prima del rinvenimento della piattaforma sommersa da parte di animali allenati a trovarla usando elementi spaziali di valutazione (desunti dal contesto). I topi mutanti presentano sempre latenze maggiori in ogni blocco di prove (venivano fatti quattro blocchi di prove al giorno) rispetto ai topi del ceppo selvaggio. Inoltre i topi mutanti, pur migliorando le proprie prestazioni, non raggiungono mai i livelli ottimali che si osservano nei topi del ceppo selvaggio. 3. Dopo che i topi sono stati adeguatamente addestrati nel labirinto di Morris, la piattaforma viene tolta ed i topi sono sottoposti a un test di memoria. I topi del ceppo selvaggio restringono il campo di ricerca al quadrante della vasca dove era collocata la piattaforma in quanto si ricordano il suo posto d'origine. I topi mutanti non ricordano dove fosse la piattaforma e passano un ugual tempo di ricerca (25%) in ciascuno dei quadranti della vasca. a. Esempi illustrativi. b. Dati dell'esperimento. (Da Tsien e collaboratori, 1996 b.)

A Alterazione dell'LTP nella via delle collaterali di Schaffer

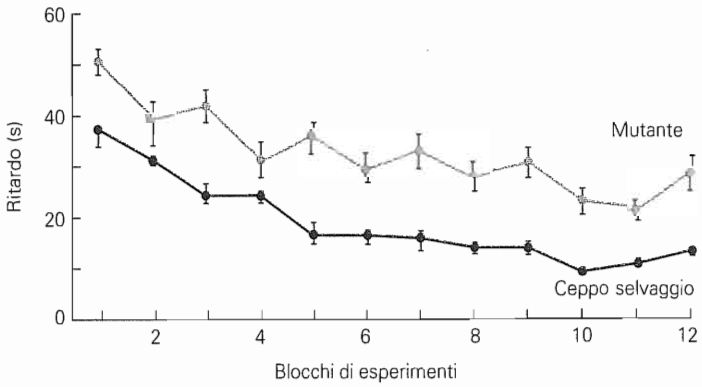


B Alterazioni della memoria spaziale

1 Labirinto di Morris

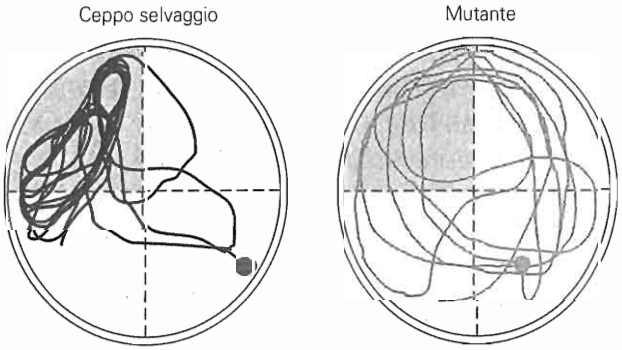


2 Tempi di latenza

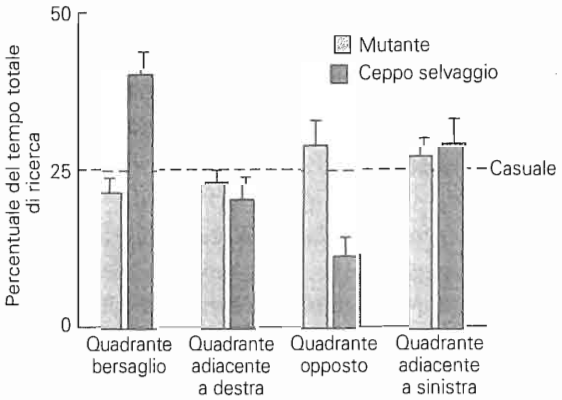


3 Test di trasferimento nel labirinto di Morris

a Movimenti dell'animale



b Tempo di ricerca



Ca^{2+}/calmodulino-dipendente. Questo prodotto del gene mutato non ha influenza sull'LTP determinato da una stimolazione a 100 Hz, che è la frequenza che si usa generalmente in laboratorio, ma interferisce con la formazione dell'LTP che si forma per frequenze di stimolazione assai più basse, dell'ordine di 1-10 Hz (Scheda 63.1). Tali basse frequenze sono assai interessanti perché sono nell'ambito fisiologico di un importante ritmo spontaneo dell'ippocampo, detto *ritmo teta*, che si manifesta quando l'animale si muove nell'ambiente circostante.

In entrambi questi tipi di mutanti l'interferenza con l'LTP non impedisce che si venga a formare una mappa delle posizioni dello spazio. Sebbene le mappe di posizione che si formano quando l'LTP è assente siano di maggiori dimensioni e assai più sfumate nei contorni di quelle normali, l'LTP non è strettamente necessario per trasformare le informazioni sensoriali in mappe di posizione. L'LTP appare necessario invece per la fine modulazione delle proprietà delle cellule di posizione e per assicurarne la stabilità temporale.

Per esempio, le cellule piramidali che codificano le stesse posizioni spaziali entrano in attività simultaneamente quando l'animale fa il suo ingresso nella zona dello spazio rappresentata da quelle stesse cellule. Thomas McHugh e collaboratori hanno osservato che nei topolini tale sincronia di scarica va perduta quando nel campo CA1 viene a mancare il normale recettore NMDA. Alex Rotenberg ha osservato anche che questa alterazione si accentua negli animali che iperesprimono la forma permanentemente attiva della protein-chinasi Ca^{2+}/calmodulino-dipendente. Come abbiamo già sottolineato, nei topi del ceppo selvaggio non appena un animale si trova in un ambiente nuovo, entro pochi minuti si forma una mappa di posizioni e, una volta formata, rimane stabile per mesi per quello stesso ambiente. Al contrario, quando un topo mutante viene allontanato da un certo ambiente e poi ricollocato nello stesso ambiente, le cellule che erano prima attive per certe posizioni dello spazio formano ora una mappa di posizione *diversa*. Questa instabilità delle cellule di posizione fa ricordare il difetto di memoria di H.M. e di altri pazienti portatori di lesioni del lobo temporale medio. Ogni volta che questi pazienti entrano nello stesso ambiente è come se non l'avessero mai visto prima.

Il potenziamento associativo a lungo termine è della massima importanza per i processi della memoria spaziale

Poiché l'LTP è un meccanismo sinaptico che serve a mantenere una mappa spaziale di riferimento stabile nel tempo, le sue alterazioni dovrebbero interferire con la memoria spaziale. Un test molto usato di memoria spaziale è quello del labirinto, costituito da una vasca piena di un liquido opaco in cui un topolino deve trovare la via per raggiungere una piattaforma nascosta sotto il pelo del liquido stesso. L'animale viene immesso nella vasca in punti diversi, a caso, e deve utilizzare elementi (spaziali) di valutazione desumibili dal contesto, come la presenza di contrassegni sulle pareti della stanza dove si trova la vasca, per trovare la piattaforma. Per l'esecuzione di tale compito è necessario l'ippocampo. In una versione più semplice e non contestuale (non spaziale) del test, la piattaforma viene sollevata sopra il livello dell'acqua oppure viene segnalata con una bandierina, per cui diventa identificabile con la vista e l'animale può nuotare direttamente verso la piattaforma. Per questa versione del test l'ippocampo non è necessario.

Richard Morris ha dimostrato che se si bloccano i recettori NMDA dell'ippocampo, mediante l'iniezione di un antagonista, l'animale riesce a raggiungere la piattaforma visibile nella versione non contestuale del test, ma fallisce il compito in quella contestuale, quando la piattaforma è sommersa. Questi esperimenti hanno indotto ad ipotizzare che nell'apprendimento che richiede elementi spaziali di valutazione sia necessario l'intervento di un meccanismo che interessa i recettori NMDA dell'ippocampo, probabilmente l'LTP stesso. Ulteriori prove sperimentali a favore di questa interpretazione sono state ottenute da esperimenti genetici eseguiti sui due tipi di topolini mutanti descritti nella Scheda 63.1.

Nel primo tipo di mutante la subunità R1 del recettore NMDA delle cellule piramidali CA1 è specificamente eliminata. Il risultato è che la trasmissione sinaptica basale è normale mentre l'LTP non si manifesta più (Figura 63.17A). Anche se questa alterazione è limitata alla via delle collaterali di Schaffer, questi topi mutanti presentano gravi deficit di memoria spaziale quando vengono saggiati con il test del labirinto nella vasca (Figura 63.17B e C). Queste osservazioni costituiscono la prova più evidente che i canali NMDA e la plasticità sinaptica nella via delle collaterali di Schaffer legata ai recettori NMDA rivestono la massima importanza per la memoria spaziale.

Nel secondo tipo di mutante l'espressione della forma permanentemente attiva della protein-chinasi Ca^{2+}/calmodulino-dipendente può venir indotta e sottratta a piacere. L'espressione di questa chinasi interferisce con l'LTP quando la frequenza della stimolazione elettrica varia fra 1 e 10 Hz, determinando l'instabilità delle cellule di posizione dell'ippocampo (Figura 63.18). Questi topi mutanti non conservano neppure il ricordo dei compiti spaziali già eseguiti. Tuttavia, quando il transgene viene eliminato, l'LTP ritorna alla norma e anche la capacità degli animali di eseguire compiti che comportano la conservazione di tracce di memoria spaziale ridiviene adeguata.

Questi due gruppi di esperimenti, basati sulla eliminazione selettiva del recettore NMDA e sulla regolazione dell'espressione della chinasi Ca^{2+}/calmodulino-dipendente, dimostrano in modo non equivoco che l'LTP nella via delle collaterali di Schaffer è importante per la memoria spaziale.

È necessario domandarsi in che modo le alterazioni che interessano le diverse fasi dell'LTP si riflettano nelle

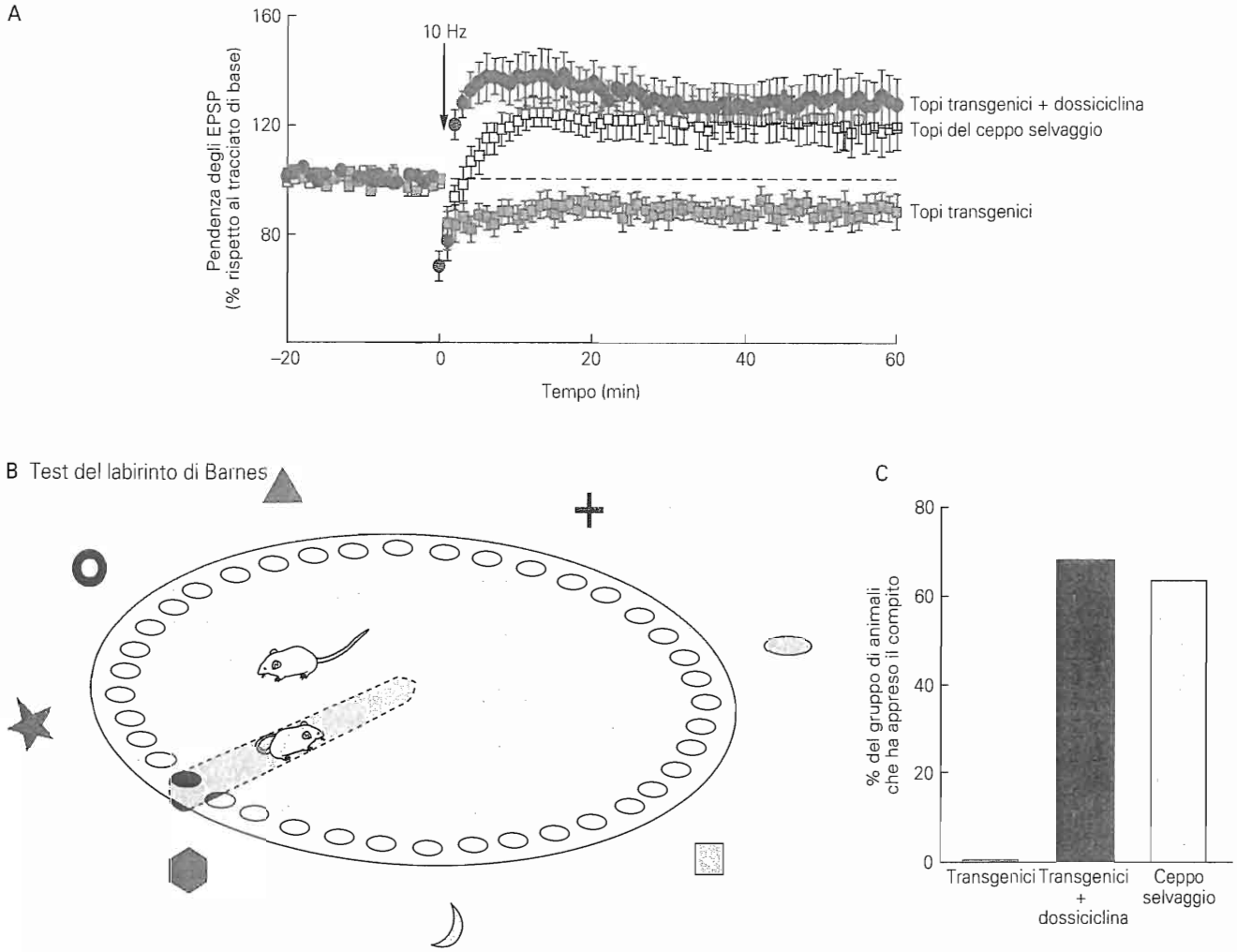


Figura 63.18 Inversione del deficit di memoria spaziale nella regione CA1 dell'ippocampo.

A. La pendenza dei potenziali postsinaptici eccitatori (fEPSP) è stata registrata prima e dopo l'erogazione di una stimolazione tetanica; i dati sono stati espressi come percentuale del valore di base ottenuto prima del tetano. Negli animali del ceppo selvaggio una stimolazione a 10 Hz (freccia) della durata di 1,5 min induceva una depressione transitoria seguita da un potenziamento, mentre negli animali transgenici si osservava soltanto una lieve depressione e nessun potenziamento. La somministrazione di dossiciclina invertiva tale situazione negli animali transgenici, che presentavano un potenziamento analogo a quello degli animali del ceppo selvaggio.

B. Il labirinto di Barnes misura lo stesso tipo di memoria spaziale saggiata dal labirinto d'acqua di Morris. Il labirinto di Barnes consiste di una piattaforma nella quale sono praticati 40 fori; solo uno di essi (segnato in nero) porta ad una via di fuga che permette all'animale di uscire dalla piattaforma. L'animale viene posto al centro della piattaforma. Siccome i topolini non amano gli ambienti aperti e ben illuminati, cercano di scappare. Tuttavia, l'unico modo di uscire dalla piattaforma è quello di trovare il pertugio che porta al condotto che permette la fuga. Il mezzo più efficiente per riuscire a fuggire (e anche l'unico modo di soddisfare i criteri posti dallo sperimentatore per l'esecuzione di questo compito) è quello di utilizzare i contrassegni presenti sulle quattro pareti del labirinto.

C. Gli istogrammi rappresentano le percentuali dei topi transgenici e del ceppo selvaggio che riescono a soddisfare i criteri di apprendimento imposti dal labirinto circolare di Barnes. Sono stati saggiati i risultati ottenuti da tre gruppi di animali: topi transgenici trattati e non trattati con dossiciclina e topi del ceppo selvaggio. I topi transgenici trattati con dossiciclina ottengono gli stessi risultati degli animali del ceppo selvaggio, mentre quelli non trattati con dossiciclina non riescono ad apprendere il compito.

alterazioni delle diverse fasi della conservazione delle tracce mnemoniche. In realtà, i deficit della memoria sono particolarmente selettivi. L'espressione selettiva nell'ippocampo del transgene che blocca la protein-chinasi AMPc-dipendente blocca in maniera specifica la fase tardiva dell'LTP nella via delle collaterali di Schaffer. Gli animali che presentano questo tipo di deficit mantengono una capacità normale di apprendimento e la loro memoria a breve termine appare normale, se controllata nell'ambito di un'ora, ma non sono in grado di trasformare le tracce della memoria a breve termine in una memoria stabile a lungo termine. Quando questi animali vengono saggiati dopo 24 ore dal termine dell'addestramento, presentano alterazioni evidenti della memoria a lungo termine. Risultati praticamente simili si ottengono anche nei topi sottoposti a *knockout* di diverse isoforme di CREB-1 e nei topi del ceppo selvaggio esposti ad inibitori farmacologici della sintesi delle proteine o della protein-chinasi AMPc-dipendente. Questi animali apprendono bene ed hanno una memoria a breve termine normale, mentre la loro memoria a lungo termine è molto scarsa.

In definitiva, le modificazioni che interferiscono con le componenti precoci e tardive dell'LTP nella via delle collaterali di Schaffer interferiscono sia con la memoria a

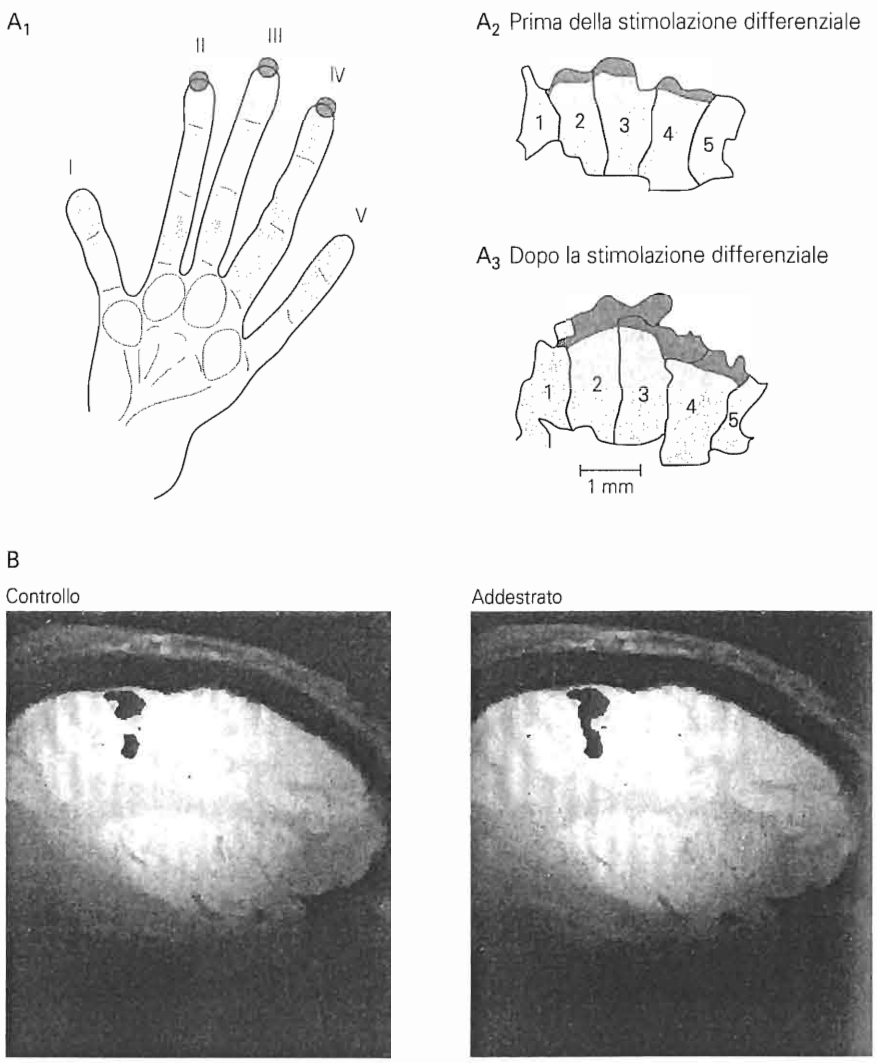


Figura 63.19 L'addestramento determina un'espansione delle preesistenti proiezioni afferenti alla corteccia cerebrale.
A. Una scimmia veniva addestrata per un'ora al giorno ad eseguire un compito nel quale era richiesto l'uso ripetuto della punta della falange distale del II e III dito e talvolta anche del IV. Dopo un congruo periodo di stimolazione ripetuta, la zona dell'area 3b di rappresentazione della punta delle dita stimolate era diventata significativamente più ampia (3) rispetto a quella di scimmie non stimolate (2) misurata 3 mesi prima dell'inizio dell'addestramento. (Modificata, da Jenkins e collaboratori, 1990.)
B. Nell'Uomo, soggetti allenati ad eseguire rapide sequenze di movimenti delle dita, dopo tre settimane di allenamento giornaliero (per 10-20 min), miglioravano sia la precisione che la rapidità con cui eseguivano i movimenti. In questi soggetti le scansioni RMI, che indicano il livello locale di ossigenazione del sangue nella corteccia motrice primaria, che è la regione che viene attivata nei soggetti addestrati, risulta maggiore (dopo tre settimane di allenamento) di quella di soggetti che eseguivano movimenti a caso delle dita della stessa mano. Queste modificazioni della rappresentazione corticale ottenuta dall'apprendimento di particolari sequenze motorie persisteva per diversi mesi.

breve termine che con quella a lungo termine, mentre un'interferenza selettiva con la componente tardiva dell'LTP interferisce soltanto con i meccanismi di consolidamento della memoria a lungo termine. Presi nel loro complesso, questi esperimenti ci permettono di chiarire quale sia la catena degli eventi genetici causali che legano certe attività molecolari all'LTP, l'LTP alle cellule di posizione, e queste ultime al comportamento dell'animale che si riflette nella sua memoria spaziale a breve e lungo termine.

Esiste un alfabeto molecolare della memoria?

Le modificazioni dell'efficacia sinaptica che abbiamo esaminato nel corso dello studio delle forme implicite ed esplicite di apprendimento permettono di mettere tre punti fermi sulla strada che conduce ad un'interpretazione neurobiologica dei problemi dell'apprendimento.

In primo luogo, l'osservazione che i meccanismi molecolari di alcune forme associative di plasticità sinaptica sono identici a quelli delle forme non associative di apprendimento presenti nella stessa cellula induce a pensare che possa esistere una specie di alfabeto molecolare per cui le forme più semplici di plasticità sinaptica possano rappresentare gli elementi di base delle forme più complesse. Ovviamente, tutti questi meccanismi sinaptici debbono essere integrati in circuiti nervosi distribuiti, di crescente capacità computazionale, in modo da rendere sostanzialmente più complesse le prestazioni delle singole cellule.

In secondo luogo, i meccanismi molecolari di conservazione delle forme elementari di memoria associativa sono simili sia nell'apprendimento implicito che in quello esplicito. In entrambi i processi che abbiamo preso in esame (una facilitazione presinaptica attività-dipendente per la conservazione della memoria implicita e un LTP associativo per la conservazione di quella esplicita) la plasticità della funzione nervosa sembra dipendere dalle proprietà associative di particolari proteine, nel nostro caso dalla capacità di alcune proteine, come l'adenilil-ciclasi ed il recettore NMDA, di rispondere in modo congiunto a due segnali indipendenti.

Infine, non ostante le evidenti differenze nella logica comportamentale dei diversi sistemi neuronali deputati a svolgere il compito, sia la memoria implicita che quella esplicita si servono di elementi messi in azione da un interruttore genetico comune che comporta l'attività della

protein-chinasi AMPc-dipendente, della MAP-chinasi e del CREB per trasformare tracce labili di memoria a breve termine in memoria a lungo termine.

Le modificazioni delle mappe somatotopiche determinate dall'apprendimento sono in grado di influire sull'espressione biologica dell'individualità

Come abbiamo visto, l'apprendimento induce modificazioni strutturali nel cervello. Che importanza hanno queste modificazioni strutturali nel determinismo dell'architettura cerebrale dell'adulto? Questo problema è stato particolarmente studiato nella corteccia somatosensitiva.

Le quattro diverse mappe della superficie corporea presenti nella corteccia somatosensitiva primaria variano da un individuo all'altro in un modo che dipende dall'uso che ciascuno fa delle proprie vie somatosensitive. Di conseguenza, le connessioni funzionali delle vie afferenti alla corteccia possono espandersi o retrarsi a seconda dell'attività (Capitolo 20). Una riorganizzazione delle afferenze si osserva anche a livelli cerebrali inferiori, e in particolare a livello dei nuclei delle colonne dorsali, che costituiscono la prima stazione sinaptica del sistema somatosensitivo. È perciò probabile che modificazioni di tipo organizzativo siano presenti lungo tutto il decorso delle vie afferenti somatiche. Durante lo sviluppo ciascuno di noi viene esposto a combinazioni diverse di stimoli e sviluppa capacità motorie individualmente diverse. Pertanto tutti i cervelli, anche quelli dei gemelli identici che posseggono un patrimonio genetico comune, vengono modificati in una maniera del tutto peculiare dall'esperienza. Queste caratteristiche modificazioni dell'architettura cerebrale, insieme con la nostra costituzione genetica individuale, rappresentano le basi biologiche dell'individualità.

Il processo mediante il quale l'esperienza altera le mappe corticali somatosensitive è stato messo in luce da un esperimento in cui scimmie adulte venivano addestrate ad usare soltanto le tre dita centrali della mano per procurarsi il cibo. Dopo parecchie migliaia di replicazioni di questo compito, l'area corticale di rappresentazione del dito medio risultava notevolmente ingrandita (Figura 63.19). L'esperienza, perciò, può agire su connessioni preesistenti aumentandone l'efficacia.

Esperimenti di questo tipo suggeriscono che lo sviluppo iniziale delle connessioni afferenti ai neuroni della corteccia somatosensitiva possa dipendere dalla correlazione dell'attività dei diversi assoni. Come abbiamo visto, nel sistema visivo l'attività cooperativa di diverse fibre afferenti stabilizza lo sviluppo delle colonne di dominanza oculare (Capitolo 56). Allo stesso modo, l'impiego di scariche neuronali correlate per la fine regolazione delle connessioni cerebrali può dipendere da meccanismi simili all'LTP, che richiedono, appunto, scariche nervose correlate. Per esempio, se si sutura chirurgicamente la cute di due dita adiacenti in modo che esse debbano venir sempre impiegate di concerto, la correlazione che si viene a stabilire fra l'attività delle afferenze destinate a queste dita fa scomparire il netto confine che esiste normalmente fra le aree di rappresentazione di ciascuna delle due dita nella corteccia somatosensitiva che ne riceve le afferenze (v. Figura 20.8).

Le modificazione neurologiche che si accompagnano ai processi di apprendimento permettono di approfondire le nostre conoscenze sulle malattie psichiatriche

La dimostrazione che l'apprendimento si accompagna a modificazioni dell'efficacia delle connessioni nervose ha portato a un nuovo modo di considerare le relazioni fra i fattori biologici ed i fattori sociali che contribuiscono a modellare il comportamento. Finora, in psichiatria e in medicina esisteva una diffusa tendenza a ritenere che i fattori biologici del comportamento agissero a un livello mentale diverso da quello sul quale agiscono i fattori sociali. Per esempio, le malattie psichiatriche venivano classificate in due grandi categorie: organiche e funzionali. Le malattie mentali organiche comprendevano le demenze, come il morbo di Alzheimer, e le psicosi tossiche, come quelle conseguenti ad alcoolismo cronico o all'uso di cocaina. Le malattie mentali funzionali comprendevano le diverse sindromi depressive, la schizofrenia e le nevrosi.

Questa distinzione risale al diciannovesimo secolo, quando i neuropatologi esaminando il cervello dei pazienti che arrivavano all'esame autoptico osservavano alterazioni macroscopiche immediatamente dimostrabili della struttura cerebrale in alcune forme psichiatriche ma non in altre. Le malattie caratterizzate da lesioni cerebrali evidenti venivano dette *organiche*, quelle nelle quali questa caratteristica era assente venivano dette *funzionali*.

Le ricerche passate in rassegna in questo capitolo dimostrano che questa distinzione non è più valida. Gli eventi di ogni giorno, come la stimolazione o la privazione di afferenze sensitive e l'apprendimento, possono indebolire particolari connessioni sinaptiche in alcune circostanze o rafforzarle in altre. Non è più possibile ritenere che soltanto certe malattie ("le malattie organiche") influenzino i processi mentali determinando alterazioni biologiche cerebrali. I fondamenti delle neuroscienze moderne si basano sull'affermazione che tutti i processi mentali sono processi biologici e che ogni loro alterazione è necessariamente organica.

Quando cerchiamo di capire quali siano le basi biologiche di una certa malattia mentale dobbiamo anzitutto chiederci: in che misura questo processo biologico è determinato da fattori genetici ed evolutivi? In che misura è invece determinato da un agente tossico o infettivo piuttosto che da una alterazione dello sviluppo o da fattori ambientali o sociali?

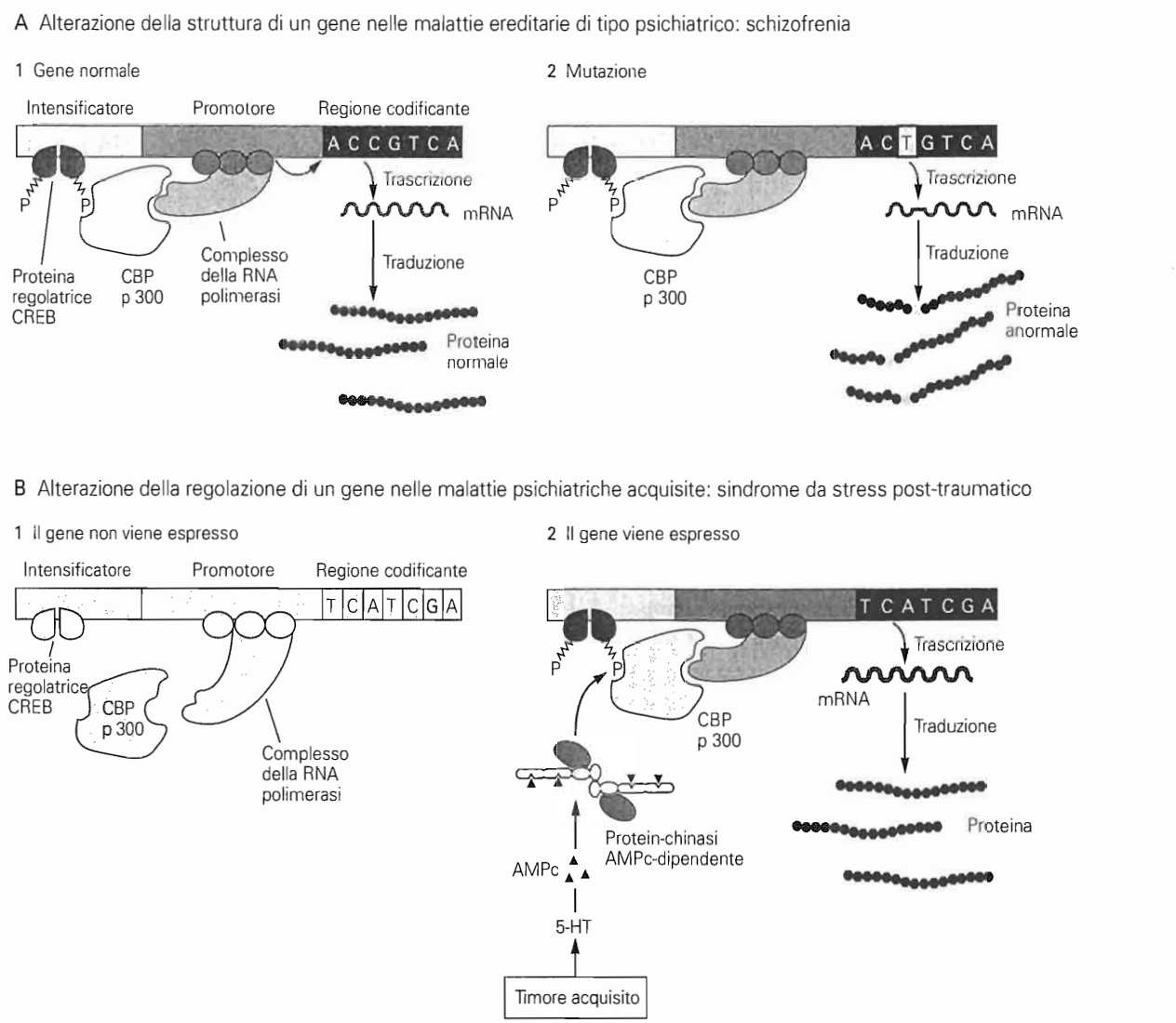


Figura 63.20 Sia le malattie genetiche che quelle acquisite hanno una componente genetica. Le malattie genetiche derivano dall'espressione di geni alterati o di varianti alleliche, mentre quelle acquisite (nevrosi) comportano la modulazione dell'espressione genica da parte di stimoli ambientali in conseguenza dell'apprendimento e determinano la trascrizione di un gene precedentemente inattivo. Nel gene rappresentato si distinguono due regioni. La regione codificante viene trascritta in un RNA messaggero (mRNA) ad opera di una RNA polimerasi. L'mRNA, a sua volta, viene tradotto in una proteina specifica. La regione regolatrice comprende un intensificatore e un promotore (v. Capitolo 13, Scheda 13.1). In questo esempio, la RNA polimerasi è in grado di trascrivere il gene quando la proteina regolatrice si lega all'intensificatore. La proteina regolatrice, tuttavia, prima di essere in grado di agire sull'intensificatore deve essere fosforilata. Pertanto, anche CREB può legarsi alla proteina adattatrice, rappresentata dalla *proteina legante* CREB (CBP), solo dopo essere stata fosforilata. Ciò consente alla forma fosforilata di CREB di interagire con il sistema molecolare che presiede alla trascrizione.
A. Malattia ereditaria come la schizofrenia. 1. In condizioni normali la proteina regolatrice fosforilata si lega all'intensificatore, attivando in tal modo la trascrizione del gene strutturale e determinando la produzione della proteina normale. 2. In una forma mutante della regione codificante del gene strutturale, in cui una timidina (T) è stata sostituita al posto di una citosina (C), si ha la trascrizione di un RNA messaggero alterato, che, a sua volta, produce una proteina anormale e dà origine ad una forma patologica. Questa alterazione della struttura del gene interessa la linea germinale ed è quindi ereditaria e contribuisce alla manifestazione della malattia.
B. Malattia acquisita come la sindrome da stress post-traumatico. 1. Se la proteina regolatrice di un gene strutturale normale non viene fosforilata, non può legarsi al sito del promotore e quindi la trascrizione del gene non ha luogo. 2. Nell'esempio della figura una particolare esperienza provoca la liberazione di serotonina (5-HT) e l'attivazione dell'AMPc, che attiva, a sua volta, la protein-chinasi AMPc-dipendente. La subunità catalitica trasloca nel nucleo e fosforila la proteina regolatrice CREB, che si può ora legare al segmento dell'intensificatore e iniziare così la trascrizione del gene. Con questo meccanismo un'esperienza di apprendimento anormale può metter capo all'espressione di una proteina che determina l'insorgenza dei sintomi di un disturbo nevrotico.

Anche le alterazioni mentali che sono più strettamente legate a fattori sociali devono avere un correlato biologico in quanto è l'attività cerebrale stessa che viene modificata. Perciò, se gli interventi di tipo sociale, come la psicoterapia o i consultori o l'aiuto della famiglia e degli amici, si rivelano utili, lo sono in quanto agiscono sul cervello e, con ogni probabilità, sull'efficacia delle connessioni fra le cellule nervose. Inoltre, l'assenza di modificazioni strutturali dimostrabili indotte da una terapia cognitiva non esclude la possibilità che vi siano modifica-

zioni biologiche importanti. Queste modificazioni potrebbero semplicemente non essere rilevabili con le tecniche oggi disponibili.

La dimostrazione della natura biologica delle funzioni mentali richiede l'impiego di metodi d'indagine molto più sofisticati del semplice esame istologico al microscopio luce, impiegato dagli anatomici del secolo scorso. Per mettere in chiaro questi punti sarà necessario che si sviluppi una neuropatologia delle malattie mentali basata sia sullo studio della struttura che su quello delle funzioni. Le nuove tecniche di visualizzazione, come la tomografia ad emissione di positroni e la risonanza magnetica funzionale, hanno aperto la strada all'esplorazione non invasiva del cervello umano a livello di biologia cellulare, e cioè al livello di risoluzione necessario per capire i meccanismi fisici che stanno alla base delle facoltà mentali e quindi delle loro alterazioni. Attualmente si sta utilizzando questo approccio nello studio della schizofrenia e della depressione.

È certamente un'idea inaspettata quella di dover pensare che, se una psicoterapia riesce a modificare un comportamento anomalo, il suo successo dipenda dal fatto che essa ha modificato i processi di espressione genica. D'altra parte, se le cose stanno in questi termini, anche l'eventuale successo dei trattamenti delle nevrosi o delle alterazioni del carattere con mezzi psicoterapeutici va ascritto al fatto che essi possano determinare modificazioni strutturali del sistema nervoso. Si prospetta pertanto l'interessante possibilità che man mano che le tecniche di visualizzazione cerebrale migliorano, esse possano in prospettiva divenire utili non solo per la diagnosi delle diverse forme di nevrosi ma anche per valutare i progressi della psicoterapia.

Nello studio delle modificazioni molecolari specifiche che caratterizzano i processi di conservazione delle tracce mnemoniche è necessario tener presente la possibilità di trovarci davanti a modificazioni dell'espressione genica in ogni tipo di stato mentale permanente, normale o patologico che sia.

Vi sono, infatti, oggi prove concrete che la suscettibilità individuale verso le principali psicosi, come la schizofrenia e le forme maniaco-depressive, sia ereditaria e sia dovuta a modificazioni alleliche. I dati di biologia cellulare sull'apprendimento e sulla memoria a lungo termine, che abbiamo passato in rassegna in questo capitolo, fanno pensare che anche le nevrosi acquisite con l'apprendimento possano dipendere da modificazioni dell'espressione genica dovute a meccanismi di alterata regolazione (Figura 63.20).

Lo sviluppo, gli ormoni, lo stress e l'apprendimento sono tutti fattori che possono alterare l'espressione genica modificando i legami che gli attivatori proteici della trascrizione contraggono fra di loro e con le regioni regolatrici dei geni. È probabile che alcune nevrosi (o qualche loro elemento) così come certe forme di tossicodipendenza siano prodotte da un'anomalia reversibile della regolazione genica.

Una visione d'insieme

Gli studi sulla plasticità sinaptica suggeriscono che nello sviluppo delle sinapsi e nel mantenimento della loro efficienza di trasmissione esistano due stadi parzialmente sovrapposti. Il primo stadio, quello della formazione, avviene principalmente nelle fasi precoci dello sviluppo ed è sotto il controllo di fattori genetici ed evolutivi. Il secondo stadio, quello della modulazione fine delle sinapsi già sviluppate da parte dell'esperienza, inizia nelle fasi tardive dello sviluppo e continua, in una certa misura, per tutta la vita. Un'interessante possibilità è che i meccanismi cellulari che dipendono dall'attività neuronale e che caratterizzano l'apprendimento associativo nel soggetto adulto possano essere analoghi a quelli, anch'essi dipendenti dall'attività neuronale, che si manifestano nel corso dei periodi critici dello sviluppo.

La continua modificazione delle sinapsi nel corso della vita implica che ogni comportamento individuale sia determinato da meccanismi genetici ed evolutivi che agiscono sul sistema nervoso, che tutto ciò che nasce nel cervello, dai più intimi pensieri alle azioni più manifeste, debba essere inteso come un processo biologico. I fattori ambientali e l'apprendimento danno origine a nuove capacità individuali in quanto modificano o l'efficacia o le connessioni anatomiche delle vie nervose preesistenti.

La convergenza della neurobiologia, della psicologia cognitiva, della neurologia e della psichiatria che abbiamo cercato di sottolineare in questo libro è piena di promesse. La psicologia cognitiva moderna ha dimostrato che il cervello custodisce una rappresentazione interna del mondo esterno, mentre la neurobiologia ha messo in chiaro che tale rappresentazione deve essere intesa in termini di meccanismi cellulari e di interconnessioni neuronali. Da questa sintesi dottrinale è scaturita una concezione nuova della percezione, delle azioni, dell'apprendimento e della memoria ed è nata una concezione biologica nuova della natura delle malattie mentali.

Così come la vecchia psicologia comportamentista ha aperto la via all'analisi degli aspetti osservabili del comportamento, i progressi della moderna psicologia cognitiva hanno dimostrato che le ricerche sul comportamento che trascurano di prendere in esame i meccanismi cerebrali non sono in grado di spiegare in maniera adeguata il comportamento stesso. La possibilità di accertare direttamente l'esistenza di una rappresentazione interna sarebbe stata estremamente difficile non più di 10 anni fa, quando i processi mentali interni erano considerati del tutto inaccessibili all'analisi sperimentale. Tuttavia, come è stato possibile verificare in tutto questo libro, i più recenti sviluppi della biologia cellulare e molecolare e le tecniche di visualizzazione cerebrale hanno reso praticabili esperimenti biologici tesi a chiarire gli aspetti elementari dei processi mentali interni.

Al contrario di quanto ci si potrebbe aspettare, l'analisi biologica dei processi mentali non diminuisce l'interesse per l'analisi del pensiero, e l'approccio riduzionistico

non lo rende meno affascinante in quanto lo si esamina in termini di biologia molecolare. La biologia cellulare e molecolare hanno al contrario espanso le nostre prospettive, permettendoci di aver contezza di nuove e insospettate relazioni che intercorrono fra fenomeni biologici e psicologici.

Il confine fra psicologia cognitiva e neuroscienze è arbitrario e in continuo movimento. Questo confine non è stato imposto da differenze intrinseche alle diverse discipline ma è semplicemente il frutto della nostra ignoranza. Man mano che le nostre conoscenze si andranno espandendo, le discipline biologiche e comportamentali finiranno per convergere in alcuni punti ed in questi stessi punti il terreno su cui poggia la nostra conoscenza delle facoltà mentali diverrà più solido. Come abbiamo cercato di illustrare in questo libro, la convergenza della biologia e della psicologia cognitiva non dipende solo dall'uso comune di metodi e concezioni. La fusione di queste discipline è il frutto della convinzione sempre più diffusa che la descrizione scientifica dei processi mentali, fatta a diversi livelli, finirà con il condurre ad una comprensione biologica unificata del comportamento.

Eric R. Kandel

LETTURE SCELTE

Abel T, Nguyen PV, Barad M, Deuel TAS, Kandel ER, Bourtchouladze R. 1997. Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampal-based long-term memory. Cell 88:615–626.

Dudai Y. 1989. *The Neurobiology of Memory: Concepts, Findings, Trends*. Oxford: Oxford Univ. Press.

Hawkins RD, Kandel ER, Siegelbaum SA. 1993. Learning to modulate transmitter release: themes and variations in synaptic plasticity. Annu Rev Neurosci 16:625–665.

Lisman J. 1994. The CaM kinase II hypothesis for the storage of synaptic memory. Trends Neurosci 17:406–412.

Merzenich MM, Recanzone EG, Jenkins WM, Allard TT, Nudo RJ. 1988. Cortical representational plasticity. In: PR Rakic, WR Singer (eds). *Neurobiology of Neocortex*, pp. 41–67. New York: Wiley.

Squire LR, Kandel ER. 1999. Memory: mind to molecules. New York: Sci Am Lib 1.

Tully T, Bolwig G, Christensen J, Connolly M, Del Vecchio J, DeZazzo J, Dubnau J, James C, Pinto S, Regulski M, Svedberg B, Velinzon K. 1997. A return of genetic dissection of memory in *Drosophila. Function and Dysfunction in the Nervous System*. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 61:207–218.

BIBLIOGRAFIA

Bailey CH, Chen MC. 1983. Morphological basis of long-term habituation and sensitization in *Aplysia*. Science 220:91–93.

Bliss TVP, Lomø T. 1973. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate gyrus of the anesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J Physiol (Lond) 232:331–356.

Bonhoeffer T, Staiger V, Aertsen A. 1989. Synaptic plasticity in rat hippocampal slice cultures: local "Hebbian" conjunction of pre- and postsynaptic stimulation leads to distributed synaptic enhancement. Proc Natl Acad Sci U S A 86:8113–8117.

Bolshakov VY, Golan H, Kandel ER, Siegelbaum SA. 1997. Recruitment of new sites of synaptic transmission during the cAMP-dependent late phase of LTP at CA3-CA1 synapses in the hippocampus. Neuron 19:635–651.

Bourtchouladze R, Frenguelli B, Blendy J, Cioffi D, Schutz G, Silva A. 1994. Deficient long-term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP responsive element-binding protein. Cell 79:59–68.

Castellucci VF, Carew TJ, Kandel ER. 1978. Cellular analysis of long-term habituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia californica*. Science 202:1306–1308.

Chain DG, Casadio A, Schacher S, Hedge AN, Valbrun M, Yamamoto N, Goldberg AL, Bartsch D, Kandel ER, Schwartz JH. 1999. Mechanisms for generating the autonomous cAMP-dependent protein kinase for long-term facilitation in *Aplysia*. Neuron 22:147–156.

Frost WN, Castellucci VF, Hawkins RD, Kandel ER. 1985. Monosynaptic connections made by the sensory neurons of the gill and siphon withdrawal reflex in *Aplysia* participate in the storage of long-term memory for sensitization Proc Natl Acad Sci U S A 82:8266–8269.

Grant SGN, O'Dell TJ, Karl KA, Stein PL, Soriano P, Kandel ER. 1992. Impaired long-term potentiation, spatial learning, and hippocampal development in *fyn* mutant mice Science 258:1903–1910.

Gustafsson B, Wigström H, Abraham WC, Huang Y-Y. 1987. Long-term potentiation in the hippocampus using depolarizing current as the conditioning stimulus to single volley synaptic potential. J Neurosci 7:774–780.

Hawkins RD, Abrams TW, Carew TJ, Kandel ER. 1983. A cellular mechanism of classical conditioning in *Aplysia*: activity-dependent amplification of presynaptic facilitation. Science 219:400–405.

Hebb DO. 1949. *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. New York: Wiley.

Hegde AN, Inokuchi K, Pei W, Casadio A, Ghirardi M, Chain DG, Martin KC, Kandel ER, Schwartz JH. 1997. Ubiquitin C-terminal hydrolase is an immediate-early gene essential for long-term facilitation in *Aplysia*. Cell 89:115–126.

Huang Y-Y, Kandel ER. 1994. Recruitment of long-lasting and protein kinase A-dependent long-term potentiation in the CA1 region of hippocampus requires repeated tetanization. Learning & Memory 1:74–82.

Huang Y-Y, Kandel ER, Varshavsky L, Brandon EP, Qi M, Idzerda RL, McKnight GS, Bourtchouladze R. 1995. A genetic test of the effects of mutations in PKA on mossy fiber LTP and its relation to spatial and contextual learning. Cell 83:1211–1222.

Huang Y-Y, Li X-C, Kandel ER. 1994. cAMP contributes to mossy fiber LTP by initiating both a covalently-mediated early phase and a macromolecular synthesis-dependent late phase. Cell 79:69–79.

Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Allard T, Guic-Robles E. 1990. Functional reorganization of primary so-

matosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. J Neurophsiol 63:82–104.

Kandel ER. 1989. Genes, nerve cells, and the remembrance of things past. J Neuropsychiatry 1:103–125.

Lin XY, Glanzman DL. 1994. Long-term potentiation of *Aplysia* sensorimotor synapses in cell culture: regulation by postsynaptic voltage. London: Proc R Soc 255:113–118.

Malinow R, Tsien RW. 1990. Presynaptic enhancement shown by whole cell recordings of LTP in hippocampal slices. Nature 357:134–139.

Mayford M, Bach ME, Huang Y-Y, Wang L, Hawkins RD, Kandel ER. 1996. Control of memory formation through regulated expression of a CaMKII transgene. Science 274:1678–1683.

McHugh TJ, Blum KI, Tsien JZ, Tonegawa S, Wilson MA. 1996. Impaired hippocampal representation of space in CA1-specific NMDAR1 knockout mice. Cell 87:1339–1349.

Muller RU, Kubie JL, Ranck JB Jr. 1987. Spatial firing patterns of hippocampal complex-spike cells in a fixed environment. J Neurosci 7:1935–1950.

O'Keefe J, Dostrovsky J. 1971. The hippocampus as a spatial map: preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. Brain Res 34:171–175.

Pavlov IP. 1927. *Conditioned Reflexes: An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex*. GV Anrep (transl). London: Oxford Univ. Press.

Rotenberg A, Mayford M, Hawkins RD, Kandel ER, Muller RU. 1996. Mice expressing activated CaMKII lack low frequency LTP and do not form stable place cells in the CA1 region of the hippocampus. Cell 87:1351–1361.

Schuman EM, Madison DV. 1994. Locally distributed synaptic potentiation in hippocampus. Science 263:532–536.

Schuman EM, Madison DV. 1991. A requirement for the intercellular messenger nitric oxide in long-term potentiation. Science 254:1503–1506.

Sherrington CS. 1906. *The Integrative Action of the Nervous System*. New Haven, CT: Yale Univ. Press.

Silva AJ, Paylor R, Wehner JM, Tonegawa S. 1992. Impaired spatial learning in α-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. Science 257:206–211.

Silva AJ, Stevens CF, Tonegawa S, Wang Y. 1992. Deficient hippocampal long-term potentiation in α-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. Science 257:201–206.

Spencer AW, Thompson RF, Nielson DR Jr. 1966. Response decrement of the flexion reflex in the acute spinal cat and transient restoration by strong stimuli. J Neurophysiol 29:240–252.

Stevens C, Wang Y. 1994. Changes in reliability of synaptic function as a mechanism for plasticity. Nature 371:704–707.

Thompson RF, Spencer WA. 1966. Habituation: a model of phenomenon for the study of neural substrates of behavior. Psychol Rev 173:16–43.

Tsien JZ, Chen DF, Gerber D, Tom C, Mercer EH, Anderson DJ, Mayford M, Kandel ER, Tonegawa S. 1996a. Subregion- and cell type-restricted gene knockout in mouse brain. Cell 87:1317–1326.

Tsien JZ, Huerta PT, Tonegawa S. 1996b. The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. Cell 87:1327–1338.

Tsien RW, Malinow R. 1990. Long-term potentiation: Presynaptic enhancement following postsynaptic activation of Ca^{2+}-dependent protein kinases. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 55:147–159.

Weisskopf MG, Castillo PE, Zalutsky RA, Nicoll RA. 1994. Mediation of hippocampal long-term potentiation by cyclic AMP. Science 265:1878–1882.

Yin JCP, Wallach JS, Del Vecchio M, Wilder EL, Zhuo H, Quinn WG, Tully T. 1994. Induction of a dominant negative CREB transgene specifically blocks long-term memory in *Drosophila*. Cell 79:49–58.

Zalutsky RA, Nicoll RA. 1990. Comparison of two forms of long-term potentiation in single hippocampal neurons. Science 248:1619–1624.

A Il flusso delle correnti nei neuroni

- **Definizione dei parametri elettrici**
  - Differenza di potenziale (V o E)
  - Corrente (I)
  - Conduttanza (g)
  - Capacità (C)
- **Regole per l'analisi dei circuiti**
  - Conduttanza
  - Corrente
  - Capacità
  - Differenza di potenziale
- **Flusso delle correnti nei circuiti dotati di capacità**
  - Circuiti con capacità
  - Circuiti con resistenze e capacità in serie
  - Circuiti con resistenze e capacità in parallelo

Questa appendice vuol essere una ricapitolazione dei principi fondamentali della teoria dei circuiti elettrici. Avere una certa familiarità con questi argomenti è importante per capire il modello di circuito equivalente del neurone che è stato delineato nei Capitoli 5-9. L'appendice si divide in tre parti:

1. Definizione dei parametri elettrici fondamentali.
2. Un gruppo di regole per l'analisi elementare dei circuiti.
3. Descrizione del flusso delle correnti nei circuiti con capacità.

Definizione dei parametri elettrici

Differenza di potenziale (V o E)

Le cariche elettriche esercitano una forza elettrostatica su altre cariche: le cariche dello stesso segno si respingono e quelle di segno opposto si attraggono. Man mano che la distanza fra le due cariche aumenta, il modulo della forza che si esercita fra loro diminuisce. Viene effettuato *lavoro* quando due cariche, che inizialmente erano separate, si uniscono; viene compiuto *lavoro negativo* se la polarità delle cariche era opposta e *lavoro positivo* se la polarità delle cariche era la stessa. Quanto maggiore è il valore delle cariche e quanto maggiore la loro separazione iniziale tanto maggiore sarà il lavoro eseguito (lavoro = $\int_r^0 f\,(r)\,dr$, dove f è la forza elettrostatica e r è la distanza iniziale tra le due cariche). La differenza di potenziale è una misura di questo lavoro. La differenza di potenziale fra due punti è il lavoro che deve essere fatto per spostare una carica positiva unitaria (1 coulomb) da un punto ad un altro, e cioè è l'energia potenziale di quella carica. Un volt (V) è l'energia necessaria per spostare un coulomb per la distanza di un metro contro la forza di un newton.

Corrente (I)

In un sistema esiste una differenza di potenziale ogni qual volta esistono cariche positive e cariche negative separate. Una separazione di cariche di tal genere può avere origine da una reazione chimica (come in una batteria) o per processi di diffusione fra due soluzioni di elettroliti aventi concentrazioni ioniche diverse attraverso una barriera di permeabilità selettiva come la membrana di una cellula. Se in un mezzo conduttore esiste una zona di separazione di cariche, esse tenderanno a muoversi fra le diverse aree aventi una differenza di potenziale: le cariche positive verranno attratte verso la regione a potenziale più negativo e le cariche negative andranno verso le regioni a potenziale positivo. Il movimento di cariche che ne risulta è *un flusso di corrente*, che è definito come il movimento netto di cariche positive nell'unità di tempo. Nei conduttori metallici la corrente viene trasportata da elettroni che si muovono in direzione opposta al flusso della

corrente. Nelle cellule nervose e in quelle muscolari la corrente è trasportata da ioni positivi e negativi in soluzione. Un ampere (A) rappresenta il movimento di un coulomb (di cariche) al secondo.

Conduttanza (g)

Qualsiasi oggetto attraverso cui possono fluire cariche elettriche viene detto conduttore elettrico. L'unità di conduttanza elettrica è il siemens (S). Secondo la legge di Ohm la corrente che passa attraverso un conduttore è direttamente proporzionale alla differenza di potenziale esistente ai suoi capi.[1]

$$I = V \times g$$

$$\text{Corrente (A)} = \text{Differenza di potenziale (V)} \times \text{Conduttanza (S)}$$

Man mano che le cariche si muovono attraverso un conduttore una parte della loro energia potenziale va perduta; essa viene convertita in energia termica per via delle interazioni delle cariche elettriche con il mezzo conduttore.

Ogni tipo di materiale ha una proprietà intrinseca detta conduttività (σ), che dipende dalla sua struttura molecolare. I conduttori metallici hanno una conduttività molto elevata, e cioè conducono molto bene le cariche elettriche. Le soluzioni acquose contenenti soluzioni saline altamente ionizzate hanno valori leggermente inferiori di σ; gli oli e i grassi (lipidi) hanno conduttività molto basse e sono perciò dei buoni isolanti. La conduttanza di un oggetto è proporzionale al prodotto di σ per la sua sezione trasversa divisa per la sua lunghezza.

$$g = (\sigma) \times \frac{\text{Area}}{\text{Lunghezza}}$$

La dimensione lunghezza viene misurata nella direzione lungo la quale viene misurata la conduttanza.

Per esempio, la conduttanza misurata lungo il filamento di un assone si riduce se si aumenta la sua lunghezza o se ne riduce il diametro (Figura A.1).

La *resistenza elettrica* (R) è il reciproco della conduttanza ed è una misura della resistenza offerta da un oggetto al passaggio della corrente. La resistenza è misurata in ohm (Ω):

$$1 \text{ ohm} = (1 \text{ siemens})^{-1}$$

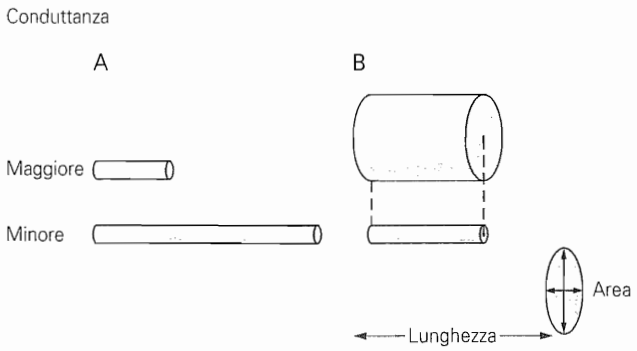


Figura A.1 La conduttanza di un oggetto è determinata da fattori geometrici e dalla sua conduttività intrinseca.
A. La conduttanza è inversamente proporzionale alla lunghezza del conduttore.
B. La conduttanza è direttamente proporzionale alla sezione trasversa del conduttore.

Capacità (C)

Un condensatore è costituito da due superfici conduttrici separate da uno strato isolante. La proprietà fondamentale di un condensatore è quella di immagazzinare cariche di segno opposto: cariche positive su un'armatura e cariche negative sull'altra.

Nella Figura A.2A è rappresentato un condensatore costituito da due armature parallele nel quale le superfici conduttrici sono separate da un isolante (uno strato d'aria). Vi è un eccesso netto di cariche positive sull'armatura x, e un ugual numero di cariche negative in eccesso sull'armatura y, che determinano una differenza di potenziale fra le due armature. È possibile misurare questa differenza di potenziale determinando il lavoro necessario per muovere una carica positiva *test* dalla superficie di y a quella di x. Inizialmente, quando la carica *test* è in y, essa viene attratta dalle cariche negative che stanno su y e respinta meno fortemente dalle cariche positive più distanti localizzate su x. La risultante di queste interazioni elettrostatiche è una forza f che si oppone al movimento della carica test da y verso x. Man mano che la carica test viene spostata verso sinistra attraverso lo strato isolante, l'attrazione da parte delle cariche negative poste su y diminuisce, mentre la repulsione esercitata dalle cariche positive poste su x aumenta, con il risultato che la forza elettrostatica netta esercitata sulla carica test rimane costante ovunque fra x e y (Figura A.2A). Il lavoro (W) è il prodotto della forza (f) per la distanza (D) sulla quale viene esercitata la forza:

$$W = f \times D$$

È facile perciò calcolare il lavoro eseguito spostando la carica test da un lato del condensatore all'altro. Esso è rappresentato dall'area ombreggiata posta sotto la curva nella Figura A.2A. Questo lavoro è uguale alla differenza dell'energia elettrica potenziale o differenza di potenziale esistente fra x e y.

[1] Si noti l'analogia di questa formula per il flusso di corrente con le formule generali che descrivono un flusso qualsiasi; per esempio, il flusso di massa di un liquido dovuto alla pressione idrostatica, il flusso di un soluto in funzione del gradiente di concentrazione, il flusso del calore in risposta a un gradiente di temperatura, ecc. In tutti i casi il flusso è proporzionale al prodotto della forza traente per un fattore di conduttanza.

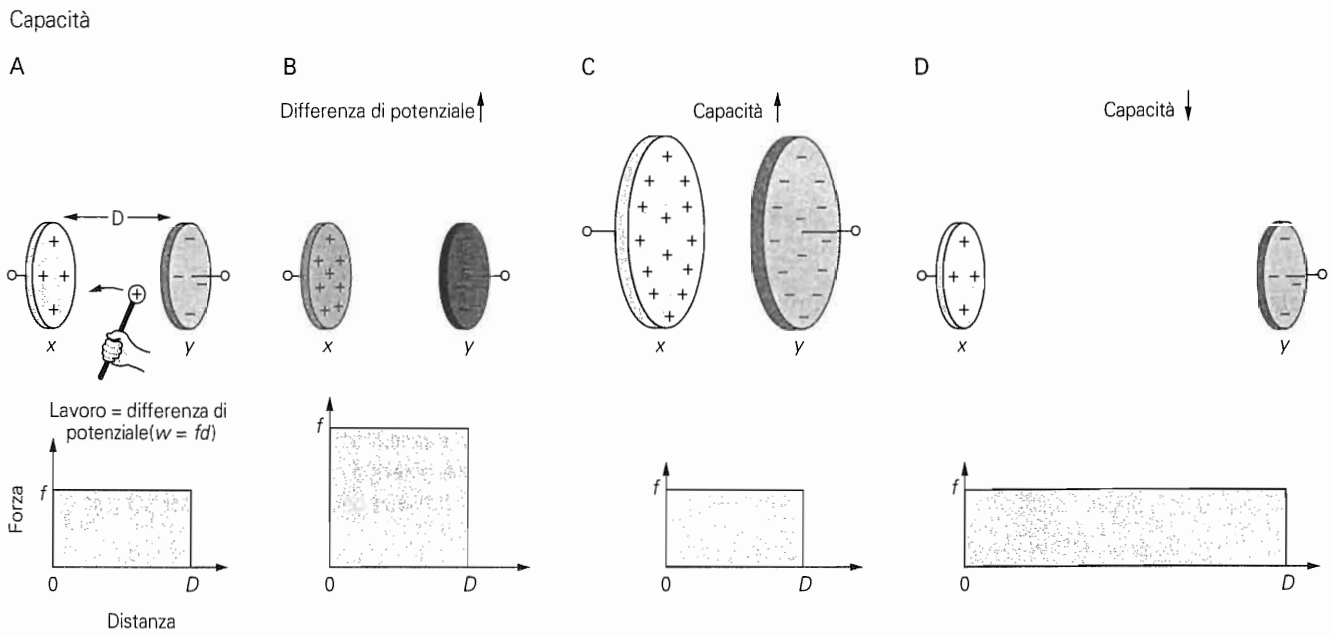


Figura A.2 Fattori che influenzano la differenza di potenziale presente ai capi delle armature di un condensatore.
A. Una carica test per muoversi da un'armatura caricata di un condensatore all'altra deve vincere una forza. Il lavoro fatto contro questa forza è la differenza di potenziale presente fra le due armature.
B. Aumentando la densità delle cariche aumenta anche la differenza di potenziale.
C. Aumentando l'area delle armature aumenta anche il numero delle cariche necessarie per ottenere una certa differenza di potenziale.
D. Aumentando la distanza fra le armature aumenta la differenza di potenziale che esiste fra esse.

La capacità viene misurata in farad (F). Quanto maggiore è la densità delle cariche presenti sulle armature del condensatore tanto maggiore sarà la forza che agisce sulla carica test e tanto maggiore la differenza di potenziale presente ai capi del condensatore (Figura A.2B). Perciò, per un dato condensatore esiste una relazione lineare fra la quantità di cariche (Q) custodite sulle armature e la differenza di potenziale che si stabilisce attraverso di esse:

$$Q \text{ (coulomb)} = C \text{ (farad)} \times V \text{ (volt)} \qquad \text{(A.1)}$$

dove la capacità, C, è una costante.

La capacità di un condensatore ad armature piane e parallele è determinata da due caratteristiche geometriche: l'area (A) delle due armature e la distanza (D) che intercorre fra loro. Se aumenta l'area delle armature aumenta la capacità, perché su ciascuno dei due lati deve venir depositato un numero maggiore di cariche per produrre la stessa densità di cariche, che è ciò che determina la forza f che agisce sulla carica test (Figura A.2A e C). Se aumenta la distanza D fra le armature, la forza che agisce sulla carica test non varia, ma varia invece il lavoro che deve essere eseguito per spostarla da un lato del condensatore all'altro (Figura A.2A e D). Perciò, data una certa separazione di cariche fra le due armature, la differenza di potenziale esistente fra esse è proporzionale alla loro distanza. In altri termini, tanto maggiore è la distanza tanto più piccola è la quantità di cariche che devono essere depositate sulle armature per determinare una certa differenza di potenziale e perciò tanto minore sarà la capacità (Equazione A.1). I fattori geometrici che influenzano la capacità possono venir riassunti dall'equazione:

$$C \propto \frac{A}{D}$$

Come si può osservare dall'equazione A.1, la separazione di cariche positive e negative sulle due armature di un condensatore determina la comparsa di una differenza di potenziale fra esse. Anche l'affermazione contraria è vera: la differenza di potenziale ai capi di un condensatore è determinata dall'eccesso di cariche positive e negative presenti sulle sue armature. Perché il potenziale esistente attraverso un condensatore abbia a cambiare deve prima di tutto cambiare la carica elettrica presente sulle due armature conduttrici.

Regole per l'analisi dei circuiti

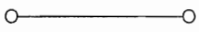
Verranno ora elencate alcune relazioni fondamentali che vengono usate per l'analisi dei circuiti. Il fatto di avere una certa familiarità con queste regole è di aiuto nella comprensione degli esempi che seguono.

Conduttanza

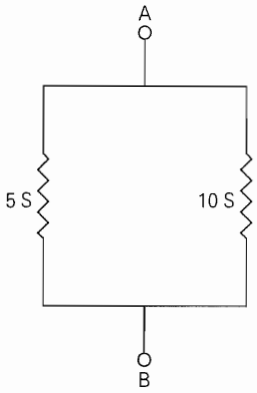
Questo è il simbolo di un conduttore:

Un conduttore variabile viene rappresentato come segue:

Un circuito di conduttanza infinita (resistenza zero) viene detto un corto circuito ed è rappresentato da un segmento di retta:

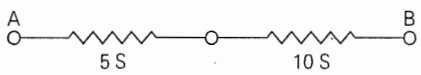


Le conduttanze di conduttori posti in parallelo sono additive:



$$g_{AB} = 15\ \text{S}$$

Le conduttanze di conduttori posti in serie si sommano con i loro reciproci:



$$\frac{1}{g_{AB}} = \frac{1}{5} + \frac{1}{10} = \frac{3}{10}$$

$$g_{AB} = 3{,}3\ \text{S}$$

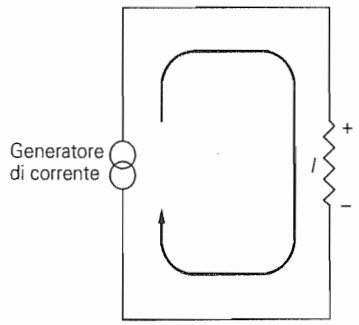
Le resistenze in serie sono additive, mentre le resistenze in parallelo sono additive con il loro reciproco.

Corrente

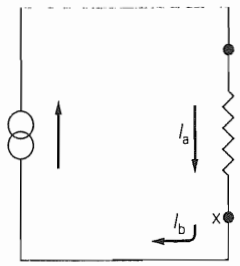
Una *freccia* indica la direzione del flusso della corrente (movimento netto di cariche positive). La legge di Ohm stabilisce che

$$I = V \times g = \frac{V}{R}$$

Quando una corrente scorre in un conduttore, l'estremità dalla quale entra la corrente è positiva rispetto all'estremità dalla quale la corrente esce.



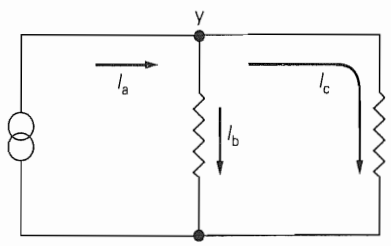
La somma algebrica di tutte le correnti che entrano ed escono da un nodo è zero (le correnti che si avvicinano al nodo vengono definite arbitrariamente come positive, mentre quelle che lasciano il nodo stesso come negative). In questo circuito



le correnti del nodo *x* sono:

$$I_a = +5\ \text{A}$$
$$I_b = -5\ \text{A}$$
$$I_a + I_b = 0$$

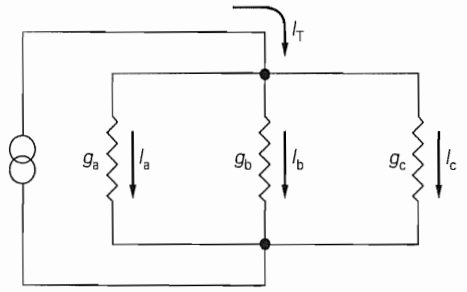
In questo circuito



le correnti del nodo *y* sono:

$$I_a = +3\ \text{A}$$
$$I_b = -2\ \text{A}$$
$$I_c = -1\ \text{A}$$
$$I_a + I_b + I_c = 0$$

Le correnti seguono le vie di maggior conduttanza (minor resistenza). Per le vie di conduttanza poste in parallelo, la corrente che passa attraverso ogni branca è proporzionale alla sua conduttanza divisa per la conduttanza totale della combinazione delle branche poste in parallelo:



$$I_T = 10\,A$$
$$g_a = 3\,S$$
$$g_b = 2\,S$$
$$g_c = 5\,S$$

$$I_a = I_T \frac{g_a}{g_a + g_b + g_c} = 3A$$

$$I_b = I_T \frac{g_b}{g_a + g_b + g_c} = 2\,A$$

$$I_c = I_T \frac{g_c}{g_a + g_b + g_c} = 5\,A$$

Capacità

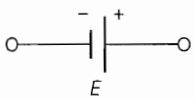
Questo è il simbolo di un condensatore:

La differenza di potenziale esistente ai capi di un condensatore è proporzionale alla carica custodita sulle sue armature:

$$V_C = \frac{Q}{C}$$

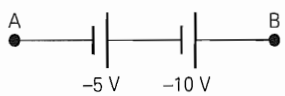
Differenza di potenziale

Questo è il simbolo di una batteria o sorgente di forza elettromotrice:



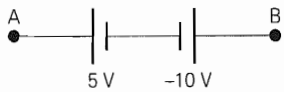
La forza elettromotrice viene spesso abbreviata con il simbolo *E*. Il polo positivo è costantemente rappresentato dal segmento più lungo.

Le batterie poste in serie si sommano algebricamente, ma è necessario prestare attenzione alla loro polarità. Se le polarità sono le stesse i loro valori assoluti vengono sommati:



$$V_{AB} = -15\,V$$

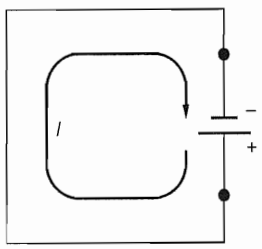
Se le loro polarità sono opposte, i loro valori assoluti vengono sottratti:



$$V_{AB} = -5\,V$$

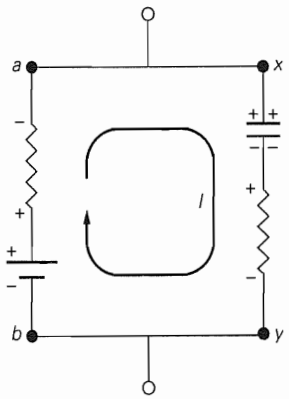
La convenzione che viene qui usata per la differenza di potenziale è che $V_{AB} = (V_A - V_B)$.

Una batteria fa passare corrente in un circuito dal suo polo positivo verso quello negativo:

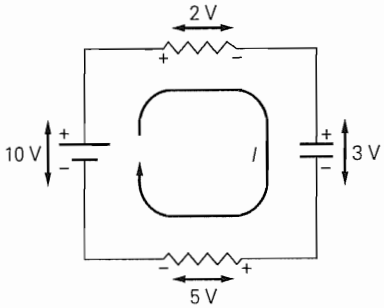


Per calcolare la resistenza totale di un circuito si può assumere che la resistenza interna della batteria sia zero.

In un circuito le differenze di potenziale esistenti ai capi dei rami posti in parallelo sono sempre uguali:



$$V_{ab} = V_{xy}$$



Andando lungo una maglia chiusa di un circuito, la somma algebrica di tutte le differenze di potenziale deve essere zero:

$$2\,V + 3\,V + 5\,V - 10\,V = 0$$

Flusso delle correnti nei circuiti dotati di capacità

I circuiti che posseggono elementi capacitivi sono molto più complessi di quelli che posseggono solo batterie e conduttori. Questa complessità nasce in quanto nei circuiti capacitivi il flusso della corrente varia nel tempo. La dipendenza temporale delle variazioni della corrente e del voltaggio nei circuiti capacitivi viene illustrata in maniera qualitativa nei seguenti tre esempi.

Circuiti con capacità

In realtà, la corrente non passa attraverso lo strato isolante di un condensatore; essa è rappresentata piuttosto dalla variazione del numero delle cariche positive e negative che si accumulano sulle armature del condensatore. È possibile, tuttavia, misurare la corrente che entra ed esce dai capi di un condensatore. Prendiamo in esame il circuito illustrato nella Figura A.3A. Quando l'interruttore *S* è chiuso (Figura A.3B), la batteria *E* fa muovere una cari-

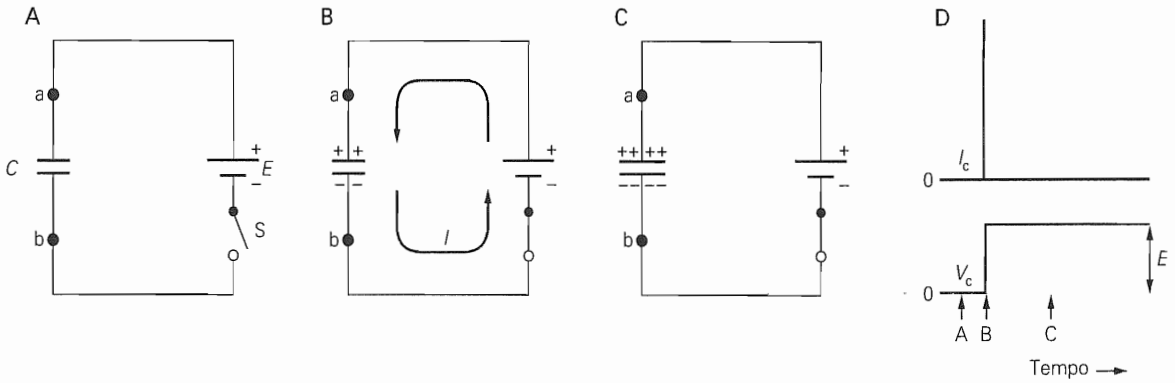


Figura A.3 Andamento temporale della carica di un condensatore.
A. Il circuito prima che venga chiuso l'interruttore (*S*).
B. Situazione immediatamente dopo la chiusura dell'interruttore.
C. Situazione dopo che il condensatore si è caricato completamente.
D. Andamento temporale delle variazioni di I_c e di V_c in seguito alla chiusura dell'interruttore.

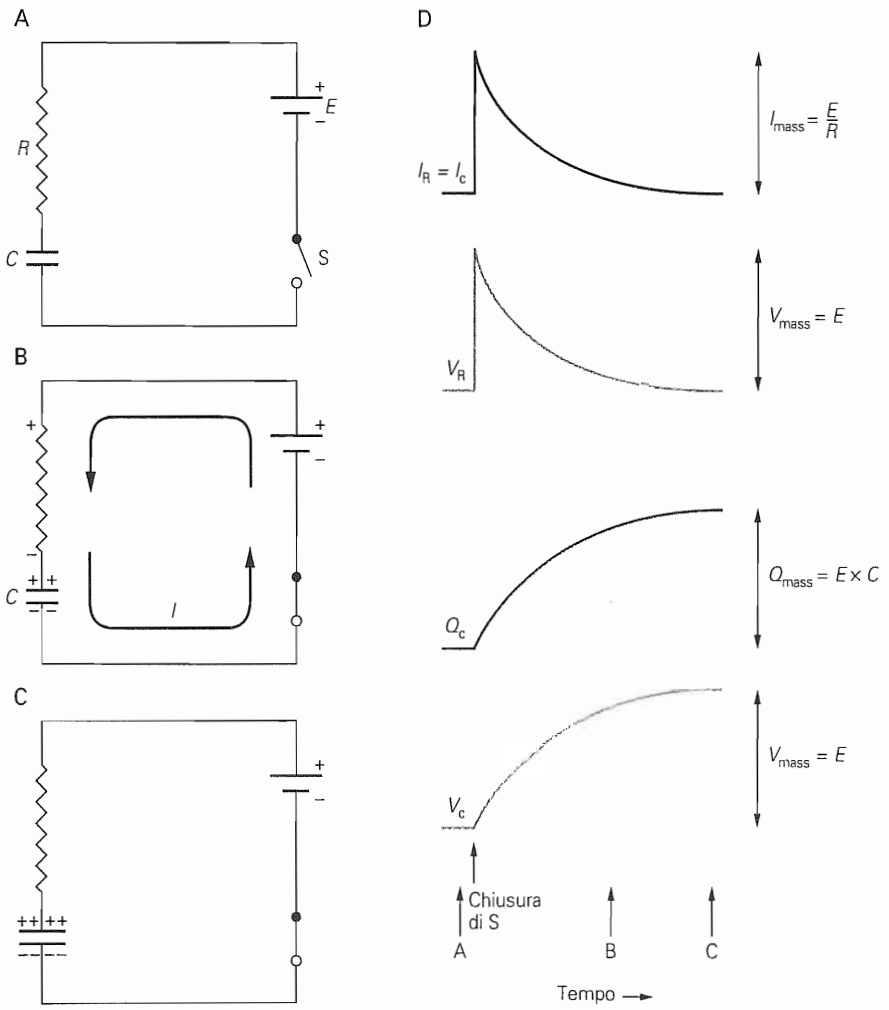


Figura A.4 Andamento temporale della carica di un condensatore in serie con una resistenza da parte di una sorgente di corrente costante (*E*).
A. Il circuito prima che venga chiuso l'interruttore (*S*).
B. Situazione subito dopo la chiusura dell'interruttore.
C. Situazione dopo che il condensatore ha raggiunto il suo nuovo livello di potenziale.
D. Andamento temporale del flusso di corrente, dell'aumento del numero di cariche depositate sul condensatore e dell'aumento della differenza di potenziale ai capi della resistenza e della capacità del circuito.

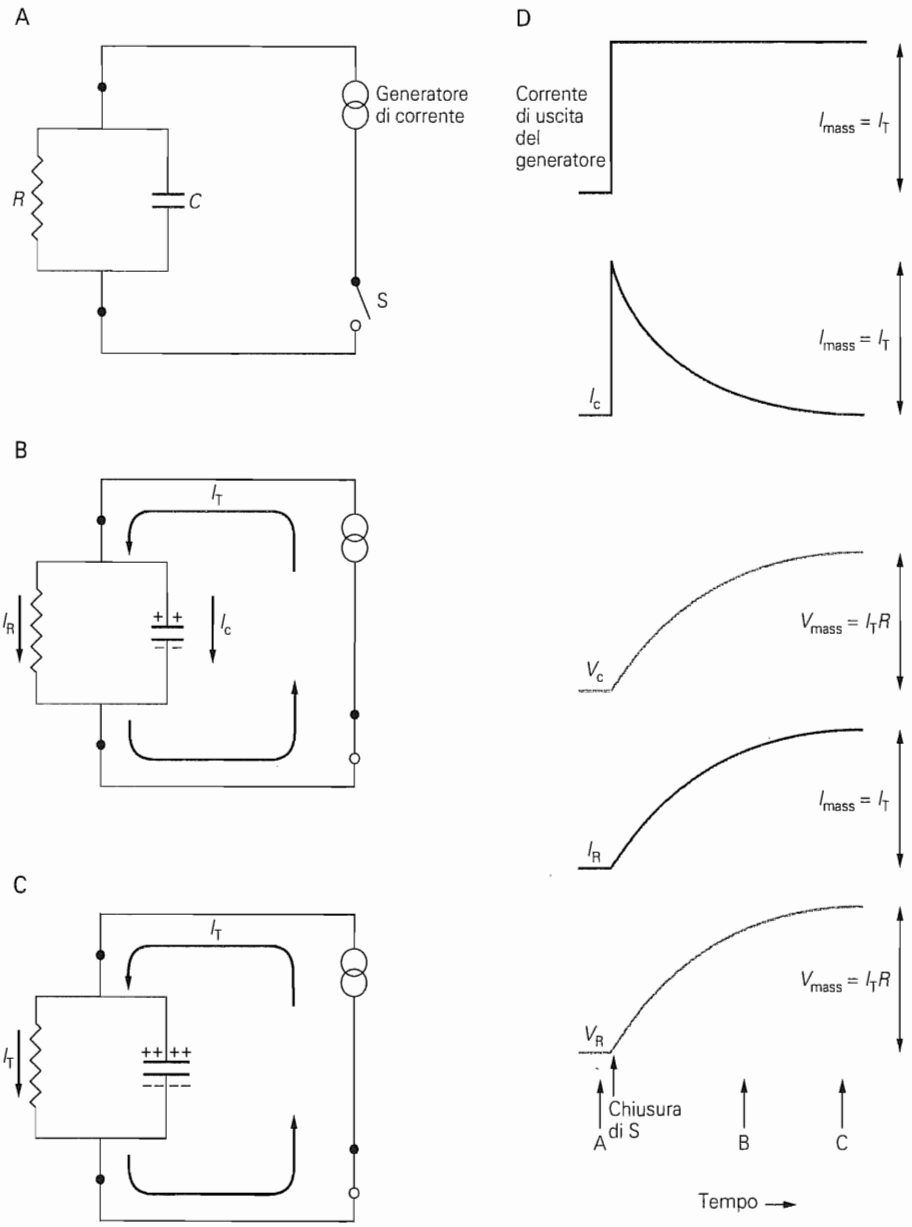


Figura A.5 Andamento temporale della carica di un condensatore posto in parallelo ad una resistenza, da parte di una sorgente di corrente costante.
A. Il circuito prima della chiusura dell'interruttore (*S*).
B. Situazione subito dopo la chiusura dell'interruttore.
C. Situazione dopo che la carica depositata sul condensatore ha raggiunto il suo valore finale.
D. Andamento temporale delle variazioni di I_c, V_c, I_R e V_R dopo la chiusura dell'interruttore.

ca positiva netta verso l'armatura *a*, mentre un'uguale quantità di cariche positive nette vengono sottratte dall'armatura *b*. Il risultato sarà un flusso di corrente in senso antiorario nel circuito. Siccome le cariche che portano questa corrente entrano ed escono dai capi del condensatore formando un eccesso di cariche positive e negative sulle sue armature, essa vien detta *corrente capacitiva* (I_c). Siccome in questo circuito non esiste resistenza, la batteria E può dare origine a una corrente di grande intensità, che caricherà il condensatore a un valore $Q = E \times C$ in un tempuscolo infinitesimo (Figura A.3D).

Circuito con resistenze e capacità in serie

Esaminiamo ora cosa accade se si aggiunge una resistenza in serie ad un condensatore come quello illustrato nella Figura A.4A. La massima corrente che può prendere origine quando si chiude l'interruttore *S* (Figura A.4B) viene ora limitata dalla legge di Ohm ($I = V/R$). Perciò, il condensatore si caricherà con maggior lentezza. Quando alla fine il potenziale esistente ai capi del condensatore avrà raggiunto il valore $V_c = Q/C = E$ (Figura A.4C), non vi sarà più alcuna differenza di potenziale lungo tutto il circuito; cioè il voltaggio della batteria (E) sarà uguale ed opposto al voltaggio V_c esistente ai capi del condensatore. I due potenziali perciò si cancelleranno e non esisterà alcuna fonte di differenza di potenziale capace di far passare corrente attraverso il circuito. Immediatamente dopo che l'interruttore è stato chiuso, la differenza di potenziale sarà massima e perciò sarà massimo il flusso della corrente. Mano a mano che il condensatore comincia a caricarsi, tuttavia, la differenza netta di potenziale ($V_c + E$) disponibile per far passare corrente diventa sempre più piccola e quindi anche il flusso della corrente si riduce. Il risultato è una variazione esponenziale del voltaggio e della corrente ai capi della resistenza e del condensatore. Si noti che in questo circuito la corrente resistiva deve essere in ogni momento uguale alla corrente capacitiva (v. Regole per l'analisi dei circuiti).

Circuiti con resistenze e capacità in parallelo

Consideriamo ora ciò che accade se prendiamo un circuito costituito da una resistenza e da un condensatore in parallelo e lo poniamo in serie con un generatore di corrente costante che dà origine alla corrente I_T (Figura A.5A). Quando si chiude l'interruttore *S*, la corrente comincia a passare lungo il circuito. In principio, immediatamente dopo l'inizio del flusso di corrente, tutta la corrente passerà nel condensatore, cioè $I_T = I_c$. Tuttavia, mano a mano che le cariche si accumulano sulle armature del condensatore, attraverso di esso si origina una differenza di potenziale, V_c. Poiché la resistenza e il condensatore sono posti in parallelo, la differenza di potenziale ai loro capi deve essere la stessa; perciò, una parte della corrente totale comincerà a passare attraverso la resistenza in modo tale che $I_R R = V_R = V_c$ (Figura A.5B). Progressivamente, una quantità sempre minore di corrente passerà nel condensatore e la sua velocità di carica diverrà perciò progressivamente più lenta; ciò giustifica la forma esponenziale della curva del voltaggio in funzione del tempo. Alla fine si sarà raggiunto un plateau a livello del quale il voltaggio non cambia ulteriormente. Quando ciò accade, tutta la corrente passerà attraverso la resistenza e $V_c = V_R = I_T R$ (Figura A.5C).

John Koester

B Organizzazione ventricolare del liquido cerebrospinale: barriera emato-encefalica, edema cerebrale e idrocefalo

- **La barriera emato-encefalica è dovuta alle particolari proprietà delle cellule endoteliali dei capillari cerebrali**
  - Anatomia della barriera emato-encefalica
  - Selettività della barriera emato-encefalica
  - Barriera emato-encefalica metabolica
  - Alcune regioni cerebrali non posseggono barriera emato-encefalica
  - L'espressione delle proprietà della barriera emato-encefalica viene indotta da segnali di origine nervosa
  - Alterazioni della barriera emato-encefalica
- **Il liquido cerebrospinale svolge diverse funzioni**
  - Il liquido cerebrospinale viene secreto dai plessi corioidei
  - Nel corso di alcune malattie la composizione del liquido cerebrospinale può alterarsi
  - L'aumento della pressione intracranica danneggia il sistema nervoso centrale
- **L'edema cerebrale è caratterizzato da un aumento del volume cerebrale dovuto all'aumento del suo contenuto di acqua**
- **L'idrocefalo è dovuto ad un aumento di volume dei ventricoli cerebrali**

La presenza di una barriera che impedisce a molte sostanze di origine ematica di penetrare nel tessuto nervoso è nota da almeno un secolo. Le prove dell'esistenza di una barriera emato-encefalica furono, infatti, ottenute, per la prima volta, nel corso del diciannovesimo secolo quando fu osservato che alcuni coloranti vitali acidi sono in grado di colorare il tessuto cerebrale se vengono iniettati nel liquido cerebrospinale (LCS) ma non lo sono se vengono iniettati nel torrente circolatorio. Questa barriera è in grado di mantenere stabile l'ambiente che circonda le cellule nervose permettendone così il funzionamento ottimale. La barriera, infatti, impedisce il passaggio di molte sostanze tossiche e protegge i neuroni dall'azione di certi neurotrasmettitori circolanti, come la norepinefrina e il glutammato, le cui concentrazioni ematiche possono aumentare notevolmente in risposta a fatti di stress o perfino dopo un pasto. Queste capacità di esclusione nascono, in primo luogo, da certe proprietà anatomiche specializzate delle cellule endoteliali cerebrali che limitano la diffusione passiva di molte sostanze idrosolubili attraverso le pareti vasali. Di conseguenza, molti metaboliti essenziali per lo sviluppo e le funzioni cerebrali devono venir trasportate selettivamente attraverso la parete dell'endotelio. Esistono perciò trasportatori specifici dell'endotelio che permettono il passaggio attraverso la barriera emato-encefalica dei substrati ad alto contenuto energetico, come gli aminoacidi ed i peptidi, e che allontanano i metaboliti dal tessuto nervoso.

La barriera emato-encefalica è dovuta alle particolari proprietà delle cellule endoteliali dei capillari cerebrali

Anatomia della barriera emato-encefalica

La parete dei vasi del microcircolo cerebrale è costituita da cellule endoteliali, da periciti adiacenti ai capillari, forniti di proprietà contrattili analoghe a quelle della muscolatura liscia, e da processi di astrociti che avvolgono più del 95% della superficie esterna dei vasi del microcircolo (Figura B.1). Si pensava all'inizio che fossero i processi pedicellari degli astrociti a formare la barriera emato-encefalica, ma le ricerche di microscopia elettronica hanno permesso di identificare le cellule endoteliali come sede anatomica principale della barriera emato-encefalica stessa (Figura B.2).

La barriera emato-encefalica è il prodotto di alcune proprietà peculiari delle cellule endoteliali, delle caratteristiche delle loro giunzioni intercellulari e della relativa mancanza dei processi di trasporto effettuati da vescicole attraverso la parete endoteliale. Nei capillari degli organi periferici e nei relativamente scarsi capillari cerebrali nei

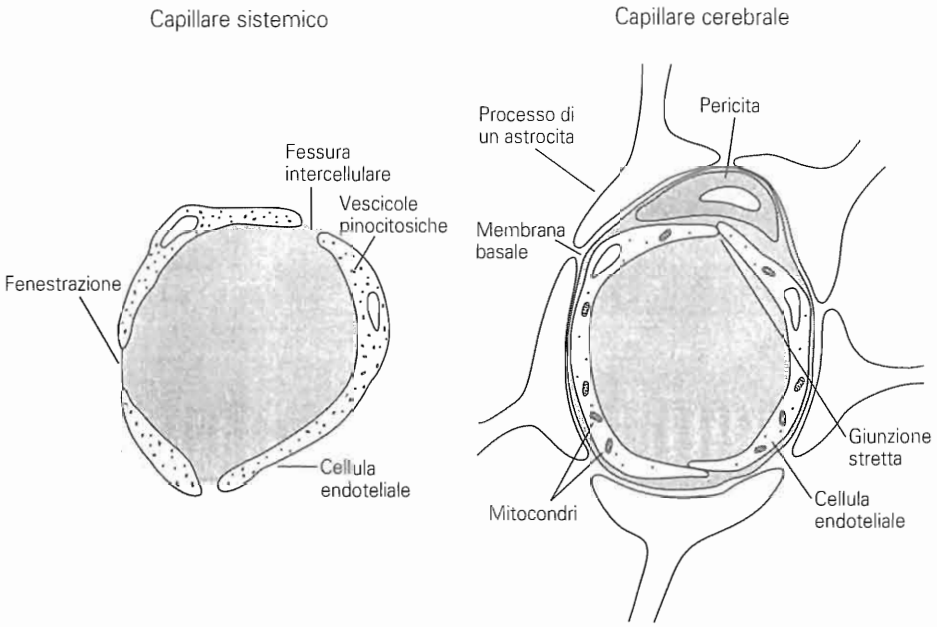


Figura B.1 Le caratteristiche ultrastrutturali delle cellule endoteliali dei capillari cerebrali differiscono da quelle presenti in tutti gli altri capillari (capillari sistemici). Nelle cellule endoteliali dei capillari della barriera emato-encefalica le vescicole pinocitosiche sono relativamente scarse, vi sono invece molti mitocondri, che si suppone debbano soddisfare le necessità di meccanismi di trasporto energia-dipendenti, e le diverse cellule sono in rapporto fra loro attraverso giunzioni strette molto complesse. Queste caratteristiche anatomiche insieme alla presenza di sistemi specifici di trasporto (v. Figura B.5) stanno alla base della grande selettività del trasporto delle sostanze idrosolubili attraverso la barriera endoteliale.
Le espansioni pedicellari degli astrociti ricoprono quasi interamente la barriera emato-encefalica e si ritiene pertanto che influenzino lo sviluppo e la differenziazione specifica di questa barriera. Al contrario, i capillari sistemici presentano fessure e fenestrazioni interendoteliali e posseggono vistose vescicole pinocitosiche. Queste caratteristiche dei capillari sistemici permettono una diffusione relativamente non selettiva attraverso la parete capillare. (Da Goldstein e Betz, 1986.)

quali la barriera emato-encefalica non si forma (come, p. es., negli organi circumventricolari) le molecole polari di origine ematica varcano passivamente la parete dei vasi per diffusione attraverso gli spazi presenti fra una cellula endoteliale e l'altra, attraverso fenestrazioni citoplasmatiche specializzate o per endocitosi in fase fluida o mediata da recettori. *L'endocitosi in fase fluida* è un processo relativamente aspecifico mediante il quale le cellule endoteliali (come la maggior parte delle altre cellule) intrappolano e quindi internalizzano molecole presenti negli spazi extracellulari mediante endocitosi vescicolare. *L'endocitosi mediata da recettori* è invece un processo specifico mediante il quale un ligando anzitutto si lega ad un recettore di membrana presente sulla superficie esterna della cellula e viene quindi internalizzato per mezzo di una vescicola rivestita di clatrina, che lo trasporta attraverso la membrana. Una volta nella cellula, la vescicola può fondersi con un endosoma e liberare il proprio ligando.

Nelle cellule endoteliali dei vasi forniti di una barriera emato-encefalica questi meccanismi di trasporto vescicolare sono relativamente scarsi. Le cellule dell'endotelio, inoltre, non sono fenestrate ma sono al contrario interconnesse da complessi gruppi di giunzioni strette che bloccano la diffusione attraverso la parete dei vasi (Figura B.2C). In realtà, tutte le cellule endoteliali sono interconnesse mediante gruppi di giunzioni strette di bassa resistenza (5-10 Ω/cm^2). Nei vasi forniti di barriera emato-encefalica, tuttavia, la resistenza di queste giunzioni è molto elevata (2000 Ω/cm^2), e vengono escluse anche molecole molto piccole, delle dimensioni di un K^+ (Figura B.3).

Selettività della barriera emato-encefalica

Il normale sviluppo del sistema nervoso centrale e le sue funzioni necessitano di un gran numero di composti che devono essere in grado di attraversare i vasi del microcircolo cerebrale. L'ingresso nel LCS avviene principalmente in tre modi: (1) mediante la diffusione di sostanze solubili nei lipidi, (2) per trasporto facilitato, mediato con dispendio energetico tramite recettori, di particolari sostanze idrosolubili e (3) attraverso canali ionici.

Sostanze solubili nei lipidi

Il tessuto nervoso è separato dal sangue unicamente dalla membrana plasmatica delle cellule endoteliali che insieme formano una superficie estesissima (all'incirca di 180 cm^2/g nella sostanza grigia). Ciò consente uno scambio efficiente di gas liposolubili, come l'O_2 ed il CO_2, limitato esclusivamente dall'area di superficie dei vasi cerebrali e dal flusso cerebrale di sangue. I vasi forniti di barriera sono impermeabili alle molecole poco solubili nei lipidi, come il mannitolo, in confronto a sostanze molto liposolubili, come il butanolo. Per molte sostanze,

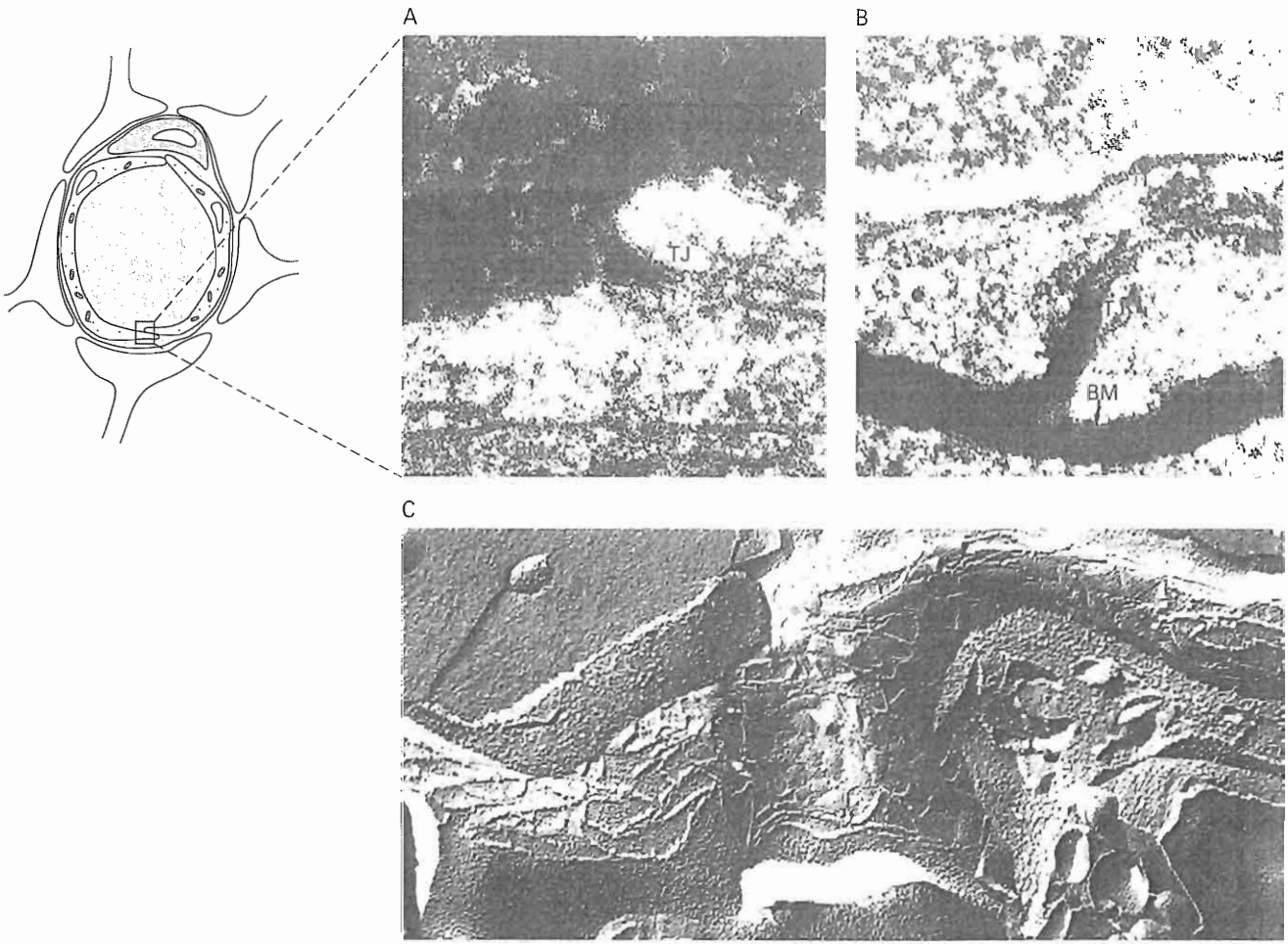


Figura B.2 La base anatomica della barriera emato-encefalica è rappresentata dalle giunzioni strette fra le cellule endoteliali.
A. Iniettando per via arteriosa un tracciante elettrondenso come la perossidasi di Rafano, è possibile visualizzare facilmente questa sostanza all'interno del lume dei vasi cerebrali (colorazione scura nelle figure in alto), mentre essa non penetra nel tessuto cerebrale per via delle giunzioni strette interendoteliali (TJ). (Da Reese e Karnovsky, 1967.)
B. La perossidasi di Rafano iniettata negli spazi subaracnoidei diffonde rapidamente fra i processi pedicellari dell'astroglia perivascolare ed attraversa la membrana basale opposta al lume (BM), ma non riesce a passare attraverso le giunzioni strette interendoteliali (TJ). Sia in A che in B lo spazio luminale è raffigurato nella parte alta delle due microfotografie. (Da Brightman e Reese, 1969.)
C. Microfotografia di vasi del microcircolo cerebrale eseguita con la tecnica della crio-frattura, che mostra un raggruppamento complesso di giunzioni strette interendoteliali (Da Shivers e collaboratori, 1984.)

il coefficiente di permeabilità della barriera emato-encefalica è direttamente proporzionale alla loro solubilità nei lipidi, misurata dal loro coefficiente di ripartizione olio-acqua (Figura B.4).

Un esempio di ciò è fornito dalla correlazione esistente fra l'elevata capacità di molte droghe psicoattive, come l'eroina e la nicotina, di portare alla tossicomania e il loro elevato coefficiente di ripartizione olio-acqua. Se si aumenta la liposolubilità di un farmaco, si aumenta anche, entro stretti limiti, la sua capacità di penetrazione nel tessuto nervoso. Le sostanze che hanno un coefficiente di ripartizione olio-acqua elevato sono poco solubili nel sangue e tendono a legarsi alle sieroproteine come l'albumina; questa proprietà riduce il loro passaggio nel tessuto nervoso. In realtà, la permeabilità di alcune sostanze come il glucoso e gli alcaloidi della vinca, non viene prevista accuratamente dalla loro solubilità nei lipidi. Queste osservazioni trovano adeguata spiegazione nella presenza di sistemi endoteliali selettivi di trasporto o di sistemi enzimatici che aumentano o inibiscono la permeabilità dei diversi substrati.

Proprietà di trasporto della barriera emato-encefalica

La maggior parte delle sostanze che devono attraversare la barriera emato-encefalica non sono solubili nei lipidi e devono quindi attraversarla mediante sistemi specifici di trasporto mediati da trasportatori (Figura B.5). Poiché l'unica sorgente di energia impiegata dal tessuto cerebrale è il glucoso, è stato particolarmente caratterizzato il trasportatore degli esosi della barriera endoteliale emato-encefalica (isotipo-1 del trasportatore del glucoso o Glut1).

Glut1 possiede 492 aminoacidi e, analogamente ad altri trasportatori, è caratterizzato da 12 domini di transmembrana. Si tratta di un trasportatore facilitante saturabile e stereospecifico che funziona sia sulla superficie luminale che su quella esterna della membrana delle cellule endoteliali. Non essendo energia-dipendente, esso non è in grado

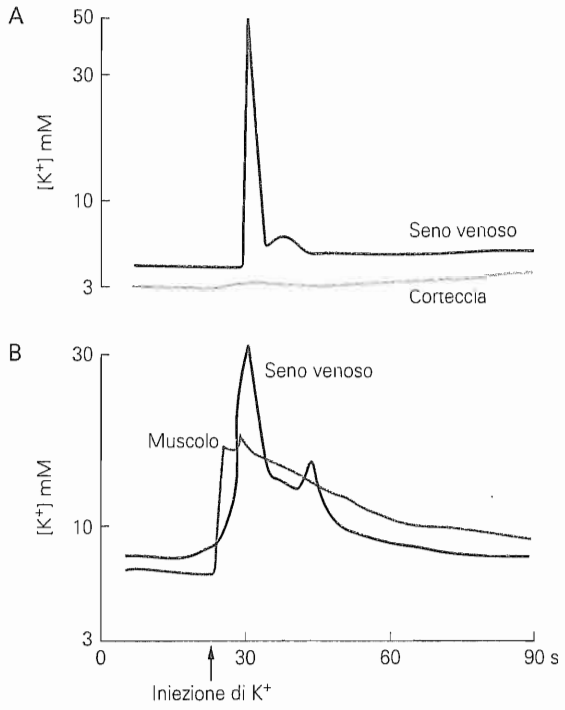


Figura B.3 Andamento temporale della concentrazione di K^+ nel liquido extracellulare della corteccia cerebrale (A), di un muscolo del collo (B) e nel seno sagittale (A e B) in seguito ad una iniezione massiva di KCl nell'arco aortico. Si noti che la concentrazione del K^+ extracellulare resta essenzialmente costante nella corteccia cerebrale per la presenza della barriera emato-encefalica verso gli ioni. Al contrario, i K^+ diffondono rapidamente negli spazi extracellulari del muscolo dove i vasi sono privi di barriera. (Da Hansen e collaboratori, 1977.)

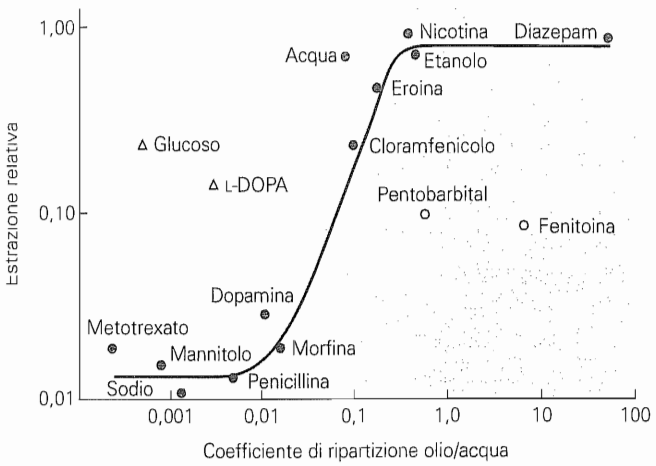


Figura B.4 Il coefficiente di ripartizione olio-acqua indica la relazione fra liposolubilità e assunzione cerebrale dei diversi composti indicati. La distribuzione di ciascuna sostanza test nell'olio rispetto all'acqua serve come misura della sua solubilità nei lipidi. L'assunzione cerebrale viene determinata confrontando l'estrazione di ogni sostanza test rispetto a quella di un tracciante altamente permeabile durante un unico passaggio nella circolazione cerebrale. Generalmente, i composti che hanno il maggior coefficiente di ripartizione olio-acqua penetrano anche più facilmente nel tessuto cerebrale. L'assunzione cerebrale di sostanze anticonvulsivanti, come il fenobarbital e la fenitoina, risulta minore di quanto predetto dalla loro solubilità nei lipidi perché queste sostanze si legano in parte alle proteine. Ciò spiega anche il ritardo dell'attività anticonvulsivante di questi farmaci rispetto al diazepam. L'assunzione di glucoso e di L-DOPA è invece maggiore di quanto predetto dalla loro solubilità nei lipidi perché nei capillari cerebrali sono presenti trasportatori specifici che facilitano il loro passaggio nei capillari cerebrali. (Da Goldstein e Betz, 1986.)

di trasportare il glucoso contro un gradiente di concentrazione. Il flusso netto di glucoso è dovuto perciò alla concentrazione plasmatica relativamente elevata del glucoso. Il trasporto si satura per concentrazioni di glucoso comprese fra 5 e 10 mM. Più del 99% delle molecole di glucoso che attraversano la barriera emato-encefalica delle cellule endoteliali serve per sopperire alle necessità metaboliche dei neuroni e della glia. Il gene che codifica il Glut1, nell'Uomo, è localizzato sul cromosoma 1. Mentre l'assenza completa di Glut1 è verosimilmente incompatibile con la vita, si ritiene che una scarsa espressione di Glut1 sia responsabile di una rara sindrome clinica che provoca ritardo mentale, epilessia e una concentrazione permanentemente scarsa di glucoso nel LCS (o ipoglicorrachia).

Gli aminoacidi vengono trasportati attraverso la barriera delle cellule endoteliali principalmente da tre sistemi di trasporto: il sistema L, il sistema A e il sistema ASC. Questi trasportatori sono caratterizzati da diverse modalità e meccanismi di trasporto e dalla loro preferenza per particolari analoghi degli aminoacidi. Gli aminoacidi neutri di elevato peso molecolare e forniti di catene laterali ramificate o ad anello, come la leucina e la valina, sono trasportati principalmente dal sistema L. Il sistema L è rappresentato da un trasportatore facilitante, indipendente dagli Na^+, localizzato sia sulla superficie luminale che su quella esterna delle membrane endoteliali. Sperimentalmente esso viene inibito dall'acido 2-aminobiciocloeptano-2-carbossilico (BCH). Come nel caso del glucoso, gli aminoacidi neutri di peso molecolare elevato vengono trasportati, a partire dal sangue, seguendo un gradiente di concentrazione favorevole. Questo sistema è in grado di trasportare anche l'L-DOPA, precursore della dopamina, che costituisce il trattamento di scelta del morbo di Parkinson, quando questo farmaco viene somministrato per via sistemica. L'inibizione competitiva del trasporto di questi aminoacidi neutri che si osserva in presenza di livelli elevati di fenilalanina spiega alcuni aspetti della neurotossicità che si accompagna alle forme non trattate di fenilchetonuria, in quanto la fenilalanina viene trasportata appunto dal sistema L.

La glicina e gli aminoacidi neutri con catene laterali lineari brevi o polari, come l'alanina e la serina, sono trasportati preferenzialmente dal sistema A. A differenza del sistema L, questo trasportatore è energia-dipendente e Na^+-dipendente e, sperimentalmente, viene inibito dall'acido α-metilamino-isobutirrico (MeAIB). Anche il sistema ASC è caratterizzato da un trasportatore energia-dipendente e Na^+-dipendente che riconosce preferenzialmente l'alanina, la serina e la cisteina. Il sistema ASC-mediato è insensibile sia a BCH che a MeAIB. Al contrario di quanto accade per il sistema L, i sistemi A ed ASC sono localizzati esclusivamente sulla superficie esterna della cellula endoteliale. La principale conseguenza fisiologica di tale localizzazione è che i piccoli aminoacidi

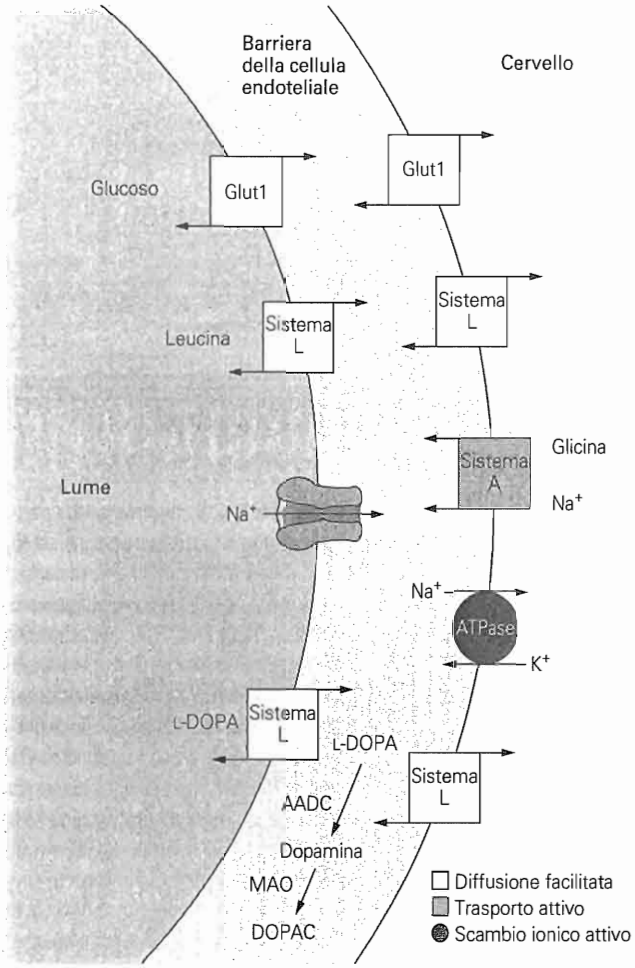


Figura B.5 Il passaggio dei composti idrosolubili e degli ioni attraverso la barriera delle cellule endoteliali del microcircolo cerebrale è determinato da un complesso sistema specifico di proteine trasportatrici polarizzate e di canali ionici. Alcuni trasportatori, come il Glut1 ed il sistema L, facilitano il movimento dei substrati secondo un gradiente di concentrazione favorevole, mentre altri (p. es., il sistema A e la Na^+-K^+-ATP-asi) trasportano i substrati attivamente utilizzando meccanismi che necessitano di apporto di energia. Alcuni sistemi enzimatici, come la aminoacido-decarbossilasi (AADC) e la monoamino-ossidasi (MAO), fungono da barriera metabolica, convertendo sostanze come l'L-DOPA ad acido 3,4-diidrossi-fenilacetico all'interno della barriera endoteliale.

neutri vengono trasportati fuori dal tessuto nervoso, seguendo un gradiente di concentrazione favorevole, soprattutto da questi sistemi. Il sistema A può, in tal modo, limitare l'accumulo del neurotrasmettitore glicina a livello del midollo spinale e quello del glutammato a livello cerebrale. L'energia e la sodio-dipendenza necessaria a questi sistemi di trasporto viene fornita dalla Na^+-K^+-ATP-asi che è anch'essa localizzata sulla superficie esterna della membrana endoteliale.

Un altro sistema di trasporto particolarmente abbondante a livello della barriera emato-encefalica del microcircolo cerebrale appartiene ad una famiglia di proteine intrinseche alle membrane inizialmente conosciute per la loro proprietà di conferire alle cellule tumorali una chemioresistenza verso l'azione di diversi farmaci (*multiple drug resistence* o MDR). Questi trasportatori di membrana sono in grado di allontanare dalle cellule che li esprimono un gran numero di tossine idrofobiche di origine naturale o sintetica. Il trasportatore MDR presente nella barriera emato-encefalica è una p-glicoproteina ed influenza il passaggio al tessuto nervoso di molti composti usati per la chemioterapia del cancro (per es., gli alcaloidi della vinca, l'actinomicina-D) o per altre ragioni terapeutiche (p. es., le ciclosporine). Siccome le p-glicoproteine trasportano anche certi ormoni steroidei, esse possono anche svolgere un ruolo fisiologico. I trasportatori MDR sono espressi a livello della barriera del microcircolo cerebrale ma non dai vasi della maggior parte degli altri tessuti. I topi sottoposti a pratiche di ingegneria genetica e che non esprimono più il gene MDR1a non sono più in grado di esprimere anche la p-glicoproteina della barriera emato-encefalica e sembrano essere molto più sensibili dei controlli del ceppo selvaggio verso composti tossici per il sistema nervoso centrale, a dimostrazione del fatto che l'espressione del gene MDR a livello della barriera emato-encefalica protegge l'encefalo dalle neurotossine circolanti.

Canali e scambiatori ionici

Gli scambi ionici attraverso la barriera emato-encefalica vengono effettuati da canali e trasportatori ionici specifi-

ci. Prove derivate da ricerche effettuate *in vivo* e, con la metodica del *patch-clamp*, anche *in vitro* su colture di cellule endoteliali dei vasi del microcircolo cerebrale, sono in favore dell'esistenza di un canale ionico aspecifico inibito sia da amiloride che dal peptide natriuretico atriale. È stata suggerita anche la presenza di scambiatori luminali Na^+/H^+ e Cl^-/HCO_3^- ma le prove sono meno cogenti. La membrana esterna delle cellule endoteliali cerebrali è relativamente ricca di una Na^+-K^+-ATP-asi che scambia K^+ extracellulari contro Na^+ intracellulari con un processo energia-dipendente. Questa pompa, localizzata sulla superficie esterna della membrana delle cellule endoteliali, agisce di conserva con i canali K^+ degli astrociti per operare un efficace smaltimento dei K^+ extracellulari liberati nel corso di un'attività neuronale intensa (v. Capitolo 2). Oltre al canale ionico aspecifico localizzato sulla membrana luminale, è presente anche un altro canale K^+ che, insieme alla Na^+-K^+-ATP-asi, localizzata anch'essa sulla faccia esterna delle cellule endoteliali, è in grado di regolare accuratamente l'ingresso di Na^+ e la liberazione o il riutilizzo di K^+.

Barriera emato-encefalica metabolica

I canali ionici ed i trasportatori non sono gli unici elementi che regolano la composizione del liquido interstiziale. Un ruolo della stessa importanza viene anche svolto da certi sistemi enzimatici che sono specifici della barriera emato-encefalica. Il primo esempio che è stato chiarito, e che è ancora oggi il meglio conosciuto, è quello della barriera verso l'L-DOPA. L'L-DOPA plasmatica entra nelle cellule endoteliali mediante il sistema L di trasporto degli aminoacidi. Data la disponibilità relativamente elevata di DOPA-decarbossilasi e di monoamino-ossidasi delle cellule endoteliali della barriera, l'L-DOPA viene rapidamente metabolizzata ad acido 3,4-diidrossifenilacetico e pertanto L-DOPA non è in grado di penetrare nel tessuto cerebrale (Figura B.5). Ciò spiega perché, per ottenere un trattamento efficace del morbo di Parkinson, l'L-DOPA deve venir somministrata insieme ad un inibitore della DOPA-decarbossilasi. Anche altre amine del sangue, comprese le catecolamine, vengono inattivate dalla monoamino-ossidasi della barriera endoteliale. La γ-glutammil-transpeptidasi, che è un enzima di cui le cellule endoteliali della barriera emato-encefalica sono molto ricche, oltre a svolgere un ruolo nel trasporto della cistina, detossica i composti legati al glutatione e i leucotrieni vasoattivi.

Alcune regioni cerebrali non posseggono barriera emato-encefalica

Non tutti i vasi cerebrali sono completamente impermeabili. Aree di maggior permeabilità comprendono l'ipofisi posteriore e gli organi circumventricolari come l'area postrema, l'organo subfornicale, la lamina terminale, l'organo subcommessurale e l'eminenza mediana. Nell'ipofisi posteriore la maggior parte dei capillari sono fenestrati. I capillari che non sono fenestrati contengono molte vescicole citoplasmatiche che si ritiene siano deputate a trasportare sostanze attraverso la cellula endoteliale. Queste caratteristiche strutturali giustificano l'elevato trasporto che si osserva attraverso queste cellule.

L'assenza di una barriera emato-encefalica in queste regioni cerebrali è in buon accordo con le loro funzioni fisiologiche. Nell'ipofisi posteriore è necessario che i prodotti della neurosecrezione attraversino le cellule endoteliali per passare in circolo. L'organo subfornicale è una zona chemosensibile che controlla i livelli ematici di angiotensina e regola il bilancio idrico ed altre funzioni omeostatiche.

Queste zone permeabili sono isolate dal resto del tessuto nervoso per mezzo di particolari cellule ependimali, dette *taniciti*, che sono localizzate lungo la superficie ventricolare verso la linea mediana. I taniciti sono accoppiati da giunzioni strette e impediscono che si verifichi un libero scambio fra gli organi circumventricolari e il LCS.

L'espressione delle proprietà della barriera emato-encefalica viene indotta da segnali di origine nervosa

Le conoscenze sui segnali cellulari e molecolari che inducono l'espressione del fenotipo portatore della barriera emato-encefalica sono tuttora piuttosto vaghe. Nel corso dello sviluppo l'abbozzo nervoso del cervello viene vascolarizzato assai precocemente mediante l'invasione di vasi in via di proliferazione che si originano da un plesso vascolare non nervoso. Questi vasi che circondano l'abbozzo nervoso sono costituiti da un endotelio fenestrato privo di una barriera emato-encefalica. Ben presto, dopo la loro penetrazione nel tessuto nervoso (nel Ratto dopo quattro giorni), le fenestrazioni scompaiono. La successiva espressione delle diverse proprietà della barriera emato-encefalica nell'endotelio avviene con lentezza, suggerendo che tale sviluppo possa venir ascritto ad una cascata di eventi che si succedono nel corso della maturazione del tessuto.

Si ritiene che le proprietà della barriera emato-encefalica espresse dall'endotelio cerebrale vengano indotte dalle cellule nervose circostanti. Infatti, si osserva che le cellule endoteliali provenienti da endoteli periferici che invadono un tessuto nervoso trapiantato sviluppano proprietà di barriera, mentre ciò non accade negli endoteli di origine nervosa che invadono trapianti di tessuti periferici. Non sappiamo ancora quali siano le cellule di origine e la natura biochimica dei segnali provenienti dal parenchima nervoso e che inducono la formazione della barriera emato-encefalica, ma si suppone che questi segnali provengano dall'astroglia perivascolare. In accordo con l'ipotesi che segnali d'origine parenchimale rivestano la

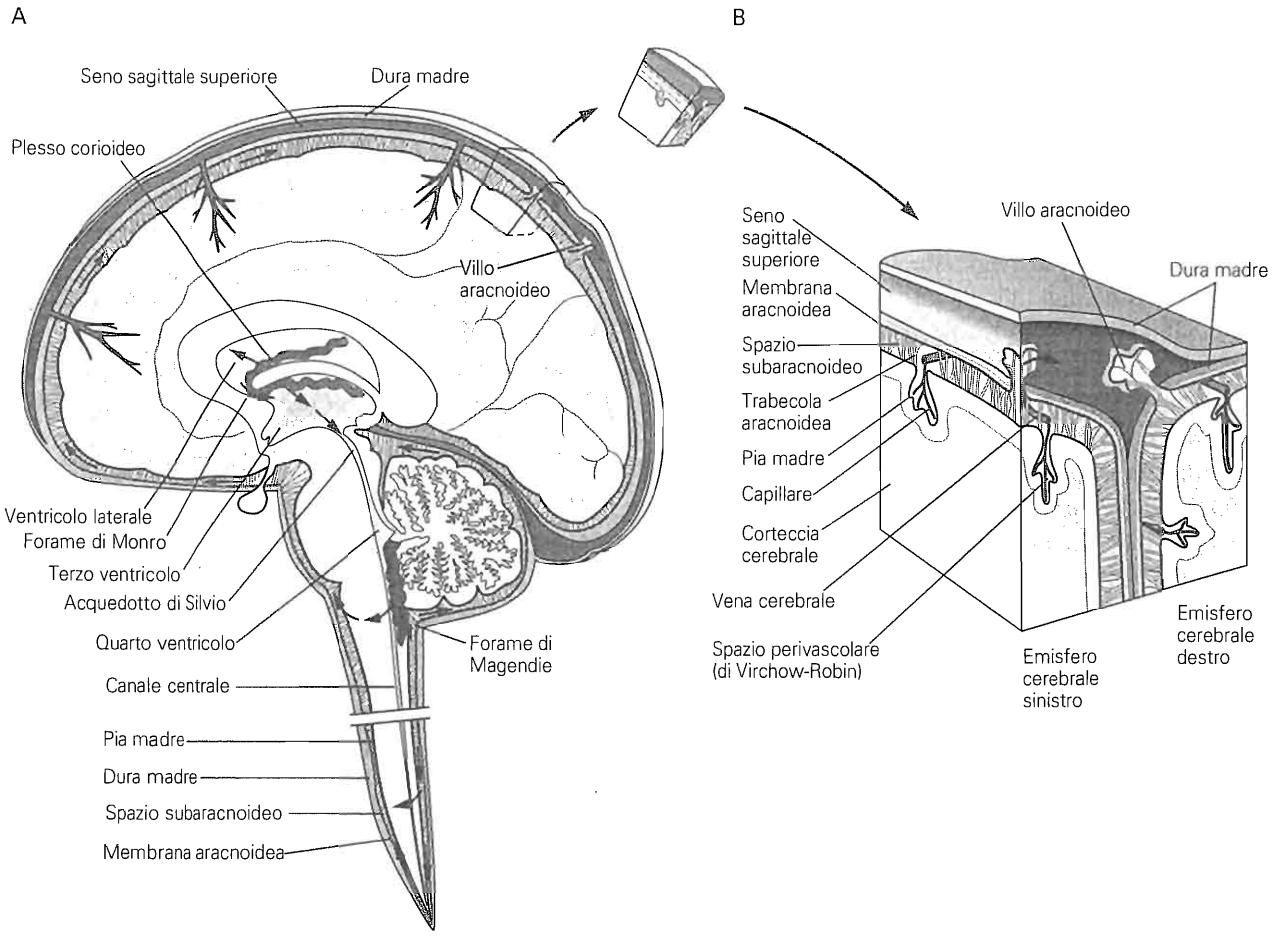


Figura B.6 Distribuzione dell'LCS. (Modificata, da Carpenter, 1978 e Fishman, 1992.)
A. Siti di formazione, circolazione ed assorbimento dell'LCS. Tutti gli spazi dove è presente LCS comunicano fra di loro. Nel sistema ventricolare esistono siti di formazione del LCS localizzati sia all'interno dei plessi corioidei che al di fuori di questi. Il LCS scorre verso gli spazi subaracnoidei e viene assorbito nel sistema venoso attraverso i villi aracnoidei. La presenza di villi aracnoidei in vicinanza delle radici spinali contribuisce a completare il riassorbimento che ha luogo nei seni venosi intracranici. (Modificata, da Fishman, 1992.)
B. Lo spazio subaracnoideo è delimitato all'esterno dalla membrana aracnoide e all'interno dalla pia madre, che si estende lungo i vasi sanguigni che penetrano nella superficie cerebrale. (Modificata, da Carpenter, 1978.)

massima importanza in questo contesto è l'osservazione che le cellule endoteliali cerebrali perdono rapidamente le loro proprietà di barriera quando vengono isolate in coltura, mentre le esprimono di nuovo con prontezza dopo esser state reimpiantate nel sistema nervoso centrale. Dei diversi tipi cellulari del tessuto nervoso, e cioè neuroni, oligodendrociti ed astrociti, si ritiene che questi ultimi siano particolarmente importanti per questa funzione, dati gli stretti rapporti che essi intrattengono con la superficie esterna dell'endotelio vasale nel cervello adulto. Le cellule dell'astroglia, soprattutto in associazione con gli agonisti del sistema dell'adenosin-monofosfato ciclico, sono particolarmente attive nel promuovere lo sviluppo del complesso intreccio di giunzioni strette che collegano le cellule endoteliali fra loro.

Alterazioni della barriera emato-encefalica

Ad un'alterata funzione della barriera emato-encefalica si accompagna una serie di situazioni di natura patologica. I vasi di molti tumori cerebrali posseggono una barriera emato-encefalica assai poco sviluppata. Solo gli astrocitomi poco aggressivi e abbastanza differenziati posseggono vasi con una barriera emato-encefalica con caratteristiche pressoché normali. Al contrario, i vasi dei tumori primari ad alta malignità (astrocitomi anaplastici, glioblastomi) e quelli delle metastasi cerebrali dei cancri sistemici sono molto permeabili e mancano dei sistemi differenziati di trasporto caratteristici dei vasi che possiedono una barriera emato-encefalica normale. Tale permeabilità anomala è all'origine dell'accumulo di liquido interstiziale (detto *edema vasogenico*) che normalmente si associa ai tumori cerebrali. Le proprietà anormali delle cellule endoteliali tumorali possono presumibilmente trovare spiegazione o nell'assenza delle normali interazioni fra astrociti e capillari o nella secrezione di particolari fattori da parte delle cellule tumorali. Il fattore di crescita dell'endotelio vascolare, o fattore di permeabilità vascolare, è uno di questi agenti e può spiegare l'anormale vascolarizzazione e permeabilità che caratterizza i vasi dei glioblastomi.

Un'altra condizione nella quale la barriera emato-encefalica risulta alterata è la meningite batterica. Normal-

mente, la barriera emato-encefalica è impermeabile agli antibiotici come la penicillina. La meningite batterica, gli ascessi cerebrali e le risposte infiammatorie che generalmente accompagnano questi processi determinano una parziale rottura della barriera. Questa reazione sembra dovuta, almeno in parte, all'accumulo di eicosanoidi vasoattivi e di citochine infiammatorie, come il fattore tumorale di necrosi. Sebbene questa alterazione della barriera determini alcuni dei più gravi sintomi neurologici di queste infezioni, essa determina anche un aumento della possibilità di intervenire mediante antibiotici nel sito cerebrale infiammato.

Poiché normalmente lo sviluppo e la funzione del cervello sono strettamente legati alle particolari proprietà anatomiche, biochimiche e di trasporto della barriera emato-encefalica, la presenza di alterazioni specifiche dei geni che codificano le proteine della barriera endoteliale potrebbe giustificare alcune anomalie cerebrali ereditarie. È già stata descritta una prima forma di alterazione dello sviluppo della barriera emato-encefalica. I pazienti portatori di questa sindrome alla nascita sono normali, ma presentano molto presto attacchi convulsivi assai difficili da prevenire, ridotto sviluppo cerebrale e ritardo mentale, che si accompagnano ad una concentrazione fortemente ridotta di glucoso nel LCS. Il glucoso viene trasportato nel LCS da Glut1 e questo trasportatore è anche presente nei globuli rossi. In questi pazienti il Glut1 dei globuli rossi è ridotto di circa il 50% e ciò fa pensare che questa sindrome sia dovuta ad una ridotta espressione del gene Glut1 e alla conseguente riduzione del trasporto del glucoso dal sangue al sistema nervoso. Non è stata ancora definita con sicurezza la natura di questo difetto genetico.

Il liquido cerebrospinale svolge diverse funzioni

Il LCS è in comunicazione con il liquido interstiziale cerebrale ed è pertanto importante per il mantenimento dell'omeostasi nell'ambiente in cui si trovano i neuroni e la glia. Il flusso del LCS dal sistema ventricolare verso gli spazi che circondano il midollo spinale, agli spazi subaracnoidei disposti attorno al cervello e infine nei seni venosi è la via principale che permette l'allontanamento di metaboliti cerebrali potenzialmente dannosi. Il LCS forma inoltre un cuscinetto che protegge l'encefalo dagli urti contro l'involucro osseo del cranio quando la testa si muove. Tramite la sua azione stabilizzante il LCS permette al cervello di galleggiare, riducendo in tal modo il suo peso effettivo *in situ* a meno di 50 g. Il LCS funge anche da sistema linfatico cerebrale e come via di flusso per gli ormoni polipeptidici secreti dai neuroni ipotalamici che agiscono su siti cerebrali remoti. Un altro esempio delle molteplici attività omeostatiche dell'LCS è dimostrato dal fatto che il suo pH influenza anche la ventilazione polmonare e il flusso sanguigno cerebrale.

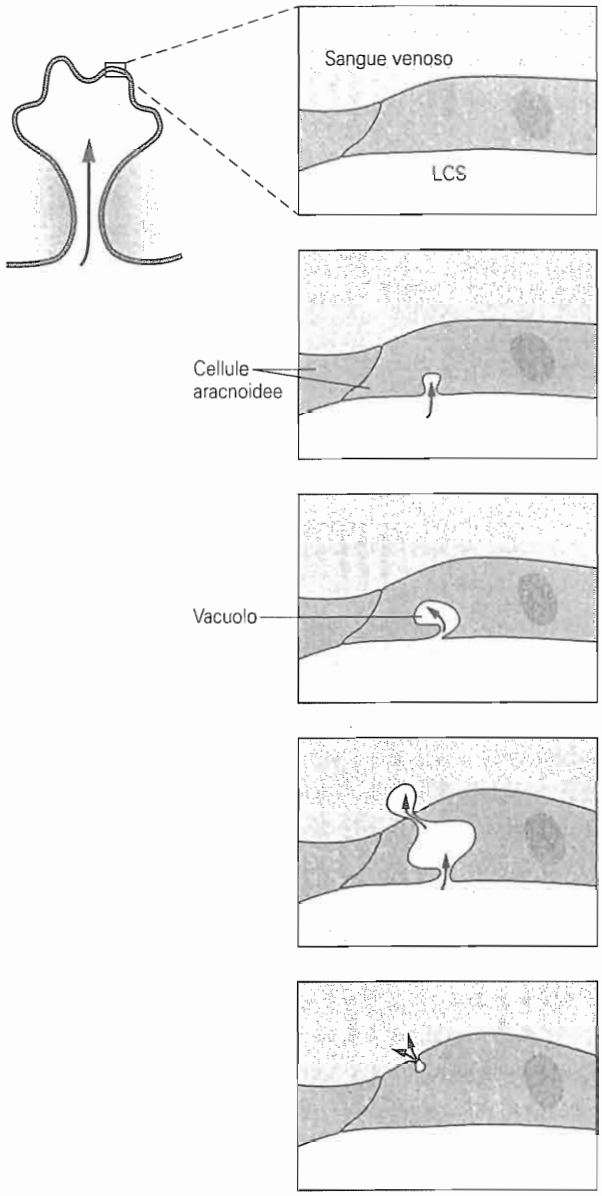


Figura B.7 Si pensa che il trasporto dell'LCS all'interno dei villi aracnoidei venga effettuato tramite vacuoli giganti. Questo meccanismo potrebbe spiegare il flusso unidirezionale di massa dell'LCS dagli spazi subaracnoidei al sistema venoso. Le cellule aracnoidee posseggono giunzioni strette intercellulari. Alcune vescicole hanno dimensioni che superano quelle di un globulo rosso. (Modificata, da Fishman, 1992.)

Il liquido cerebrospinale viene secreto dai plessi corioidei

Il LCS viene secreto nei ventricoli laterali soprattutto dai plessi corioidei (Figura B.6A), che sono costituiti da una rete di capillari circondata da un epitelio cubico o cilindrico. Dai ventricoli laterali il LCS passa attraverso i fori interventricolari di Monro e raggiunge il terzo ventricolo. Da qui esso va verso il quarto ventricolo passando per l'acquedotto di Silvio e quindi, attraverso i forami di Magendie e di Luschka, arriva negli spazi subaracnoidei. Lo spazio subaracnoideo sta fra l'aracnoide e la pia madre che, insieme alla dura madre, formano i tre strati me-

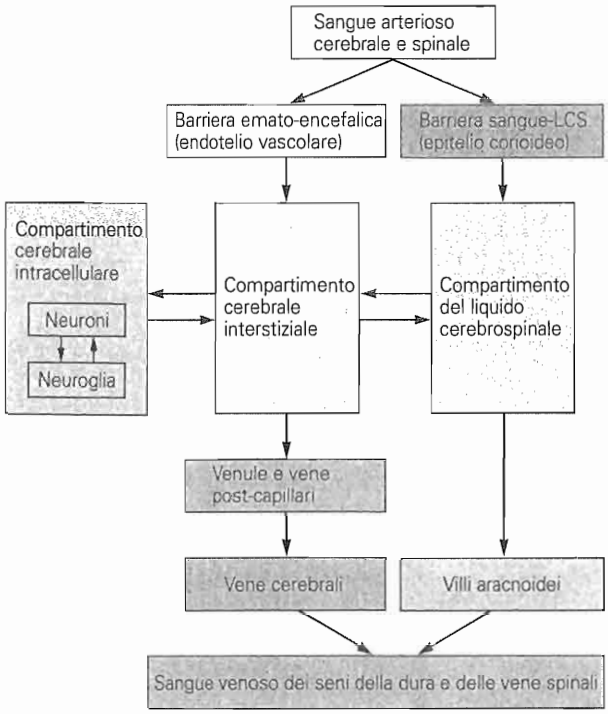


Figura B.8 Relazioni fra i compartimenti fluidi intracranici e le barriere emato-encefalica ed emato-liquorale. Gli elementi cellulari indicati fra parentesi formano le barriere. Le frecce indicano la direzione del flusso dei fluidi in condizioni normali. (Modificata, da Carpenter, 1978.)

ningei che ricoprono l'encefalo (Figura B.6B). All'interno di questo spazio il liquido scende lungo il midollo spinale e risale verso la convessità cerebrale (Figura B.6A).

Il LCS che scorre sul nevrasse raggiunge anche l'interno dei solchi fino alle parti più profonde della corteccia cerebrale, lungo estensioni degli spazi subaracnoidei che seguono il percorso dei vasi e che vengono detti *spazi di Virchow-Robin*. In questi spazi perivascolari e attraverso l'ependima che ricopre il sistema ventricolare le sostanze idrosolubili di piccolo peso molecolare possono diffondere liberamente fra il liquido interstiziale e il LCS, facilitando il movimento dei metaboliti dalla profondità degli emisferi cerebrali agli spazi subaracnoidei ed al sistema ventricolare.

Il volume totale del LCS non è stato misurato con esattezza ma vien valutato intorno a 140 ml. I ventricoli laterali e il terzo ventricolo ne contengono all'incirca 12 ml e gli spazi subaracnoidei approssimativamente 30 ml, come risulta da misure fatte con la tomografia computerizzata. La maggior parte del LCS è contenuto nelle principali cisterne cerebrali (vale a dire nella cisterna magna e nella cisterna mesencefalica).

Il LCS viene riassorbito attraverso le granulazioni e i villi aracnoidei. Le granulazioni aracnoidee sono degli agglomerati di villi. Esse sono generalmente presenti in gruppi visibili come erniazioni della membrana aracnoide attraverso la dura e nel lume del seno sagittale superiore e di altre strutture venose (Figura B.6A). Al microscopio i villi appaiono come strutture che separano il LCS dal sangue venoso. Nelle cellule della membrana dei villi si forma un gran numero di vacuoli che trasportano liquido da una parte all'altra della cellula (Figura B.7).

Sembra che le granulazioni fungano da valvole che permettono un flusso a senso unico del LCS dagli spazi subaracnoidei al sangue venoso. Tale flusso viene detto talvolta *flusso di massa* perché tutti i componenti del LCS lasciano gli spazi subaracnoidei insieme al liquido, ivi compresi molecole di basso peso molecolare, proteine, microrganismi e globuli rossi. La velocità di formazione del LCS nei soggetti adulti è di 0,35 ml/min ovvero di circa 500 ml al giorno; pertanto, tutto il volume del LCS viene ricambiato tre o quattro volte al giorno (Figura B.8).

I plessi corioidei sono simili strutturalmente al tubulo distale ed al tubulo collettore del rene e impiegano meccanismi di filtrazione capillare e di secrezione epiteliale per mantenere stabile la composizione chimica del LCS. I capillari che attraversano i plessi corioidei sono liberamente permeabili ai soluti del plasma. A livello delle cellule epiteliali che formano i plessi coroidei, tuttavia, esiste una barriera che è responsabile di una serie di trasporti attivi mediati da *carrier* (Figura B.9). La capacità secretoria degli elementi dei plessi corioidei è bidirezionale ed è responsabile sia della continua formazione del LCS che dello smaltimento nel sangue dei metaboliti del sistema nervoso. In condizioni fisiologiche normali il LCS ed i liquidi extracellulari del tessuto nervoso sono in una condizione di equilibrio. Le concentrazioni di K^+, Ca^{2+}, bicarbonato e glucoso sono minori nel LCS rispetto al plasma e il LCS è anche più acido (Tabella B.1). Queste differenze vanno ascritte ad una regolazione dei costituenti del LCS effettuata mediante trasporti attivi. In condizioni normali il plasma sanguigno ed il LCS sono anche in equilibrio osmotico, in quanto l'acqua segue il gradiente osmotico creato dal trasporto attivo dei soluti.

Nel corso di alcune malattie la composizione del liquido cerebrospinale può alterarsi

Anche l'aspetto esteriore del LCS ha importanza clinica. In condizioni normali esso è chiaro e incolore. Può invece assumere un aspetto torbido se contiene molti leucociti o ha un contenuto proteico elevato. Il LCS può anche avere un aspetto francamente sanguigno o giallo (*xantocromia*), quando, dopo un'emorragia, restano residui di pigmenti, o quando il suo contenuto proteico diviene maggiore di 150 mg/dl; ciò sta ad indicare che è stata trasferita bilirubina (legata alle albumine) dal plasma al LCS.

Il LCS normale non contiene globuli rossi. Un conteggio di globuli bianchi che dia un numero superiore a $4/mm^3$ ha significato patologico. Nelle forme di meningite acuta batterica tale conteggio può dare risultati mille volte maggiori. La presenza di forme cellulari può aumentare in maniera limitata nelle forme virali o in seguito ad infarto cerebrale, a tumori o altri tipi di lesioni cerebrali. Le cellule tumorali presenti nel LCS possono venir raccolte ed identificate dalle loro caratteristiche morfolo-

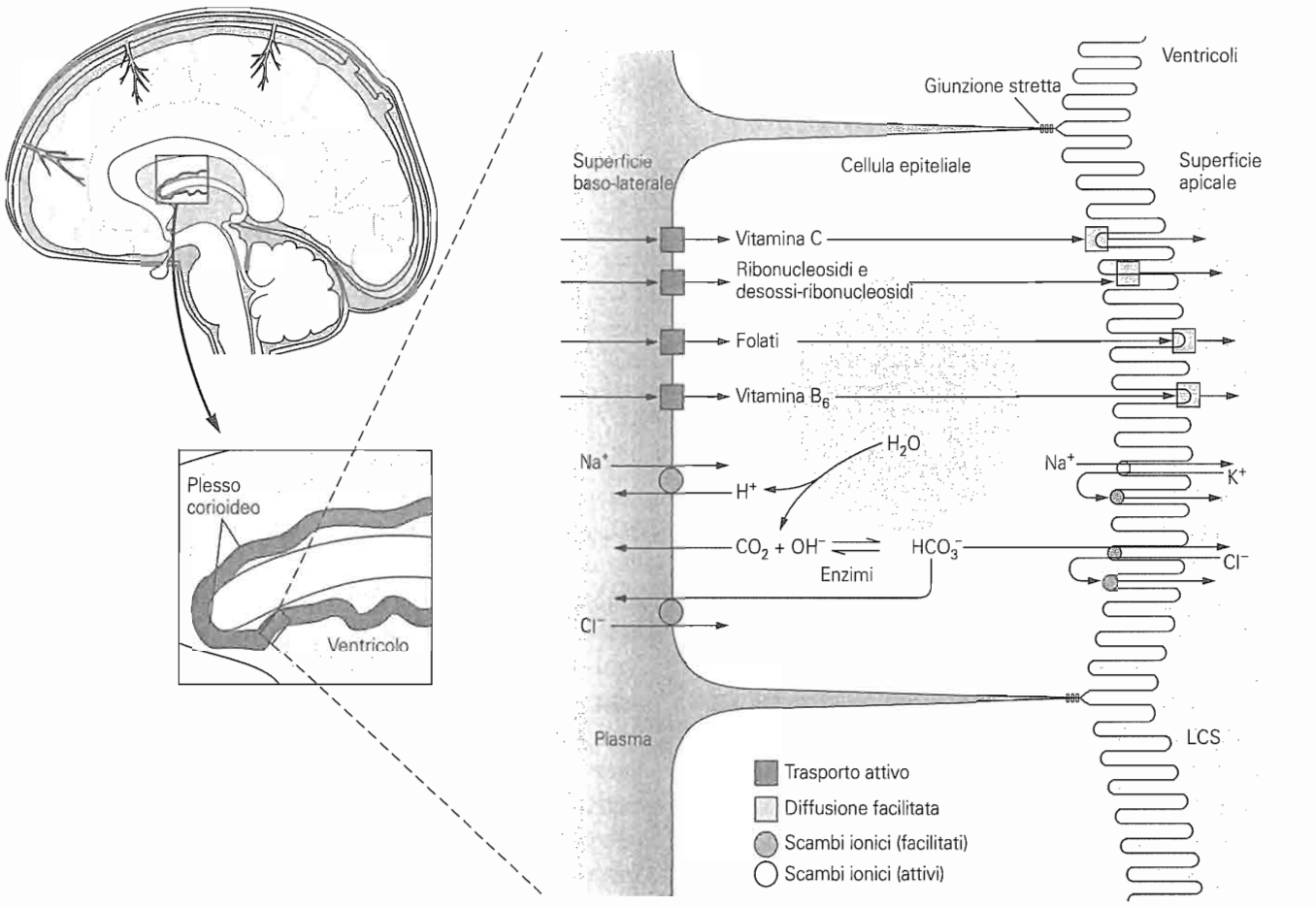


Figura B.9 Nelle cellule epiteliali dei plessi corioidei il flusso di molecole attraverso la barriera emato-liquorale viene regolato da numerosi meccanismi. Alcuni micronutrienti, come la vitamina C, vengono trasportati nelle cellule epiteliali da un trasportatore attivo ed energia-dipendente, localizzato sulla membrana baso-laterale, e vengono liberati nel LCS a livello della superficie apicale delle cellule per diffusione facilitata, senza spesa energetica. Fra il plasma ed il LCS vengono anche scambiati ioni essenziali. Il trasporto di un certo ione in una direzione è legato al trasporto di un diverso ione in direzione opposta, come accade nello scambio fra Na^+ e K^+. (Da Spector e Johanson, 1989.)

giche o per la presenza di proteine specifiche di determinati tipi cellulari.

Il contenuto proteico aumenta in seguito a molti processi patologici cerebrali o spinali per via di modificazioni della permeabilità vascolare o di variazioni dinamiche del LCS dovute all'alterato funzionamento dei plessi corioidei o delle granulazioni aracnoidee. Nella sclerosi multipla e in qualche altra forma infiammatoria il contenuto di γ-globuline del LCS aumenta notevolmente fino a raggiungere concentrazioni di proteine totali maggiori del 13%. Quando tale aumento nel LCS non si accompagna ad un aumento simile delle γ-globuline ematiche, esso non può venir ascritto ad un aumento della permeabilità vascolare e deve dipendere perciò da una iperproduzione di immunoglobuline da parte del sistema nervoso centrale. Analogamente, la messa in evidenza nel LCS, mediante immunoelettroforesi, di due o più specie immunologiche oligoclonali non presenti nel siero indica la presenza di una malattia cerebrale immuno-mediata. In circa il 90% dei pazienti di sclerosi multipla sono presenti immunoglobuline oligoclonali. Un contenuto proteico maggiore di 500 mg/dl è generalmente segno della presenza di un blocco nello spazio subaracnoideo spinale dovuto a un tumore solido, a un cancro meningeo o ad altra lesione compressiva.

Nelle malattie croniche una concentrazione di glucoso nel LCS inferiore a 40 ml/dl può essere un sintomo di diverse forme patologiche: un tumore delle meningi,

Tabella B.1 Confronto fra la composizione del siero e quella del liquido cerebrospinale

Componenti	LCS[1]	Siero[1]
Contenuto di acqua (%)	99	93
Proteine (mg/dl)	35	7000
Glucoso (mg/dl)	60	90
Osmolarità (mOsm/l)	295	295
Na^+ (meq/l)	138	138
K^+ (meq/l)	2,8	4,5
Ca^{2+} (meq/l)	2,1	4,8
Mg^{2+} (meq/l)	0,3	1,7
Cl^- (meq/l)	119	102
pH	7,33	7,41

[1] Medie o valori rappresentativi.
(Da Fishman, 1980.)

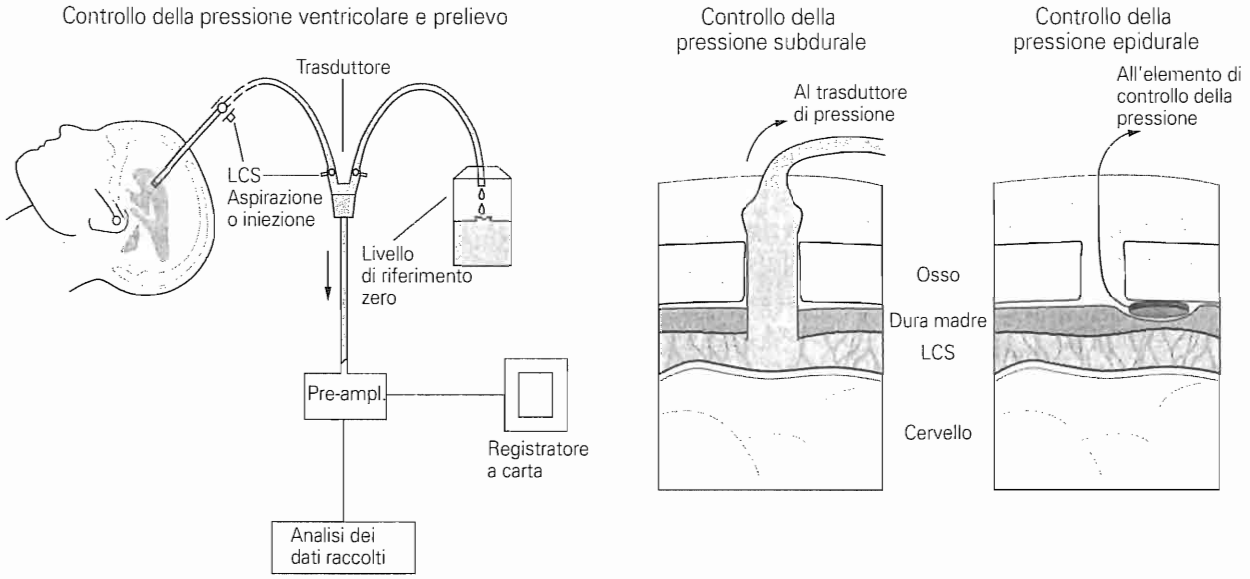


Figura B.10 Tecniche per la misurazione continua della pressione intracranica. (Da Jennett e Teasdale, 1981.)

un'infezione fungina o da lieviti, tubercolosi o sarcoidosi. Non è ancora chiara quale possa essere l'origine della riduzione della concentrazione di glucoso nell'LCS. Essa potrebbe esser dovuta ad un'alterazione del trasporto del glucoso, ad un eccessiva glicolisi da parte di microrganismi o da parte delle cellule ematiche o di cellule tumorali o del cervello stesso o potrebbe infine esser dovuta a una combinazione di tutti questi meccanismi.

L'aumento della pressione intracranica danneggia il sistema nervoso centrale

Quando si prendono in esame i fattori che regolano la pressione intracranica, è necessario considerare il cranio e il canale spinale come un sistema chiuso. Secondo la teoria di Monro-Kellie, un aumento di volume di uno qualsiasi degli elementi contenuti in questo sistema chiuso, composto dal tessuto cerebrale, dal sangue, dal LCS e dagli altri fluidi cerebrali, determinerà un aumento della pressione intracranica, in quanto lo scheletro osseo fissa in modo rigido il volume totale che può esservi contenuto. Le lesioni massive e l'edema interstiziale che spesso le accompagna generalmente aumentano la pressione intracranica. Anche le modificazioni della pressione arteriosa e di quella venosa intracranica possono influenzare la pressione endocranica, in quanto modificano il volume di sangue contenuto e gli scambi dinamici del LCS. Le variazioni acute della pressione arteriosa e di quella venosa possono far variare moltissimo la pressione intracranica. Le modificazioni croniche possono venir compensate mediante parecchi meccanismi, fra i quali la formazione di una circolazione venosa collaterale e un aumento del riassorbimento o una diminuzione della formazione di LCS.

La pressione del LCS generalmente si misura mediante *puntura lombare*, che è un esame clinico che si effettua, con il paziente sdraiato su un fianco (cioè in decubito laterale), inserendo un ago attraverso la cute nello spazio fra la quarta e la quinta vertebra lombare, fino a raggiungere lo spazio subaracnoideo lombare. Poiché il midollo spinale si estende soltanto fino alla prima vertebra lombare, non v'è alcun rischio di ledere il midollo stesso. Quando il LCS comincia a scorrere liberamente nell'ago, il tubicino dell'ago viene attaccato ad un manometro e si lascia salire il liquido. La pressione normale è di 65-195 mm di LCS (o di acqua), ovvero di 5-15 mm Hg.

Quando si misura la pressione del LCS come spia della pressione intracranica, si fa l'assunzione che le pressioni siano le stesse lungo tutto il nevrasse. In condizioni normali questa è un'assunzione ragionevole; tuttavia, in molte forme patologiche (p. es., nel caso di tumori o di ostruzione delle vie di flusso del LCS) l'assunzione può rivelarsi fallace. Per questa ragione, ed anche perché non si deve lasciare l'ago lombare *in situ* per lungo tempo, talvolta si inserisce un catetere nei ventricoli laterali per misurare la pressione in questa sede (Figura B.10). Ugualmente efficaci sono i trasduttori di pressione, che possono venir inseriti sotto la superficie cranica nello spazio epidurale o subaracnoideo per mantenere sotto controllo continuo la pressione endocranica. Un controllo continuo presenta il vantaggio di poter rilevare le elevazioni transitorie della pressione intracranica che si manifestano in certe sindromi come, per esempio, nell'idrocefalo con pressione normale.

L'edema cerebrale è caratterizzato da un aumento del volume cerebrale dovuto all'aumento del suo contenuto di acqua

L'edema cerebrale può essere localizzato (p. es., circostante una contusione, un tumore od un infarto) o generalizzato. Il cervello è suddiviso in compartimenti distinti da membrane relativamente rigide. Un edema cerebrale localizzato può determinare l'erniazione da un compartimen-

to all'altro di tessuto cerebrale attraverso queste membrane. Ne sono esempi particolari l'erniazione del giro del cingolo attraverso la falce cerebrale, quella dell'uncus del lobo temporale attraverso il tentorio del cervelletto o quella di parti della corteccia cerebrale attraverso brecce della volta cranica in seguito ad interventi operatori.

La forma più comune di edema cerebrale è l'*edema vasogenico*. Esso viene attribuito ad un aumento della permeabilità delle cellule endoteliali dei capillari cerebrali, che determina un aumento di volume dei liquidi extracellulari. La sostanza bianca viene generalmente interessata maggiormente rispetto alla sostanza grigia in quanto il liquido edematoso tende a raccogliersi lungo i fasci di fibre nervose. L'edema vasogenico vien messo bene in evidenza dalla visualizzazione cerebrale mediante risonanza magnetica ponderata di tipo T2. Gli aumenti patologici di permeabilità della barriera emato-encefalica possono anche venir evidenziati dalla tomografia computerizzata e dalla risonanza magnetica dopo iniezione endovenosa di mezzi di contrasto che entrano nel tessuto nervoso attraverso i vasi alterati. Gli aumenti patologici della permeabilità della barriera emato-encefalica, ed in particolare quelli dovuti alla presenza di tumori cerebrali, si riducono in seguito alla somministrazione di glicocorticoidi per via sistemica, ma non è ancora chiaro quale sia il meccanismo mediante il quale queste sostanze tendono a migliorare la funzione della barriera emato-encefalica.

Si parla di *edema citotossico* per indicare il rigonfiamento intracellulare dei neuroni, delle cellule della glia e di quelle endoteliali consecutivo a lesioni. Tale edema si osserva nell'ipossia dovuta ad asfissia o all'ischemia cerebrale generalizzata che segue un arresto cardiaco ed è dovuta al blocco della pompa Na^+-K^+ ATP-dipendente, che determina un accumulo di Na^+ e quindi di acqua nelle cellule. Un'altra causa di edema citotossico è l'intossicazione di acqua consecutiva ad una ipo-osmolarità sistemica acuta dovuta ad eccessiva introduzione di acqua o alla somministrazione, per via endovenosa, di liquidi ipotonici. Anche un'iponatriemia acuta da eccessiva secrezione di ormone antidiuretico o da eccessiva eliminazione renale di sali dovuta a secrezione di ormone atriale natriuretico possono ingenerare rigonfiamento cellulare ed edema cerebrale. In questi casi l'acqua si sposta dagli spazi extracellulari per entrare nelle cellule. Nell'encefalite, in seguito a traumi od a un ictus, l'edema citotossico può accompagnarsi ad un edema vasogenico.

L'idrocefalo è dovuto ad un aumento di volume dei ventricoli cerebrali

L'idrocefalo ha tre cause possibili: ipersecrezione di LCS, alterato riassorbimento di LCS o ostruzione delle vie di flusso del LCS.

L'ipersecrezione del LCS è una forma rara ma si ritiene possa manifestarsi in alcune forme di tumori funzionanti dei plessi corioidei (*papillomi*), in quanto l'estirpazione del tumore fa regredire i sintomi dell'idrocefalo. Questi tumori si accompagnano ad emorragie subaracnoidee e ad un elevato contenuto di proteine nel LCS ovvero a condizioni che sono in grado di alterare il riassorbimento del LCS.

L'alterazione del riassorbimento del LCS può dipendere anche da qualsiasi condizione capace di aumentare la pressione intracranica, come una trombosi delle vene o dei seni venosi cerebrali. Una causa frequente di *idrocefalo comunicante* (dilatazione di tutto il sistema ventricolare in assenza di fatti ostruttivi del flusso dell'LCS) è l'alterazione del riassorbimento dell'LCS a livello dei villi aracnoidei che consegue ad emorragie subaracnoidee, a traumi o a meningite batterica.

Si ritiene che un alterato riassorbimento di LCS possa anche essere la causa dell'*idrocefalo con pressione normale*, che è caratterizzato da demenza, incontinenza urinaria e da un disturbo del cammino che va sotto il nome di atassia. Con i metodi di visualizzazione cerebrale si osserva, in questi casi, un idrocefalo comunicante e la puntura lombare generalmente mette in luce una pressione endocranica normale. Tuttavia, un controllo continuo della pressione intracranica evidenzia generalmente aumenti episodici della pressione endocranica e ciò fa pensare che questa condizione patologica possa esser dovuta ad un'ipertensione intracranica intermittente.

In questi pazienti la cisternografia mette in evidenza alterazioni del flusso dell'LCS. Nei soggetti normali l'albumina marcata con tecnezio iniettata nello spazio subaracnoideo lombare può venir messa in evidenza da un rivelatore di raggi gamma fin nelle convessità corticali dove sono localizzate le granulazioni aracnoidee; il tracciante, tuttavia, non penetra nei ventricoli. Nei pazienti di idrocefalo con pressione normale, al contrario, l'isotopo tracciante raggiunge le convessità corticali con grande ritardo e può rifluire nei ventricoli. Se vengono identificate precocemente, queste forme di idrocefalo con pressione normale possono venir trattate chirurgicamente deviando il LCS mediante un catetere ventricolo-peritoneale.

Un'ostruzione delle vie di deflusso del LCS può conseguire a forme tumorali, a malformazioni congenite o a ferite. Un punto particolarmente vulnerabile in tutte queste condizioni è rappresentato dall'acquedotto di Silvio. Una stenosi dell'acquedotto può dipendere da una malformazione congenita o da gliosi dovuta ad un'infezione intrauterina o ad emorragia. Più tardi, nel corso della vita, l'acquedotto può venir occluso da un tumore. Le uscite del quarto ventricolo possono risultare ostruite dall'atresia congenita dei forami di Luschka e Magendie, che può metter capo alla dilatazione di tutti e quattro i ventricoli (*sindrome di Dandy-Walker*). Nelle prime fasi della vita la volta cranica si allarga di conserva con i ventricoli; dopo la fusione delle suture il volume cranico diviene fisso e l'idrocefalo si sviluppa a detrimento del volume cerebrale.

John Laterra
Gary W. Goldstein

LETTURE SCELTE

Bradbury MWB (ed). 1992. *Physiology and Pharmacology of the Blood-Brain Barrier.* New York: Springer.

Del-Bigio MR. 1993. Neuropathological changes caused by hydrocephalus. Acta Neuropathol (Berlin) 85:573–585.

Doczi T. 1993. Volume regulation of the brain tissue—a survey. Acta Neurochir (Wien) 121:1–9.

Doyle DJ, Mark PW. 1992. Analysis of intracranial pressure. J Clin Monit 8:81–90.

Fishman RA. 1975. Brain edema. N Engl J Med 293:706–711.

Fishman RA. 1992. *Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System.* Philadelphia, PA: Saunders.

Goldstein GW, Betz AL. 1986. The blood-brain barrier. Sci Am 255(3):74–83.

Greer M. 1988. Carrier drugs: presidential address, American Academy of Neurology, 1987. Neurology 38:628–632.

Kalaria RN, Gravina SA, Schmidley JW, Perry G, Harik SI. 1988. The glucose transporter of the human brain and blood-brain barrier. Ann Neurol 24:757–764.

Katzman R, Pappius HM. 1973. *Brain Electrolytes and Fluid Metabolism.* Baltimore, MD: Williams & Wilkins.

Keep RF, Xiang J, Betz AL. 1993. Potassium transport at the blood-brain and blood-CSF barriers. Adv Exp Med Biol 331:43–54.

Laterra J, Stewart PA, Goldstein GW. 1991. Development of the blood-brain barrier. In: RA Polin, WW Fox (eds). *Neonatal and Fetal Medicine—Physiology and Pathophysiology,* pp. 1525–1531. Philadelphia, PA: Saunders.

Lyons MK, Meyer FB. 1990. Cerebrospinal fluid physiology and the management of increased intracranial pressure. Mayo Clin Proc 65:684–707.

Mooradian AD, Morin AM, Cipp LJ, Haspel HC. 1991. Glucose transport is reduced in the blood-brain barrier of aged rats. Brain Res 551:145–149.

Nilsson C, Lindvall-Axelsson M, Owman C. 1992. Neuroendocrine regulatory mechanisms in the choroid plexus—cerebrospinal fluid system. Brain Res Rev 17:109–138.

Pardridge W (ed). 1993. *The Blood-Brain Barrier: Cellular & Molecular Biology.* New York: Raven.

Rapoport SI. 1976. *Blood-Brain Barrier in Physiology and Medicine.* New York: Raven.

Ropper AH, Kennedy SF (eds). 1988. *Neurological and Neurosurgical Intensive Care.* Rockville, MD: Aspen.

Segal MB. 1993. Extracellular and cerebrospinal fluids. J Inherit Metab Dis 16:617–638.

BIBLIOGRAFIA

Betz AL, Goldstein GW. 1986. Specialized properties and solute transport in brain capillaries. Annu Rev Physiol 48:241–250.

Borgesen SE, Gjetrris F. 1982. The predictive value of conductance to outflow of CSF in normal pressure hydrocephalus. Brain 105:65–86.

Borgesen SE, Gjetrris F. 1987. Relationships between intracranial pressure, ventricular size, and resistance to CSF outflow. J Neurosurg 67:535–539.

Brightman MW, Reese TS. 1969. Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain. J Cell Biol 40:648–677.

Carpenter MB. 1978. *Human Neuroanatomy,* 7th ed. Baltimore, MD: William & Wilkins.

DeVivo DC, Trifiletti R, Jacobson RI, Harik SI. 1990. Glucose transporter deficiency causing persistent hypoglycorrhachia: a unique cause of infantile seizures and acquired microcephaly. Ann Neurol 29:414–415.

Ehrlich P. 1885. *Das Sauerstoff-Bedörfnis des Organismus. Eine Farbenanalytische Studie.* Berlin: Hirschwold, cited by Friedemann 1942.

Friedemann U. 1942. Blood-brain barrier. Physiol Rev 22:125–145.

Goldman E. 1909. Die äussere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der "vitalen Färbung." Beitr Klin Chirurg 64:192–265.

Guerin C, Laterra J, Hruban R, Brem H, Drewes LR, Goldstein GW. 1990. The glucose transporter and blood-brain barrier of human brain tumors. Ann Neurol 28:758–765.

Guerin C, Laterra J, Drewes L, Brem H, Goldstein GW. 1992. Vascular expression of glucose transporter in experimental brain neoplasms. Am J Pathol 140:114–125.

Hansen AJ, Lund-Andersen H, Crone C. 1977. K^+-permeability of the blood-brain barrier, investigated by aid of a K^+-sensitive microelectrode. Acta Physiol Scand 101:438–445.

Jennett B, Teasdale G. 1981. *Management of Head Injuries.* Philadelphia, PA: Davis.

Lal B, Indurti RR, Couraud P-O, Goldstein GW, Laterra J. 1994. Endothelial cell implantation and survival within experimental gliomas. Proc Natl Acad Sci U S A 21:9695–9699.

Reese TS, Karnovsky MJ. 1967. Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. J Cell Biol 34:207–217.

Resnick L, Berger JR, Shapshak P, Tourtellotte WW. 1988. Early penetration of the blood-brain barrier by HIV. Neurology 38:9–14.

Rubin LL, Hall DE, Porter S, Barbu K, Cannon C, Horner HC, Janatpour M, Liaw CW, Manning K, Morales J, Tanner LI, Toamselli KJ, Bard F. 1991. A cell culture model of the blood-brain barrier. J Cell Biol 115:1725–1735.

Schinkel AH, Smit JJM, Vantellingen O, Beijnen JH, Wagenaar E, Vandeemter L, Mol CAAM, Vandervalk MA, Robanusmaandag EC, Teriele HPJ, Berns AJM, Borst P. 1994. Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. Cell 77:491–502.

Shivers RR, Betz AL, Goldstein GW. 1984. Isolated rat brain capillaries possess intact, structurally complex, interendothelial tight junctions; freeze-fracture verification of tight junction integrity. Brain Res 324:313–322.

Spector R, Johanson CE. 1989. The mammalian choroid plexus. Sci Am 261(5):68–74.

Stewart PA, Wiley MJ. 1981. Developing nervous tissue induces formation of blood-brain barrier characteristics in invading endothelial cells: a study using quail-chick transplantation chimeras. Dev Biol 84:183–192.

Svengaard N, Bjorklund A, Hardebo JE, Stenevi U. 1975. Axonal degeneration associated with a defective blood-brain barrier in cerebral implants. Nature 255:334–336.

Wahl M, Unterberg A, Baerthmann A, Schilling L. 1988. Mediators of blood-brain barrier dysfunction and formation of vasogenic brain edema. J Cereb Blood Flow Metab 8:621–634.

Wolburg H, Neuhaus J, Kniesel U, Kraub B, Schmid E-M, Ocalan M, Farrell C, Risau W. 1994. Modulation of tight junction structure in blood-brain barrier endothelial cells: Effects of tissue culture, second messengers, and cocultured astrocytes. J Cell Sci 107:1347–1357.

C La circolazione cerebrale

- **L'irrorazione ematica cerebrale può venir suddivisa in diversi territori arteriosi**
- **I vasi cerebrali danno risposte fisiologiche particolari**
- **L'apoplessia cerebrale è causata da alterazioni patologiche dei vasi sanguigni**
- **Le sindromi vascolari possono essere dovute ad occlusione, ad ipoperfusione o ad emorragia**
  - Infarto nel territorio dell'arteria cerebrale media
  - Infarto nel territorio dell'arteria cerebrale anteriore
  - Infarto nel territorio dell'arteria cerebrale posteriore
  - Occlusione dell'arteria coroidea anteriore e delle arterie perforanti
  - Occlusione dell'arteria carotide
  - Il tronco dell'encefalo ed il cervelletto sono irrorati da rami delle arterie vertebrale e basilare
  - Gli infarti che interessano prevalentemente strutture mediali e laterali del tronco dell'encefalo producono sindromi caratteristiche
  - Le lesioni bilaterali del tronco dell'encefalo hanno effetti devastanti
  - Alcuni infarti interessano solo il cervelletto
  - Alcuni infarti interessano il midollo spinale
  - L'ipoperfusione diffusa può provocare ischemia o infarto
  - La demenza può essere provocata da malattie cerebrovascolari
  - La rottura di microaneurismi provoca emorragie intraparenchimali
  - La rottura di aneurismi sacculari provoca emorragie subaracnoidee
- **L'apoplessia cerebrale altera le condizioni fisiologiche del sistema vascolare cerebrale**

Il sistema nervoso centrale è estremamente sensibile alle alterazioni dell'apporto ematico. Condizioni di anossia e di ischemia della durata di appena pochi secondi provocano l'insorgenza di manifestazioni neurologiche e se durano alcuni minuti causano lesioni cerebrali irreversibili.

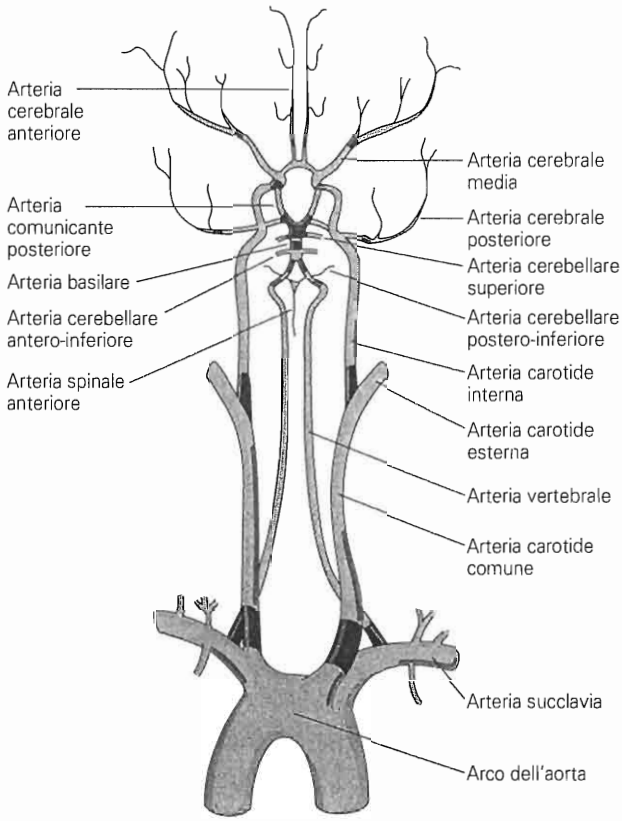
Il flusso ematico attraverso il sistema nervoso centrale deve apportare, in quantità sufficienti, ossigeno, glucoso ed altre sostanze nutritive e deve rimuovere anidride carbonica, acido lattico ed altri prodotti catabolici. I vasi cerebrali possiedono caratteristiche anatomiche e fisiologiche particolari che assicurano un'efficace protezione del cervello dalle variazioni dei parametri circolatori. Quando questi meccanismi protettivi perdono di efficacia, si determinano condizioni che causano l'apoplessia cerebrale. In senso lato, il termine *apoplessia cerebrale*, o *accidente vascolare*, viene usato per designare i sintomi e i segni neurologici, in genere focali ed acuti, provocati da processi patologici che interessano i vasi sanguigni.

L'irrorazione ematica cerebrale può venir suddivisa in diversi territori arteriosi

Ogni emisfero cerebrale viene irrorato da un'*arteria carotide interna*, che si origina dall'arteria carotide comune al di sotto dell'angolo mandibolare, penetra nel cranio attraverso il forame carotideo, attraversa il seno cavernoso (dando origine, a questo livello, all'arteria *oftalmica*), passa attraverso la dura e si divide nelle arterie cerebrali anteriore e media (Figura C.1).

I grandi rami superficiali dell'*arteria cerebrale anteriore* irrorano la corteccia e la sostanza bianca del lobo frontale inferiore, la superficie mediale dei lobi frontale e parietale e la parte anteriore del corpo calloso. I rami perforanti, compresa la cosiddetta *arteria ricorrente di Heubner*, sono più piccoli ed irrorano regioni telencefaliche e diencefaliche profonde, quali le strutture limbiche, la testa del nucleo caudato e il braccio anteriore della capsula interna.

I grandi rami superficiali dell'*arteria cerebrale media* irrorano la maggior parte della corteccia e della sostanza bianca della convessità degli emisferi, quali i lobi frontale, parietale, temporale e occipitale e l'insula. I rami perforanti (*arterie lenticolo-striate*) sono più piccoli ed irrorano le regioni più profonde della sostanza bianca e strutture diencefaliche, quali il braccio posteriore della capsula interna, il putamen, il segmento esterno del globus pallidus e il corpo del nucleo caudato. L'arteria carotide



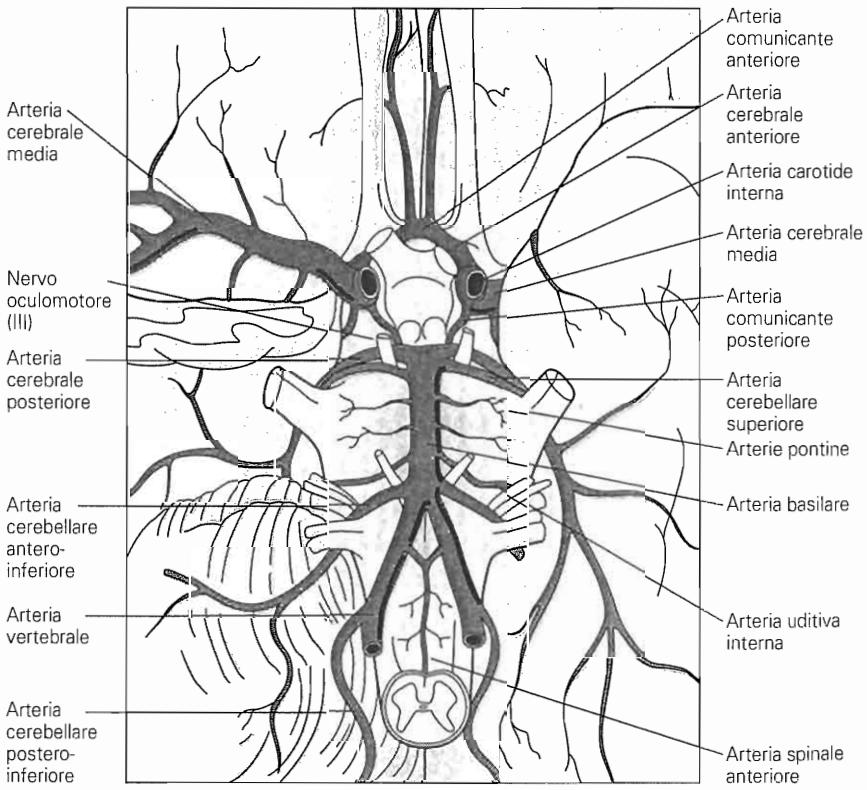


Figura C.1 I vasi sanguigni cerebrali. Il circolo di Willis è formato dai tronchi prossimali delle arterie cerebrali posteriori, dalle arterie comunicanti posteriori, dalle arterie carotidi interne appena prima della loro biforcazione, dai tronchi prossimali delle arterie cerebrali anteriori e dall'arteria comunicante anteriore. Le aree in nero indicano le sedi abituali dei processi aterosclerotici e delle occlusioni vasali.

interna, dopo la sua emergenza dal seno cavernoso, dà origine all'*arteria coroidea anteriore*, che irrora la parte anteriore dell'ippocampo e, a livello più caudale, il braccio posteriore della capsula interna.

L'arteria vertebrale destra e sinistra si originano dalla corrispondente arteria succlavia e penetrano nel cranio attraverso il forame magno. Ciascuna di queste arterie dà origine all'*arteria spinale anteriore* e all'*arteria cerebellare postero-inferiore*. Dalla convergenza delle due arterie vertebrali, a livello della giunzione tra ponte e bulbo, si forma l'*arteria basilare*, che a livello del ponte dà origine all'*arteria cerebellare antero-inferiore* e all'*arteria uditiva interna* e a livello del mesencefalo all'*arteria cerebellare superiore*. L'arteria basilare si suddivide quindi nelle due *arterie cerebrali posteriori*, che irrorano la parte inferiore del lobo temporale, la parte mediale del lobo occipitale e la parte

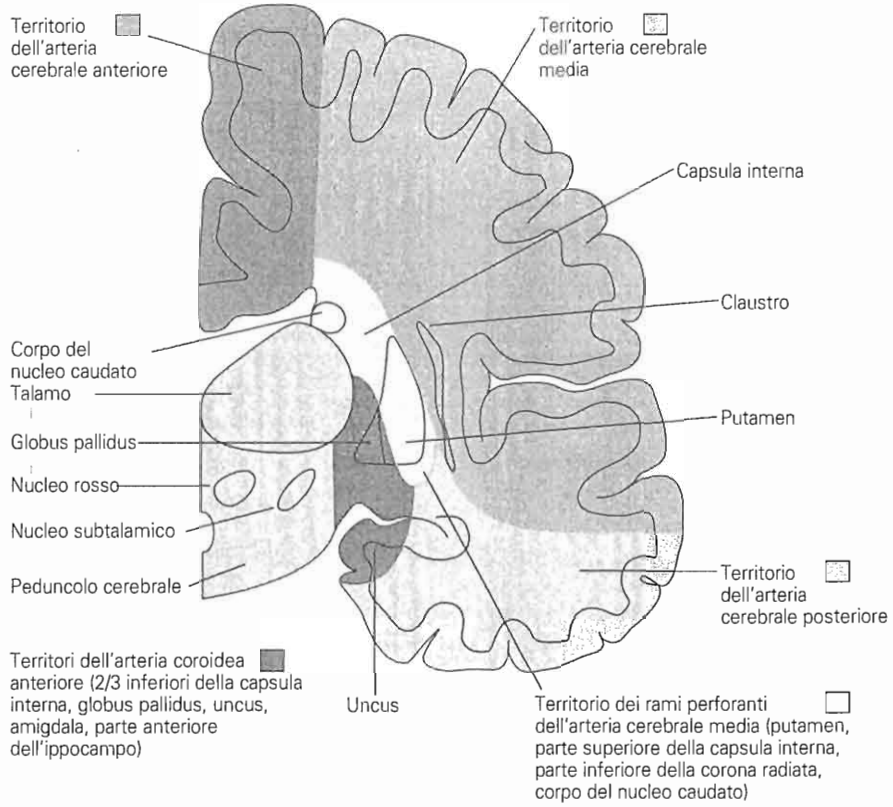


Figura C.2 Territori arteriosi cerebrali.

posteriore del corpo calloso. I rami perforanti più piccoli di questi vasi (*arterie talamo-perforante* e *talamo-genicolata*) irrorano strutture diencefaliche, come i nuclei talamici e subtalamici, e una parte del mesencefalo.

Questi rami arteriosi sono riportati schematicamente nella Figura C.2. Esempi di infarti nei territori delle arterie cerebrali anteriore, media e posteriore sono riportati nelle Figure C.3, C.4 e C.5.

Le interconnessioni fra i vasi sanguigni (*anastomosi*) proteggono il sistema nervoso centrale in caso di blocco parziale dell'irrorazione vascolare cerebrale (Figura C.6). A livello del *circolo di Willis* le due arterie cerebrali anteriori sono interconnesse dall'arteria comunicante anteriore e le arterie cerebrali posteriori sono connesse alle arterie carotidi interne attraverso le arterie comunicanti posteriori. Il circolo di Willis assicura un'irrorazione ematica supplementare. L'incompletezza congenita del circolo di Willis, che è un'evenienza abbastanza comune, è significativamente più frequente fra i pazienti che hanno sofferto di episodi apoplettici. Altre importanti anastomosi esistono fra l'arteria oftalmica e alcuni rami dell'arteria carotide esterna, attraverso l'orbita, e, a livello della superficie cerebrale, fra rami delle arterie cerebrali media, anteriore e posteriore (*zone di confine in comune o spartiacque in comune*). I piccoli vasi penetranti che si originano dal circolo di Willis e dai tronchi prossimali delle arterie principali non hanno la tendenza a stabilire anastomosi. Le regioni cerebrali profonde irrorate da questi vasi vengono perciò dette *zone terminali*.

I vasi cerebrali danno risposte fisiologiche particolari

Sebbene il sistema nervoso centrale dell'Uomo abbia un peso pari al 2% del peso corporeo totale, esso riceve circa il 15% della gittata cardiaca totale ed ha un consumo di ossigeno pari al 20% del consumo totale. Questi valori documentano l'elevato metabolismo e il notevole consumo di ossigeno del sistema nervoso centrale. Il flusso ematico cerebrale totale è di circa 750-1000 ml/min; circa 350 ml fluiscono attraverso ciascuna arteria carotide interna e circa 100-200 ml fluiscono attraverso il sistema vertebro-basilare. Il flusso, per unità di massa, della sostanza grigia è circa quattro volte più elevato di quello della sostanza bianca.

I vasi cerebrali sono in grado di modificare il loro diametro e rispondono in modo particolare alle variazioni delle condizioni fisiologiche del circolo. Esistono due tipi principali di autoregolazione. Le arteriole cerebrali si costringono quando la pressione arteriosa sistemica aumenta e si dilatano quando diminuisce. Ne deriva che i soggetti normali hanno un flusso ematico cerebrale costante per pressioni arteriose medie di circa 60-150 mm Hg. Per valori pressori superiori o inferiori il flusso cerebrale aumenta o diminuisce in modo lineare con le variazioni pressorie.

Il secondo tipo di autoregolazione è mediato dai gas e dal pH del sangue e del tessuto nervoso. Quando la CO_2 del sangue arterioso aumenta, le arteriole cerebrali si dila-

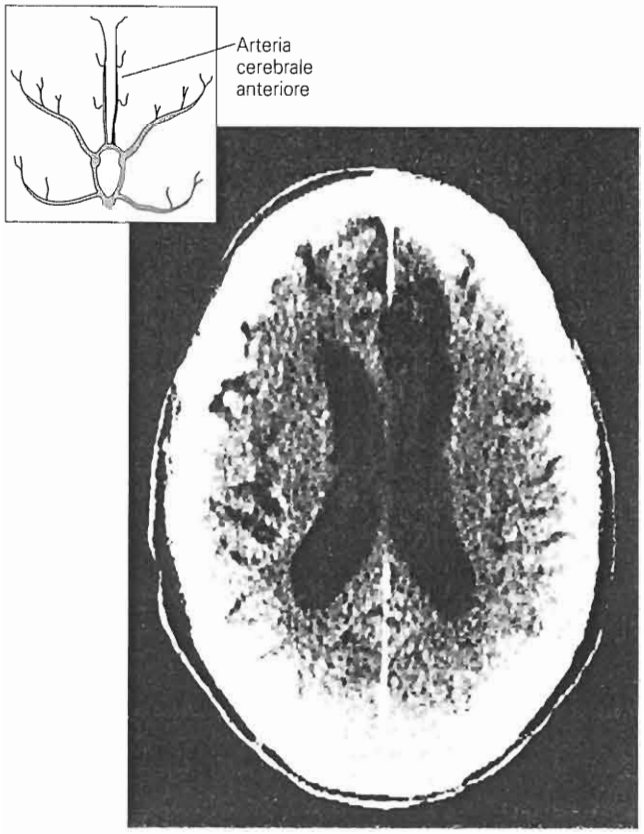


Figura C.3 Scansione mediante TC che documenta la presenza di un infarto (area in nero) nel territorio dell'arteria cerebrale anteriore. (Per concessione del Dott. Allan J. Schwartz.)

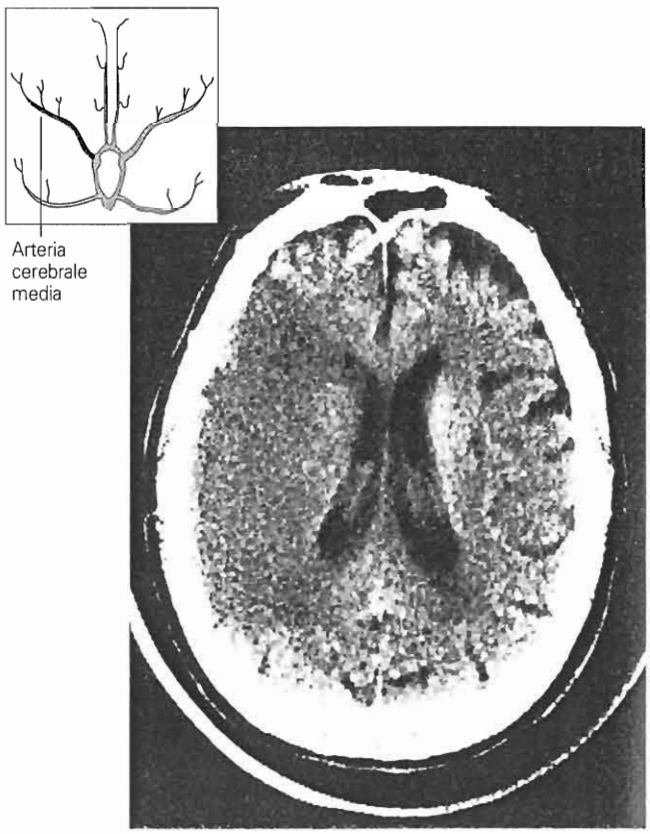


Figura C.4 Scansione mediante TC che documenta la presenza di un infarto (area in nero) nel territorio dell'arteria cerebrale media. (Per concessione del Dott. Allan J. Schwartz.)

tano e il flusso ematico cerebrale aumenta; in caso di ipocapnia si ha vasocostrizione e riduzione del flusso ematico cerebrale. La sensibilità all'anidride carbonica è molto elevata: l'inalazione di CO_2 al 5% provoca un aumento del 50% del flusso ematico; una concentrazione di CO_2 del 7% lo raddoppia. Le variazioni della concentrazione ematica di O_2 provocano risposte opposte ma meno pronunciate. Respirando O_2 al 100% si ha una diminuzione del flusso ematico di circa il 13%; una concentrazione di O_2 al 10% aumenta il flusso del 35%. Il meccanismo che sta alla base di queste risposte non è stato ancora chiarito con certezza. L'influenza della CO_2 è probabilmente mediata da variazioni del pH extracellulare. Le concentrazioni locali di K^+ e di adenosina, che negli animali provocano vasodilatazione, possono avere una certa importanza.

Qualunque sia il meccanismo, queste risposte proteggono il sistema nervoso centrale, aumentando l'apporto di ossigeno e lo smaltimento dei metaboliti acidi in caso di ipossia, ischemia e lesioni tessutali. Esse fanno anche sì che si possano instaurare variazioni istantanee del flusso ematico cerebrale regionale per soddisfare rapidamente l'esigenza di una maggiore disponibilità metabolica di ossigeno e di glucoso che si manifesta in caso di aumento fisiologico dell'attività cerebrale. Per esempio, l'osservazione di una scena complessa determina un aumento del consumo di ossigeno e di glucoso a livello della corteccia visiva dei lobi occipitali. L'aumento della concentrazione di CO_2 e la diminuzione del pH che ne conseguono a livello di quest'area provocano un immediato aumento del flusso ematico locale.

L'apoplessia cerebrale è causata da alterazioni patologiche dei vasi sanguigni

Le alterazioni patologiche dei vasi sanguigni sono fra le cause più frequenti di disturbi neurologici gravi; esse costituiscono, per frequenza, la terza causa di morte fra la popolazione adulta negli Stati Uniti e probabilmente sono al primo posto fra le cause di invalidità funzionale cronica. Negli Stati Uniti oggi circa due milioni di individui presentano deficit neurologici dovuti agli esiti di processi patologici cerebrovascolari. Molti di essi hanno un'età compresa fra i 25 e i 64 anni.

L'apoplessia cerebrale può essere di natura *occlusiva* (dovuta a chiusura di un vaso sanguigno) o di natura *emorragica* (dovuta a fuoruscita di sangue da un vaso). L'insufficienza dell'irrorazione sanguigna viene detta *ischemia*. Se è temporanea, la sintomatologia può regredire senza che residui alcun segno patologico di danno tessutale. Il termine ischemia non è sinonimo di *anossia*, in quanto una riduzione dell'irrorazione sanguigna priva il tessuto non solo di ossigeno, ma anche di glucoso. Inoltre, essa impedisce anche lo smaltimento di metaboliti potenzialmente tossici, come l'acido lattico. Quando l'ischemia è sufficientemente grave e prolungata, i neuroni

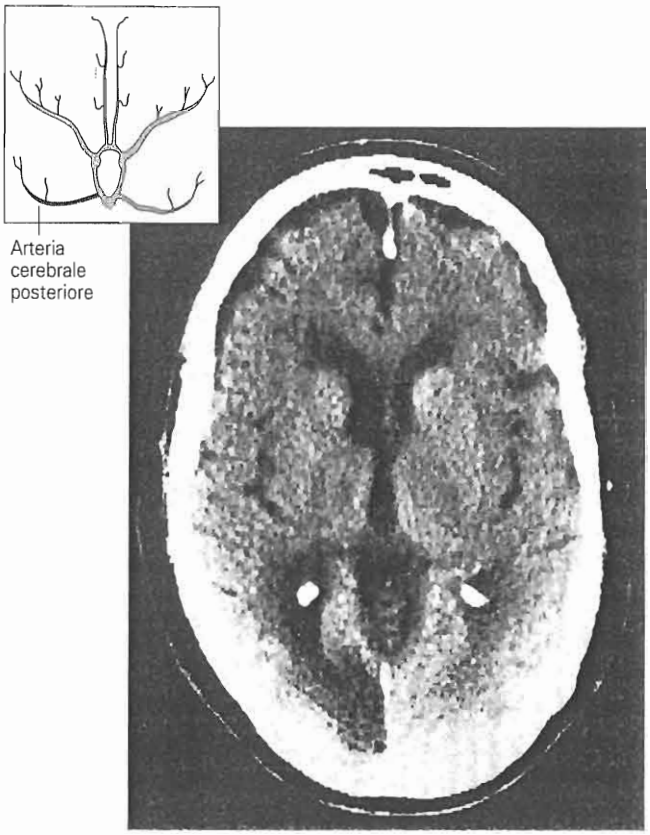


Figura C.5 Scansione mediante TC che documenta la presenza di un infarto (area in nero) nel territorio dell'arteria cerebrale posteriore. (Per concessione del Dott. Allan J. Schwartz.)

e gli altri elementi cellulari vanno incontro a morte; questa condizione viene detta *infarto*.

L'emorragia può verificarsi in corrispondenza della superficie cerebrale (*extraparenchimale*), per esempio, a seguito della rottura di aneurismi congeniti del circolo di Willis, che provocano emorragie subaracnoidee. Di converso, l'emorragia può essere *intra-parenchimale*, per esempio per rottura di vasi lesionati da una condizione ipertensiva di lunga durata, e può provocare la formazione di un coagulo sanguigno o *ematoma* all'interno degli emisferi cerebrali, nel tronco dell'encefalo o nel cervelletto. L'emorragia può avere come conseguenze l'ischemia o l'infarto. La massa dell'ematoma intracerebrale può provocare la riduzione dell'irrorazione sanguigna del tessuto cerebrale adiacente. Per ragioni ancora ignote, l'emorragia subaracnoidea può provocare un vasospasmo reattivo dei vasi della superficie cerebrale, che causa un ulteriore danno ischemico cerebrale.

Sebbene la maggior parte delle apoplessie cerebrali di tipo occlusivo siano dovute a processi aterosclerotici e trombotici e la maggior parte delle apoplessie di tipo emorragico siano provocate da ipertensione o da aneurismi, gli accidenti vascolari di entrambi i tipi possono manifestarsi in qualunque età e possono essere determinati da numerose cause, quali malattie cardiache, traumi, infezioni, neoplasie, discrasie ematiche, malformazioni vascolari, processi patologici di natura immunologica e tossine esogene. Le procedure diagnostiche e il trattamento variano a seconda della causa. In questa appendice, tuttavia, esamineremo i principi anatomici e fisiologici che stanno alla base di *tutte* le forme di apoplessia, sia di tipo occlusivo che di tipo emorragico.

Le sindromi vascolari possono essere dovute ad occlusione, ad ipoperfusione o ad emorragia

Infarto nel territorio dell'arteria cerebrale media

L'infarto nel territorio dell'arteria cerebrale media (corteccia e sostanza bianca) è la causa più frequente di sindrome di apoplessia cerebrale e provoca paresi, deficit somatosensitivi, alterazioni del campo visivo (*emianopsia omonima*) e, a seconda dell'emisfero interessato, disturbi del linguaggio o deficit della percezione spaziale. La paresi e i deficit sensitivi interessano più frequentemente la faccia e l'arto superiore che l'arto inferiore a causa della somatotopia della corteccia motrice e di quella somatosensitiva (giri pre- e postcentrale). Le aree di controllo della faccia e dell'arto superiore si trovano a livello della convessità, mentre l'area di controllo dell'arto inferiore è situata sulla superficie mediale dell'emisfero. I deficit motori e sensitivi sono più gravi a carico della mano, in quanto i segmenti più prossimali degli arti e il tronco tendono ad avere una maggiore rappresentazione in entrambi gli emisferi. I muscoli paraspinali, per esempio, raramente vengono colpiti da paresi in caso di lesioni cerebrali unilaterali. Analogamente, i muscoli facciali della parte superiore del capo e i muscoli della faringe e della mandibola sono rappresentati in entrambi gli emisferi e quindi in generale vengono risparmiati. I disturbi motori a carico della lingua possono essere più o meno gravi. Se la paresi è grave (plegia), il tono muscolare risulta inizialmente diminuito, ma aumenta gradualmente nell'arco di alcuni giorni o di alcune settimane e sfocia in una condizione di spasticità con riflessi tendinei iperattivi. Il segno di Babinski, che indica l'esistenza di una lesione del motoneurone superiore (Capitoli 33 e 38), è in genere presente sin dall'inizio. Quando la paresi è lieve o durante il recupero, la goffaggine e la lentezza dei movimenti sono molto più accentuati della riduzione della forza muscolare; questi disturbi motori ricordano la bradicinesia parkinsoniana o anche l'atassia cerebellare.

Nella fase acuta spesso è presente paresi dello sguardo coniugato dal lato contralaterale per interessamento della regione corticale che si trova al davanti della corteccia motrice (campi visivi frontali). La ragione per la quale questa paralisi dello sguardo persiste solo per 1 o 2 giorni, anche quando la sintomatologia rimane grave, non è ancora chiara.

I deficit sensitivi tendono ad interessare maggiormente le modalità discriminativa e propriocettiva che quelle affettive. La sensibilità dolorifica e quella termica possono risultare alterate, ma in genere non vengono perse. Il senso

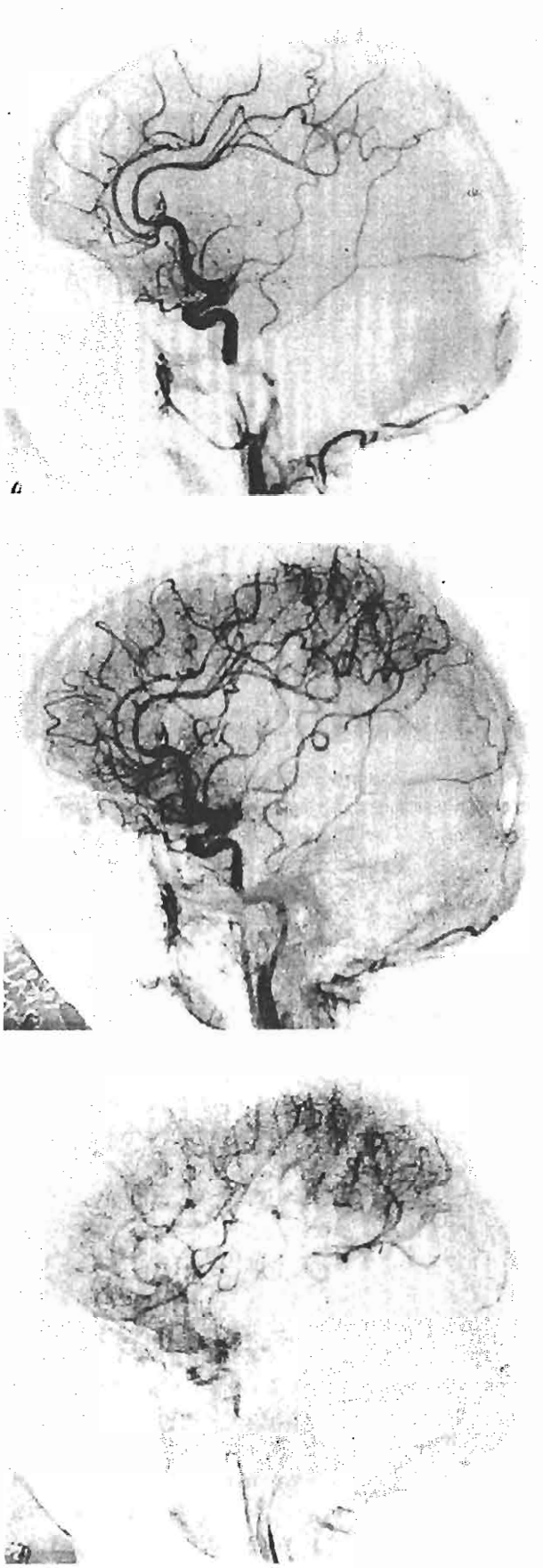


Figura C.6 Gli angiogrammi riportati in questa figura documentano l'importanza delle anastomosi, in quanto esse rendono possibile il flusso retrogrado in caso di occlusione dell'arteria cerebrale media.
A. L'occlusione dell'arteria cerebrale media fa sì che il mezzo di contrasto non raggiunga il territorio da essa irrorato.
B. Il flusso retrogrado nel territorio dell'arteria cerebrale media inizia dai rami anastomotici distali dell'arteria cerebrale anteriore.
C. Il flusso retrogrado nel territorio dell'arteria cerebrale media continua anche quando le quantità di mezzo di contrasto che transitano nel territorio dell'arteria cerebrale anteriore sono limitate. (Per concessione del Dott. Margaret Whelan e del Dott. Saedek Hilal.)

di posizione delle articolazioni può essere invece colpito in modo grave, nel qual caso si ha atassia degli arti; si può avere anche perdita della discriminazione di due punti, *astereognosia* (incapacità di riconoscere un oggetto attraverso la sua esplorazione tattile) o *estinzione* (incapacità a percepire uno stimolo tattile quando un altro stimolo equivalente viene simultaneamente applicato dal lato normale.

L'emianopsia omonima è causata da lesioni della radiazione ottica, il tratto di fibre sito in posizione profonda che connette il corpo genicolato laterale del talamo con la corteccia visiva (*calcarina*). Se viene interessata principalmente la divisione parietale della radiazione, si avrà un deficit visivo del quadrante inferiore, mentre per lesioni del lobo temporale il deficit interesserà il quadrante superiore.

In più del 95% dei destrimani e nella maggior parte dei soggetti mancini l'emisfero dominante per il linguaggio è il sinistro. Nei pazienti in cui è dominante l'emisfero sinistro la distruzione della corteccia opercolare (*perisilviana*) sinistra provoca afasia, che può presentarsi in forme diverse a seconda dell'estensione e della sede della lesione. Le lesioni opercolari frontali tendono a produrre deficit che interessano la capacità di parlare e di scrivere, con relativa conservazione della capacità di comprensione del linguaggio (*afasia di Broca*), mentre l'infarto del giro temporale superiore provoca gravi difficoltà nella comprensione del linguaggio parlato e scritto (*afasia di Wernicke*). Quando la lesione opercolare è estesa, si hanno disturbi di tipo misto (*afasia globale*).

Le lesioni della convessità dell'emisfero sinistro, specialmente quelle in sede parietale, possono provocare anche aprassia motoria, un disturbo nell'esecuzione degli atti motori appresi con l'esperienza non dovuto a paresi o ad incoordinazione motoria, con conservazione della capacità di esecuzione di quegli stessi atti quando viene modificato il contesto in cui essi vengono eseguiti (v. Capitoli 19 e 59). Per esempio, il paziente non è in grado di eseguire l'atto di accendere un fiammifero imitando un altro soggetto, ma è capace di compiere correttamente questo stesso atto, in modo spontaneo, se gli viene dato da accendere un fiammifero.

Gli infarti della convessità dell'emisfero destro, specialmente quelli in sede parietale, tendono a provocare deficit delle percezioni spaziali. I disturbi possono riguardare la capacità di copiare semplici disegni o diagrammi (*aprassia costruttiva*), di interpretare una mappa o di ritrovare in essa una via (*agnosia topografica*) o di indossare correttamente un capo di vestiario (*aprassia dell'abbigliamento*). Può risultare particolarmente compromessa la consapevolezza dello spazio extrapersonale contralaterale o dell'emisoma contralaterale alla lesione

(*emi-inattenzione* o *emi-negligenza*). I pazienti possono rifiutarsi di riconoscere l'esistenza della loro emiplegia (*nosoagnosia*), del loro braccio sinistro (*somatoagnosia*) o di un qualunque oggetto posto a sinistra della linea mediana del corpo. Questi fenomeni si manifestano indipendentemente dall'eventuale presenza di difetti del campo visivo e in pazienti che per il resto non presentano nessun deficit di tipo mentale (v. Capitolo 20).

Forme particolari di disfunzione del linguaggio o della percezione spaziale tendono a manifestarsi a seguito dell'occlusione non tanto della parte prossimale dell'arteria cerebrale media, quanto di uno dei suoi numerosi rami piali principali. In tali casi gli altri sintomi (per es., paresi o difetti del campo visivo) possono essere assenti. Analogamente, l'occlusione del ramo rolandico dell'arteria cerebrale media può determinare l'insorgenza di deficit motori e sensitivi a carico della faccia e dell'arto superiore, senza che si manifestino disturbi della visione, del linguaggio o della percezione spaziale.

Infarto nel territorio dell'arteria cerebrale anteriore

Gli infarti che interessano il territorio dell'arteria cerebrale anteriore provocano paresi e deficit sensitivi qualitativamente simili a quelli che si osservano per lesioni della convessità, ma che interessano principalmente le regioni distali dell'arto inferiore contralaterale. Può essere presente anche incontinenza urinaria, ma non è certo se sia dovuta a lesione del lobulo paracentrale (cortecce motrice e somatosensitiva della superficie mediale dell'emisfero) o di una regione più anteriore implicata nell'inibizione dello svuotamento della vescica. Le lesioni della corteccia motrice supplementare possono provocare disturbi del linguaggio, che alcuni considerano di natura afasica ed altri come un tipo particolare di inerzia motoria. L'interessamento della parte anteriore del corpo calloso può provocare aprassia a carico del braccio sinistro (*aprassia simpatica*), che viene attribuita all'interruzione delle connessioni dell'emisfero sinistro (che è dominante per il linguaggio) con la corteccia motrice di destra.

L'infarto bilaterale nel territorio dell'arteria cerebrale anteriore (che si verifica, per esempio, quando entrambe le arterie prendono origine in modo anomalo da un singolo tronco arterioso) può provocare un grave disturbo comportamentale, denominato *abulia*, caratterizzato da apatia profonda, inerzia motoria e mutismo, che viene attribuito a distruzione, in misura diversa a seconda dei casi, dei lobi frontali inferiori (corteccia orbito-frontale), di strutture limbiche più profonde, delle cortecce motrici supplementari e dei giri del cingolo.

Infarto nel territorio dell'arteria cerebrale posteriore

Gli infarti che interessano il territorio dell'arteria cerebrale posteriore provocano emianopsia contralaterale omonima per distruzione della corteccia calcarina. La visione maculare (centrale) tende ad essere risparmiata in quanto il polo occipitale, a livello del quale è rappresentata la visione maculare, riceve la propria irrorazione sanguigna dall'arteria cerebrale media. Se la lesione è a destra ed è interessata anche la parte posteriore del corpo calloso, vi può essere incapacità di leggere (*alessia*) senza afasia e agrafia. L'alessia viene attribuita all'interruzione delle connessioni della corteccia occipitale destra, che continua a ricevere informazioni visive, con l'emisfero sinistro, che è dominante per il linguaggio. Se l'infarto è bilaterale (per es., per trombosi della zona di origine delle due arterie cerebrali posteriori dall'arteria basilare), può insorgere cecità corticale accompagnata dall'incapacità del paziente di riconoscere il proprio disturbo visivo (*sindrome di Anton*) o possono manifestarsi disturbi della memoria per lesione bilaterale dei lobi temporali infero-mediali.

Se l'occlusione dell'arteria cerebrale posteriore è prossimale, la lesione può colpire, o interessare particolarmente, le seguenti strutture: il talamo, provocando deficit sensitivi a carico dell'emisoma contralaterale e, a volte, dolore spontaneo e disestesia (*sindrome del dolore talamico*); il nucleo subtalamico, provocando l'insorgenza di una forma grave di corea prossimale dal lato contralaterale (*emiballismo*); o perfino il mesencefalo, nel qual caso si hanno paralisi dell'oculomotore ipsilaterale ed emiparesi o atassia contralaterali per interessamento del tratto corticospinale o del peduncolo cerebellare superiore (tratto dentato-talamico) dopo la sua decussazione.

Occlusione dell'arteria coroidea anteriore e delle arterie perforanti

L'occlusione dell'arteria coroidea anteriore può provocare emiplegia e deficit sensitivi contralaterali per interessamento del braccio posteriore della capsula interna e emianopsia omonima per lesione del corpo genicolato laterale del talamo.

Com'è stato precedentemente ricordato in questo capitolo, la parte più profonda della sostanza bianca e il diencefalo vengono irrorati da piccole arterie perforanti, denominate indifferentemente *lenticolo-striate*, *talamo-genicolate* o *talamo-perforanti*, che derivano dal circolo di Willis o dai tronchi prossimali delle arterie cerebrali media, anteriore e posteriore. Queste arterie terminali sono prive di anastomosi e, pertanto, l'occlusione di singoli vasi di questo tipo, che in genere si accompagna a lesioni delle pareti vasali dovute ad ipertensione, provoca piccoli (con un diametro inferiore a 1,5 cm) infarti (*lacune*), che, se sono localizzati in sedi particolari, determinano l'insorgenza di sindromi caratteristiche. Per esempio, le lacune che interessano l'area del tratto piramidale a livello della capsula interna provocano *emiparesi pura*, con paresi di egual gravità a carico degli arti superiore ed inferiore, ma con deficit sensitivi assenti o di modesta entità e senza difetti del campo visivo, afasia o alterazioni della

percezione spaziale. Le lacune che colpiscono il nucleo ventrale posteriore del talamo provocano deficit sensitivi puri a carico di un emisoma, con interessamento delle modalità dolorifica, termica, propriocettiva e discriminativa e con modesti deficit motori, visivi, del linguaggio e della percezione spaziale. La maggior parte delle lacune colpiscono aree funzionalmente ridondanti (per es., la corona radiata nella sua parte non piramidale) e sono quindi asintomatiche. Se sono bilaterali e numerose, tuttavia, possono provocare una sindrome caratteristica (*état lacunaire*), che si manifesta con demenza ad andamento progressivo, andatura strascicata e paralisi pseudobulbare (disartria e disfagia di tipo spastico, con paralisi della lingua e della faringe e riflessi palatali e faringei iperattivi; a questi sintomi si associa labilità emotiva, con crisi improvvise di pianto o di riso che esplodono per cause emotive inadeguate).

Gli infarti che interessano solamente le strutture irrorate dall'arteria ricorrente di Heubner o da altri rami perforanti profondi dell'arteria cerebrale anteriore (la parte anteriore del nucleo caudato o, meno frequentemente, la parte anteriore del putamen ed il braccio anteriore della capsula interna) provocano la comparsa di diverse combinazioni di rallentamento psicomotorio, disartria, agitazione, negligenza contralaterale e, quando viene colpito l'emisfero sinistro, disturbi del linguaggio.

Occlusione dell'arteria carotide

L'arteria carotide interna viene colpita da processi trombotici di origine aterosclerotica più spesso dei vasi intracranici. Quindi, l'infarto può interessare, specialmente nei soggetti con circolo di Willis incompleto, sia il territorio dell'arteria cerebrale media che quello dell'arteria cerebrale anteriore e provoca paresi e deficit sensitivi, di egual gravità, a carico dell'arto superiore e di quello inferiore. Di converso, l'infarto può interessare solo il territorio distale irrorato in comune da questi vasi (zone di confine di questi vasi) e provoca paresi solo a carico del braccio e della gamba per distruzione della corteccia motrice a livello della parte superiore della convessità cerebrale. Un'altra causa che provoca paresi e deficit sensitivi a carico dell'arto inferiore, associati ad una sindrome da lesione della convessità dell'emisfero, è l'occlusione dell'arteria cerebrale media a livello del suo tronco prossimale; pertanto, oltre alla corteccia della convessità dell'emisfero, risultano colpite la capsula interna ed altre strutture diencefaliche irrorate dai rami lenticolo-striati dell'arteria cerebrale media.

Il tronco dell'encefalo ed il cervelletto sono irrorati da rami delle arterie vertebrale e basilare

I rami delle arterie vertebrale e basilare possono essere distinti in tre gruppi: (1) rami paramediani, che comprendono anche l'arteria spinale anteriore, che irrorano strutture disposte in corrispondenza della linea mediana; (2) rami circumferenziali brevi, che irrorano strutture più laterali, quali i peduncoli cerebellari inferiore, medio e superiore; e (3) arterie circumferenziali lunghe, e cioè le arterie cerebellari inferiore, anteriore inferiore e superiore, che irrorano anch'esse le strutture laterali del tronco dell'encefalo ed i peduncoli cerebellari, nonché il cervelletto. La maggior parte del mesencefalo è irrorata da rami dell'arteria cerebrale posteriore. I rami interpeduncolari, che sono i rami più mediali disposti fra la biforcazione dell'arteria basilare e le arterie comunicanti posteriori, irrorano strutture paramediane del mesencefalo. Lateralmente a questo gruppo di vasi si trovano i rami talamoperforati, che irrorano il talamo inferiore, mediale ed anteriore ed il nucleo subtalamico. Ancora più lateralmente vi sono i rami talamo-genicolati, che irrorano le strutture laterali e dorsali del mesencefalo e del talamo. In alcuni individui il mesencefalo riceve sangue anche dalle arterie cerebellare superiore, comunicante posteriore e coroidea anteriore. Dopo essere passata attorno al mesencefalo, l'arteria cerebrale posteriore penetra nella fossa cranica media ed irrora i lobi occipitale e temporale inferiore, ma non fornisce sangue al cervelletto.

Le lesioni di particolari strutture del tronco dell'encefalo provocano la comparsa di diverse sindromi (Figura C.7). Tuttavia, ad eccezione della sindrome bulbare di Wallemberg, la maggior parte delle descrizioni originarie di queste sindromi si basavano su pazienti affetti da neoplasie. Gli infarti del tronco dell'encefalo sono più spesso secondari ad occlusione dei tronchi delle arterie vertebrale o basilare stesse piuttosto che dei loro rami mediali e laterali e, di conseguenza, le sindromi ed i sintomi che ne derivano tendono ad essere meno stereotipati di quanto non implichino le descrizioni originarie.

In generale, l'esistenza di una lesione situata nella fossa cranica posteriore viene suggerita dalla presenza di: (1) segni di lesione bilaterale dei tratti lunghi (motori e sensitivi), (2) segni motori e sensitivi crociati (per es., parte sinistra della faccia e braccio destro), (3) segni di lesione cerebellare, (4) stupore o coma (per coinvolgimento del sistema reticolare ascendente attivante), (5) alterazione dei movimenti oculari coniugati o nistagmo e (6) coinvolgimento di nervi cranici, che in genere non vengono interessati negli infarti emisferici unilaterali (per es., sordità unilaterale o paresi faringea). A volte una lesione che interessa solo un'unica struttura di piccole dimensioni può essere localizzata in maniera precisa per la sintomatologia che provoca. Per esempio, l'oftalmoplegia internucleare indica una lesione del fascicolo longitudinale mediale. Altre lesioni provocano l'insorgenza di sintomi più ambigui. Per esempio, un infarto che interessi solo il tratto corticospinale a livello della parte superiore del ponte può provocare una paresi della faccia, del braccio e della gamba indistinguibile da quelle provocate da piccoli infarti della capsula interna.

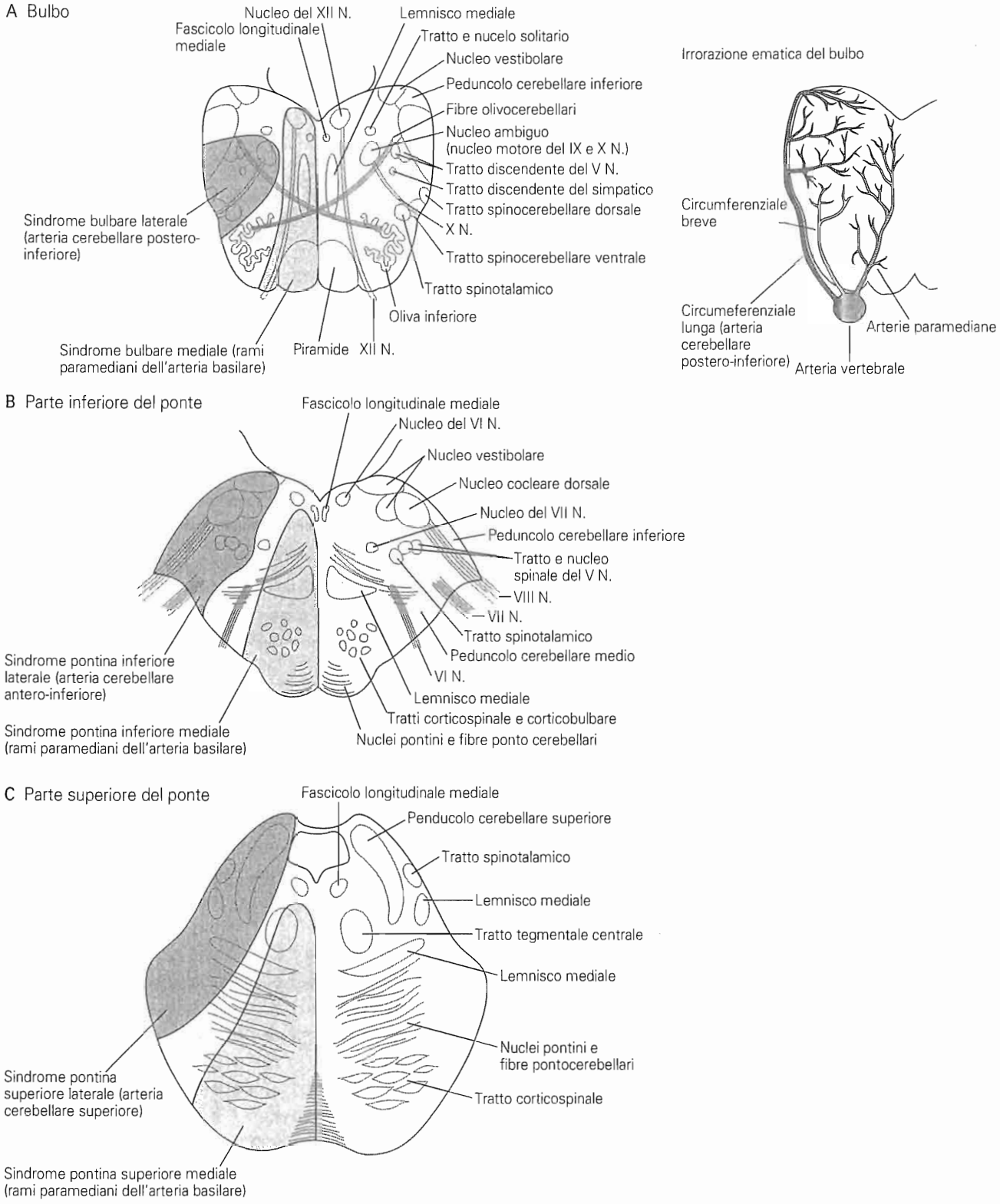


Figura C.7 Strutture interessate nelle sindromi da lesioni vascolari del tronco dell'encefalo (indicate a sinistra di ogni schema anatomico).

Gli infarti che interessano prevalentemente strutture mediali e laterali del tronco dell'encefalo producono sindromi caratteristiche

Gli infarti della parte laterale del bulbo sono prodotti dall'occlusione dell'arteria vertebrale o, meno frequentemente, dell'arteria cerebellare postero-inferiore e si manifestano con i seguenti sintomi e segni: (1) vertigine, nausea, vomito e nistagmo (per l'interessamento dei nuclei vestibolari); (2) atassia del cammino e degli arti ipsilaterali (per l'interessamento del peduncolo cerebellare inferiore o del cervelletto); (3) diminuzione della sensibilità dolorifica e termica (ma non di quella tattile) della parte ipsilaterale della faccia (per l'interessamento del tratto e del nucleo discendente del trigemino) e contralaterale del corpo (per il coinvolgimento del tratto spinotalamico);

Tabella C.1 Segni che indicano il livello delle sindromi vascolari del tronco dell'encefalo

Sindrome	Arteria colpita	Strutture interessate	Manifestazioni
Sindromi mediali			
Bulbare	Rami paramediani	Fibre del XII nervo all'emergenza	Emiparesi ipsilaterale della lingua
Pontina inferiore	Rami paramediani	Centro pontino dello sguardo	Paralisi dello sguardo verso il lato della lesione
		Fibre del VI nervo all'emergenza	Paralisi dell'abduzione ipsilaterale
Pontina superiore	Rami paramediani	Fascicolo longitudinale mediale	Oftalmoplegia internucleare
Sindromi laterali			
Bulbare	Cerebellare postero-inferiore	Fibre del IX o X nervo all'emergenza	Disfagia; raucedine; paralisi delle corde vocali ipsilaterali; perdita del riflesso faringeo ipsilaterale
		Nuclei vestibolari	Vertigini; nistagmo
		Tratto e nucleo discendente del V nervo	Analgesia facciale ipsilaterale
		Nucleo e tratto solitario	Perdita della sensibilità gustativa a livello della parte posteriore della metà ipsilaterale della lingua
Pontina inferiore	Cerebellare antero-inferiore	Fibre del VII nervo all'emergenza	Paralisi facciale ipsilaterale
		Nucleo e tratto solitario	Perdita della sensibilità gustativa a livello della parte anteriore della metà ipsilaterale della lingua
		Nuclei cocleari	Sordità; tinnito
Medio-pontina		Nucleo motore del V nervo	Paresi ipsilaterale della mandibola
		Fibre sensitive del V nervo all'emergenza	Intorpidimento della metà ipsilaterale della faccia

(4) disfagia, raucedine, paresi del palato e delle corde vocali ipsilaterali e diminuzione del riflesso faringeo dal lato ipsilaterale (per l'interessamento del nucleo ambiguo o delle vie efferenti del glossofaringeo e del vago); e (5) sindrome di Horner ipsilaterale (per lesione delle fibre simpatiche discendenti). Per l'interessamento del nucleo solitario si può avere spesso perdita ipsilaterale della sensibilità gustativa e singhiozzo (Tabella C.1).

L'infarto della parte mediale del bulbo provoca emiparesi contralaterale (per l'interessamento del tratto corticospinale), paresi ipsilaterale della lingua con disartria e deviazione della lingua verso il lato paretico (per la lesione del nucleo dell'ipoglosso o della sua via efferente) e compromissione della sensibilità propriocettiva e di quella discriminativa dal lato contralaterale (per la lesione del lemnisco mediale) con conservazione della sensibilità dolorifica e termica.

L'infarto della parte laterale del ponte interessa strutture caudali quando viene occlusa l'arteria cerebellare antero-inferiore e strutture rostrali quando viene occlusa l'arteria cerebellare superiore (Figura C.8). I sintomi da lesioni caudali sono simili a quelli da infarto bulbare laterale, con vertigine, nistagmo, atassia del cammino e degli arti ipsilaterali, perdita della sensibilità dolorifica e termica crociata faccia-corpo, sindrome di Horner e perdita della sensibilità gustativa ipsilaterale. Vi è anche tinnito e sordità unilaterali (per l'interessamento dei nuclei cocleari). L'interessamento di strutture più mediali può provocare paresi ipsilaterale dello sguardo o paresi ipsilaterale della faccia. I sintomi da lesioni rostrali sono costituiti da atassia del cammino e degli arti ipsilaterali, sindrome di Horner e perdita crociata della sensibilità, che a questo livello interessa la sensibilità tattile, dolorifica e termica della parte ipsilaterale della faccia (per l'interessamento del nucleo sensitivo principale o delle fibre sensitive del trigemino). Si può avere anche paresi ipsilaterale della mandibola con deviazione verso il lato paretico (per il coinvolgimento del nucleo motore del trigemino o delle sue fibre efferenti). Non si osservano vertigini, sordità o paresi della faccia.

L'infarto della parte mediale del ponte, sia a livello caudale che rostrale, provoca emiparesi contralaterale (per l'interessamento del tratto corticospinale). Le lesioni caudali che interessano il nucleo del facciale e le sue vie efferenti provocano paresi facciale ipsilaterale. Le lesioni rostrali determinano invece paresi facciale contralaterale. Si può avere anche paresi ipsilaterale dello sguardo (per l'interessamento della formazione reticolare pontina paramediana o del nucleo dell'abducente, che insieme formano il *centro pontino dello sguardo*) o paresi dell'abducente (per il coinvolgimento della via efferente del sesto nervo); spesso sono presenti oftalmoplegia internucleare e atassia degli arti e del cammino. I deficit della propriocezione e del tatto discriminativo dal lato contralaterale sono più marcati nelle lesioni caudali. I movimenti involontari rapidi del palato, cioè il cosiddetto *mioclono del palato*, sono stati attribuiti all'interessamento del tratto tegmentale centrale; questi movimenti possono diffondersi alla faringe, alla laringe, alla faccia, agli occhi o ai muscoli respiratori.

Le sindromi da infarto del mesencefalo possono essere distinte più utilmente in peduncolare (ventrale), teg-

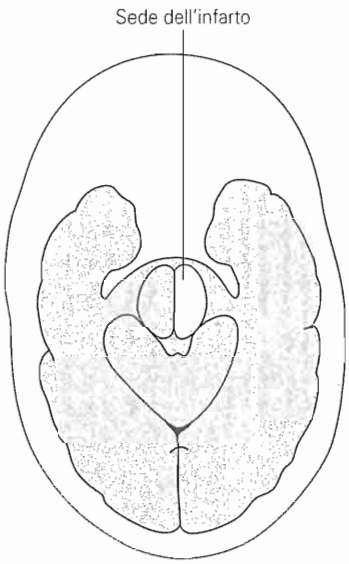


Figura C.8 La visualizzazione mediante risonanza magnetica mette in evidenza una zona chiara a livello della regione ventrale di una metà del ponte. Il fatto che la lesione è ben delimitata in corrispondenza della linea mediana indica che essa è stata provocata dall'occlusione di uno o più vasi paramediani.

mentale o pretettale/tettale (dorsale) (Figura C.9). Le lesioni peduncolari unilaterali provocano la *sindrome di Weber*, che è caratterizzata da paresi ipsilaterale dei movimenti oculari di adduzione e di quelli verticali, dilatazione della pupilla (per l'interessamento della via efferente del nervo oculomotore) e paresi ipsilaterale della faccia, del braccio e della gamba (per l'interessamento dei tratti corticospinale e corticobulbare). Le lesioni tegmentali unilaterali provocano la *sindrome di Claude*, caratterizzata da paresi dell'oculomotore (per l'interessamento del nucleo dell'oculomotore), atassia e tremore contralaterali (denominati spesso *tremore rubrale*, che probabilmente è provocato invece da lesioni del brachium conjunctivum). Le lesioni che interessano sia il peduncolo che il tegmento provocano la comparsa di paresi dell'oculomotore, atassia e paresi (*sindrome di Benedikt*). Le lesioni della parte dorsale del mesencefalo, che solo infrequentemente sono di origine vascolare e raramente unilaterali, provocano la *sindrome di Parinaud*, che è caratterizzata da deficit dello sguardo verticale, specialmente verso l'alto (per l'interessamento della commessura posteriore e del nucleo interstiziale rostrale del fascicolo longitudinale mediale), e perdita del riflesso pupillare alla luce (per il coinvolgimento di strutture pretettali).

Le lesioni bilaterali del tronco dell'encefalo hanno effetti devastanti

L'infarto paramediano bilaterale della parte superiore del tronco dell'encefalo può interessare il sistema reticolare attivante e provocare ottundimento o coma. La lesione bilaterale dell'arteria cerebrale posteriore provoca alterazioni dello stato di coscienza e varie combinazioni di segni mesencefalici, diencefalici e corticali (*sindrome della parte superiore dell'arteria basilare*), che interessano i movimenti oculari, la pupilla, la visione (comprese, anche quando non vi è perdita della visione, vivide allucinazioni strutturate), la sensibilità, la coordinazione, la memoria ed il comportamento (compreso il delirio agitato).

L'infarto bilaterale del tratto corticospinale provoca tetraparesi o tetraplegia; la presenza aggiuntiva di paresi a carico dei muscoli controllati dai nervi cranici dipende da quanto la lesione è rostrale o caudale. L'infarto bilaterale della parte rostrale della base del ponte (senza interessamento del tegmento) provoca paralisi di tutti i muscoli ad eccezione di quelli degli occhi, la cosiddetta *condizione del "soggetto chiuso dentro"* (*locked-in state*). I pazienti affetti da questa condizione sembrano in coma, anche se sono svegli e possono comunicare solo mediante movimenti degli occhi. Lesioni meno gravi dei tratti corticospinali a livello della parte rostrale del mesencefalo provocano paralisi pseudobulbare, con tetraparesi spastica, disartria, disfagia, riflesso faringeo iperattivo e, per regioni ancora non chiare, risposte emozionali labili con crisi esplosive di pianto e di riso.

Alcuni infarti interessano solo il cervelletto

Gli infarti della parte inferiore del cervelletto, che ha estese connessioni con il vestibolo, provocano vertigini, nausea e nistagmo non accompagnati da altri sintomi e ciò può indurre a ritenere che si tratti di un processo patologico dell'orecchio interno o del nervo vestibolare. (Sintomi simili, con o senza tinnito o sordità, compaiono anche a seguito dell'occlusione dell'arteria uditiva interna, che prende origine dall'arteria basilare ed irrora il labirinto). Infarti delle parti superiori del cervelletto provocano atassia del cammino e degli arti ipsilaterali.

Alcuni infarti interessano il midollo spinale

Il midollo spinale ventrale è irrorato da un'unica arteria spinale anteriore, mentre il midollo spinale dorsale è ir-

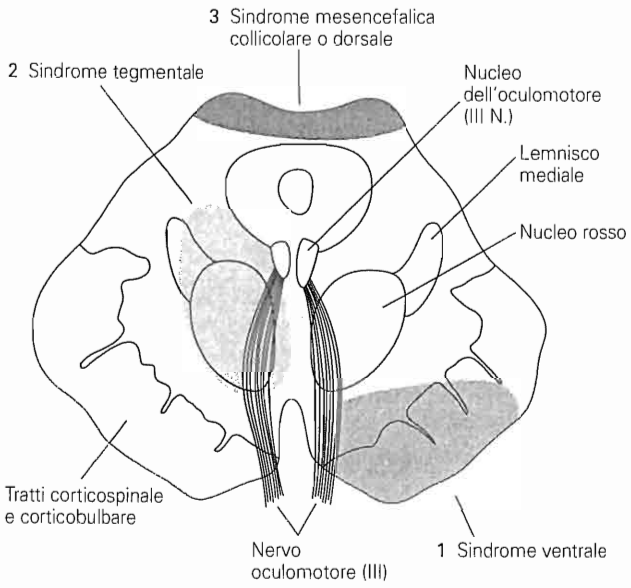


Figura C.9 Strutture interessate nelle tre sindromi del mesencefalo.

rorato da due o più arterie spinali posteriori (Figura C.10). Ad eccezione dei livelli spinali più rostrali, dove l'arteria spinale anteriore si origina per fusione di due rami dell'arteria vertebrale, le arterie spinali anteriore e posteriori vengono alimentate, lungo il loro decorso, da parecchie arterie radicolari, che prendono origine da rami segmentali dell'aorta e delle arterie iliache. Inoltre, mentre le arterie spinali posteriori comunicano fra di loro in senso longitudinale ed hanno rami anastomotici, le connessioni dell'arteria spinale anteriore sono modeste e ciò rende la parte anteriore del midollo spinale più dipendente dall'apporto dei vasi segmentali. Per tale ragione, il midollo spinale toracico superiore è particolarmente vulnerabile.

L'anatomia dei vasi che irrorano il midollo spinale fornisce una spiegazione delle caratteristiche degli infarti che lo interessano.

L'occlusione dei vasi si verifica normalmente a livello di un'arteria segmentale prossimale; a causa della continuità anastomotica delle arterie spinali posteriori, l'infarto tende a rimanere circoscritto al territorio irrorato dall'arteria spinale anteriore. Si osserva paraparesi o tetraparesi (tratti corticospinali), perdita del controllo vescicale ed anale e perdita della sensibilità dolorifica e termica al di sotto del livello della lesione (tratti spinotalamici), ma con risparmio della sensibilità propriocettiva e di quella tattile discriminativa (colonne dorsali). Se è interessato il midollo cervicale o lombare, può comparire una paresi atrofica dei muscoli delle estremità superiori ed inferiori (corna ventrali). Poiché dall'arteria spinale anteriore si originano le arterie sulcali, che penetrano alternativamente a livello delle metà sinistra e destra del midollo spinale, l'infarto può a volte causare una *sindrome di Brown-Séquard*, con paresi ipsilaterale e perdita della sensibilità dolorifica e termica da lato contralaterale.

L'ipoperfusione diffusa può provocare ischemia o infarto

L'ischemia o l'infarto cerebrale possono derivare da condizioni di ipoperfusione diffusa (shock) e in tali circostanze le regioni più vulnerabili sono spesso le zone di confine fra i territori delle grandi arterie e le zone di irrorazione terminale dei vasi perforanti profondi. Qualunque sia la causa che provoca la riduzione della perfusione cerebrale, i sintomi tendono ad essere bilaterali. Si possono avere paralisi e deficit sensitivi a carico di entrambi gli arti superiori (da infarto bilaterale della corteccia a livello della giunzione del territorio dell'arteria cerebrale media con quello irrorato dall'arteria cerebrale anteriore, che comprende l'area di controllo dell'arto superiore della corteccia motrice e di quella somatosensitiva).

Possono essere presenti disturbi della visione o della memoria (da infarto dei lobi occipitale e temporale a livello della giunzione del territorio di irrorazione dell'arteria cerebrale media con quello dell'arteria cerebrale posteriore). Può comparire anche atassia (da infarto della zona cerebellare di confine) o si possono osservare movimenti anormali come corea o mioclono (probabilmente per interessamento dei nuclei della base). Tali sintomi possono manifestarsi isolatamente o associati fra di loro ed essere accompagnati da varie forme di afasia o da altri disturbi dei processi cognitivi.

L'infarto del midollo spinale può essere provocato anche da ipotensione ed in questi casi spesso vengono colpiti i segmenti toracici superiori, con interessamento del territorio dell'arteria spinale anteriore o della zona di confine dei territori irrorati dalle arterie spinali anteriore e posteriori.

La demenza può essere provocata da malattie cerebrovascolari

Gli infarti cerebrali possono provocare demenza attraverso alcuni meccanismi, fra i quali vanno segnalati:

1. Infarti localizzati in zone particolari. Per esempio, le lesioni del talamo o della regione inferomediale del lobo temporale (arteria cerebrale posteriore, in genere bilateralmente) possono causare amnesia; le lesioni della convessità degli emisferi (arteria cerebrale media) possono determinare l'insorgenza di alterazioni cognitive o comportamentali non correlate con alterazioni del linguaggio o della discriminazione spaziale; e le lesioni bilaterali della regione inferomediale del lobo frontale (arteria cerebrale anteriore) possono causare abulia e deficit di memoria.
2. Infarti multipli diffusi, nessuno dei quali in grado di causare da solo deficit cognitivi significativi, possono avere effetti additivi tali da condurre alla demenza. In questi pazienti generalmente si arriva alla perdita di almeno 100 cm^3 di volume cerebrale.

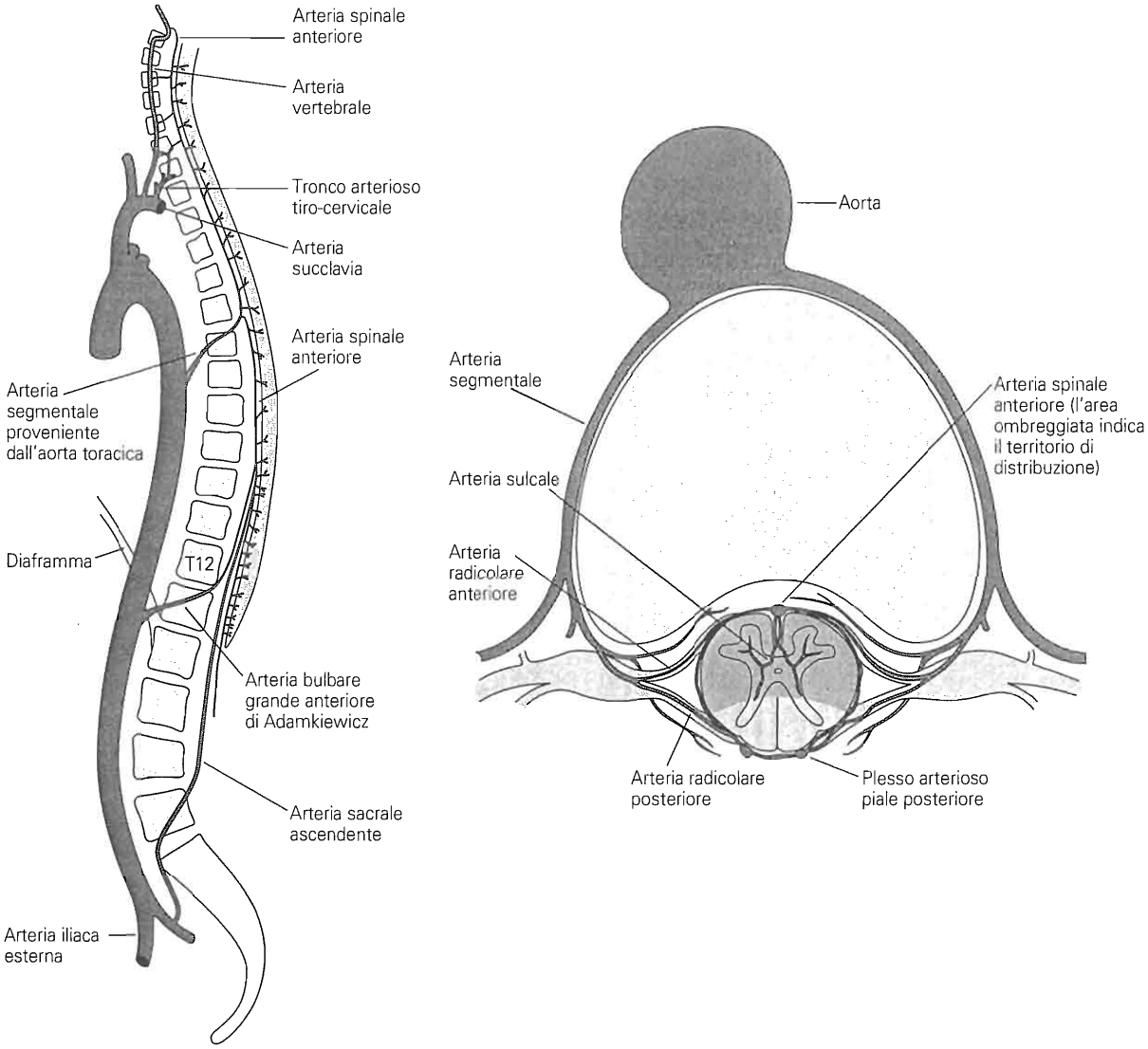


Figura C.10 Illustrazione schematica delle principali fonti di apporto ematico al midollo spinale. I rami spinali anteriori non sono stati riprodotti nella figura.

3. Malattie dei piccoli vasi che interessano particolarmente la sostanza bianca profonda possono provocare lacune diffuse o lesioni ischemiche più diffuse. Quando queste lesioni sono sufficientemente gravi conducono alla demenza (*malattia di Binswanger*) e in generale si possono avere anche alterazioni del comportamento, paralisi pseudobulbare, segni piramidali, alterazioni del cammino ed incontinenza urinaria.

La rottura di microaneurismi provoca emorragie intraparenchimali

Le due cause più comuni di apoplessia cerebrale di origine emorragica, l'emorragia intra-assiale secondaria a stato ipertensivo e la rottura di un aneurisma sacculare, tendono ad interessare sedi particolari e a provocare l'insorgenza di sindromi caratteristiche. L'emorragia intracerebrale di origine ipertensiva deriva dalla lesione di quei piccoli vasi perforanti che, quando si occludono, provocano l'insorgenza di lacune; tuttavia, in questi casi le pareti dei vasi sono meno resistenti agli insulti meccanici (*microaneurismi di Charcot-Bouchard*) e possono andare incontro a rottura. Le sedi che più comunemente vengono colpite sono il putamen, il talamo, il ponte, la capsula interna, la corona radiata e il cervelletto. Le grandi emorragie diencefaliche tendono a provocare stupore ed emiplegia e sono frequentemente ad esito infausto.

Nel caso di lesione del putamen gli occhi risultano in generale deviati ipsilateralmente (per l'interessamento delle vie discendenti dai campi oculari frontali), mentre nel caso di emorragia talamica gli occhi tendono a deviare verso il basso e può mancare la reazione pupillare alla luce (per l'interessamento delle strutture pretettali del mesencefalo che controllano l'orientamento dello sguardo verso l'alto e la reattività pupillare alla luce). Le piccole emorragie non modificano lo stato di all'erta e, nel caso di emorragie talamiche, i deficit sensitivi risultano più gravi della paresi. Inoltre, la tomografia computerizzata ha documentato che le piccole emorragie talamiche possono provocare afasia, quando si verificano a sinistra, ed emi-inattenzione, quando si verificano a destra. Le

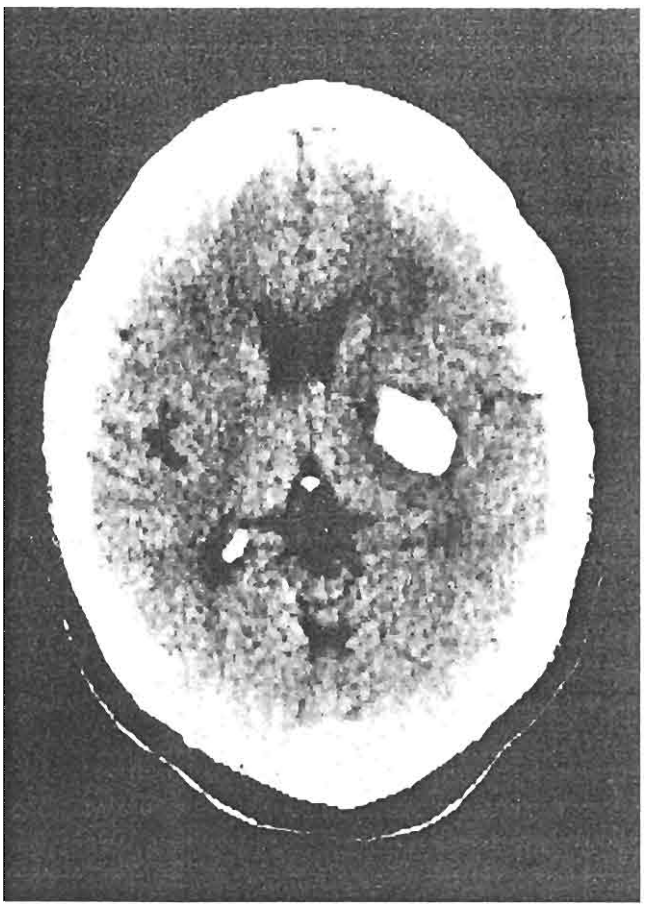


Figura C.11 Scansione mediante TC che documenta la presenza di un'emorragia (area in bianco) a livello del putamen. (Per concessione del Dott. Allan J. Schwartz.)

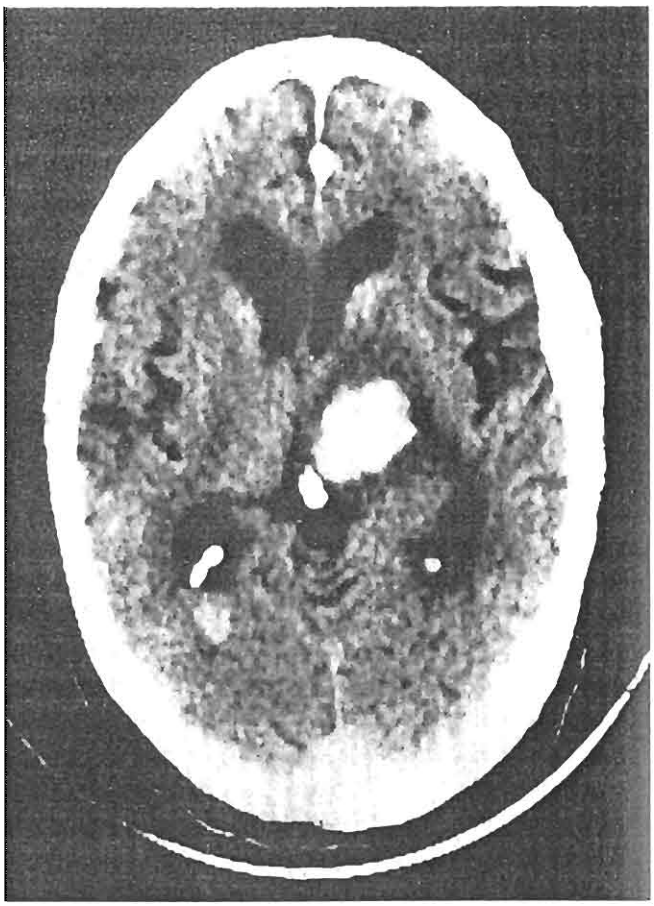


Figura C.12 Scansione mediante TC che documenta la presenza di un'emorragia a livello talamico. L'area in bianco corrisponde all'ematoma ed è circondata da un'area più scura, che corrisponde ad una zona di edema o di infarto. (Per concessione del Dott. Allan J. Schwartz.)

Figure C.11 e C.12 documentano rispettivamente un caso di emorragia estesa del putamen ed un caso di piccola emorragia talamica.

Le emorragie pontine, a meno che non siano molto piccole, in generale, provocano coma (per l'interessamento del sistema reticolare attivante) e tetraparesi (per lesione dei tratti corticospinali). I movimenti oculari, sia spontanei che riflessi (per es., in seguito ad una irrorazione del meato acustico esterno con acqua fredda), sono assenti e le pupille sono miotiche, in parte forse per interruzione delle vie simpatiche discendenti e in parte per distruzione dell'area della formazione reticolare che inibisce il nucleo mesencefalico di Edinger-Westphal. Tuttavia, la reazione pupillare alla luce è generalmente conservata, in quanto la via che media questo riflesso, dalla retina al mesencefalo, rimane intatta. La respirazione può essere irregolare, probabilmente per interessamento della formazione reticolare. Tale condizione clinica ha quasi sempre esito fatale.

L'emorragia cerebellare, che tende ad interessare la regione del nucleo dentato, determina un'improvvisa incapacità a mantenere la stazione eretta e a camminare (*atassia-abasia*) ed atassia degli arti ipsilaterali. Possono essere presenti paralisi dell'abducente ipsilaterale, o paralisi dello sguardo orizzontale, o paresi facciale, presumibilmente per compressione del ponte. Tuttavia, i sintomi da lesione dei tratti motori e sensitivi lunghi sono in generale assenti. Se l'ematoma tende ad accrescersi, viene interessato anche il tronco dell'encefalo e possono insorgere coma, oftalmoplegia, miosi e alterazioni della respirazione con esito fatale.

La rottura di aneurismi sacculari provoca emorragie subaracnoidee

Gli aneurismi sacculari congeniti (da non confondere con gli aneurismi di Charcot-Bouchard in corso di malattia ipertensiva) interessano principalmente la giunzione dell'arteria comunicante anteriore con l'arteria cerebrale anteriore, la giunzione dell'arteria comunicante posteriore con l'arteria carotide interna e la prima biforcazione dell'arteria cerebrale media a livello della scissura di Silvio. Ogni aneurisma, quando si rompe, oltre ad un'improvvisa e violenta cefalea, provoca anche una sindrome caratteristica. Se per rottura di un aneurisma dell'arteria comunicante posteriore si forma un ematoma in corrispondenza del nervo oculomotore, dove questo nervo attraversa la base dell'encefalo, insorge spesso dilatazione della pupilla ipsilaterale con perdita della reattività pu-

pillare alla luce. La rottura di un aneurisma dell'arteria cerebrale media può causare l'insorgenza di un quadro simile a quello conseguente all'occlusione dell'arteria cerebrale media, per la formazione di un ematoma o per l'instaurarsi di un infarto secondario. In caso di rottura di un aneurisma dell'arteria comunicante anteriore possono essere del tutto assenti i segni di livello e possono insorgere solo diminuzione dello stato di all'erta e modificazioni comportamentali.

Gli aneurismi della fossa cranica posteriore interessano principalmente la biforcazione rostrale dell'arteria basilare o l'origine dell'arteria cerebellare postero-inferiore. Questi aneurismi determinano la comparsa di vari sintomi da lesione dei nervi cranici e del tronco dell'encefalo. La rottura di un aneurisma, indipendentemente dalla sede in cui avviene, può provocare coma ad insorgenza acuta; la causa del coma non è ancora chiara, ma probabilmente è da mettere in relazione con un improvviso aumento della pressione intracranica e con la compromissione funzionale di strutture ponto-bulbari di importanza vitale.

L'apoplessia cerebrale altera le condizioni fisiologiche del sistema vascolare cerebrale

In caso di apoplessia cerebrale le risposte cerebrovascolari alle variazioni della pressione arteriosa e dei gas nel sangue arterioso risultano alterate. Il termine *perfusione di lusso* si riferisce a quella condizione che compare frequentemente dopo un infarto cerebrale, caratterizzata da un aumento del flusso ematico cerebrale superiore al fabbisogno tessutale. Dalla zona infartuata si può avere drenaggio di sangue venoso ancora ben ossigenato, indipendentemente dal fatto che il flusso ematico cerebrale regionale sia aumentato oppure no. Inoltre, può essere presente paralisi vasomotoria, con scomparsa dell'autoregolazione alle variazioni della pressione arteriosa e con conseguente riduzione delle risposte alle variazioni dell'O_2 e della CO_2 nel sangue arterioso. Queste alterazioni si verificano sia all'interno che attorno alla zona ischemica.

In tali pazienti la CO_2 (o altri vasodilatatori cerebrali) può provocare una risposta paradossale, caratterizzata da aumento del flusso ematico in regioni cerebrali lontane dalla zona dell'infarto e assenza di modificazioni del flusso attorno alla lesione. Il sangue, perciò, può venir deviato dalla zona ischemica alle aree cerebrali normali (*furto intracerebrale*). Al contrario, i vasocostrittori cerebrali, che riducono il flusso ematico delle regioni cerebrali normali senza agire sui vasi della regione ischemica, possono deviare il sangue verso l'area ischemica o colpita da infarto (*furto intracerebrale inverso*).

Non c'è accordo circa la frequenza di questi fenomeni. L'iperperfusione della regione cerebrale colpita da infarto non è un fatto costante e può coesistere con ipoperfusione dei tessuti adiacenti associata ad aumento dell'estrazione dell'ossigeno. Analogamente, il furto intracerebrale, mentre è probabilmente molto comune nel caso di infarti molto estesi, nei singoli pazienti è del tutto imprevedibile (specialmente nella sua durata). Non è chiaro neanche se l'aumento del flusso ematico a livello delle aree interessate dall'infarto o dall'ischemia migliori la situazione, perché aumenta la disponibilità di ossigeno e l'eliminazione dei metaboliti che danneggiano i tessuti, o la peggiori, perché aumenta l'edema, l'effetto di massa del tessuto leso e altera l'equilibrio del circolo anastomotico.

John C.M. Brust

LETTURE CONSIGLIATE

Adams RD, Victor M, Ropper AH. 1996. *Principles of Neurology*, 6th ed., pp. 777–873. New York: McGraw-Hill.

Brust JCM. 1995. Cerebral infarction. In: LP Rowland (ed). *Merritt's Textbook of Neurology*, 9th ed., pp. 246–256. Philadelphia, PA: Lea & Febiger.

Feinberg TE, Farah MJ (eds). 1997. *Behavioral Neurology and Neuropsychology*. NewYork: McGraw-Hill.

Pulsinelli WA. 1996. Cerebrovascular diseases. In: JC Bennett, F Plum (eds). *Cecil Textbook of Medicine*, 20th ed., pp. 2057–2080. Philadelphia, PA: Saunders.

D

La coscienza e la neurobiologia del ventunesimo secolo

- **Le prime concezioni sulla coscienza erano dualistiche**
- **La concezione moderna della coscienza è nata nel diciannovesimo secolo**
- **L'idea moderna di coscienza è di natura materialistica**
- **È possibile trovare una spiegazione della coscienza?**

Con la fine del comportamentismo e lo sviluppo dei computer, a metà del ventesimo secolo, la coscienza è diventata sempre più interessante come possibile oggetto di analisi scientifica. Con l'inizio del ventunesimo secolo il dibattito sulla coscienza fra gli scienziati nonché fra i filosofi è diventato molto ampio, con un elevato numero di articoli, di seminari e perfino di giornali specialistici (*Journal of Conscious Studies*) devoluti a questo argomento. Lo scopo di questa appendice è quello di fornire una guida alla letteratura di maggiore rilievo sulla coscienza. Come si è visto nel Capitolo 20, prevediamo che gli studiosi di neuroscienze cognitive saranno presto in grado di progettare ed eseguire esperimenti volti alla ricerca di spiegazioni dei diversi aspetti della coscienza. Perciò abbiamo ritenuto che sarebbe stato utile per i lettori di questo libro acquisire familiarità con i concetti più rilevanti di questo tema.

Le prime concezioni sulla coscienza erano dualistiche

Sebbene gli antichi filosofi greci, e segnatamente Platone (all'incirca 427-347 a.C.) ed Aristotele (384-322 a.C.), avessero sviluppato ipotesi di rilievo sulla natura della mente e dell'anima (*psiche*), è utile far risalire a Renato Cartesio (1596-1650) l'esame in termini moderni del problema della coscienza. Alla ricerca delle radici della certezza, Cartesio scartava tutto ciò di cui non poteva essere assolutamente sicuro ed arrivava alla conclusione che l'unica cosa di cui poteva essere certo era che l'Uomo era un essere pensante: *cogito ergo sum*. In altri termini, l'unica cosa di cui poteva essere certo era la consapevolezza dei propri pensieri. Alcuni filosofi moderni descrivono questo concezione introspettiva della coscienza come un dramma rappresentato nel teatro personale di Cartesio.

Gli empiristi inglesi John Locke (1632-1704) e George Berkeley (1685-1753) ed il filosofo prussiano Emanuele Kant (1724-1804), pur avendo dato contributi fondamentali alla comprensione delle relazioni fra mondo esterno e il modo con cui ne prendiamo conoscenza (epistemologia), hanno contribuito ben poco all'approfondimento dell'idea di coscienza sviluppata da Cartesio. Essi erano del tutto convinti che l'essenza della mente fosse diversa da quella del cervello e di qualsiasi altro organo fisico. Fino al diciannovesimo secolo questa concezione, detta dualismo, venne data per certa in tutti gli studi sulla coscienza. Sebbene questi filosofi abbiano fornito descrizioni particolareggiate della coscienza, non si interessarono mai alla spiegazione dei meccanismi attraverso i quali essa opera. Perciò nessuna spiegazione chiara venne mai data sulle modalità con cui le componenti mentali o spirituali interagiscono con la materia fisica dando origine ai processi mentali e allo stato di coscienza.

La concezione moderna della coscienza è nata nel diciannovesimo secolo

La possibilità di una spiegazione fisica della coscienza si affermò intorno alla metà del diciannovesimo secolo con la nascita della psicologia sperimentale (Wilhelm Wundt [1832-1920]) e della psicofisica (Gustav Fechner [1801-1887], v. Capitolo 21), che ritenevano che l'attività mentale fosse correlata con stati fisici particolari (*parallelismo psicofisico*). Nel 1890 William James (1842-1910) riassunse i risultati ottenuti dalla psicologia sperimentale nel suo autorevole manuale *The Principles of Psychology* e definì la

coscienza come un flusso continuo che, sebbene sia accessibile solo al soggetto che ne fa esperienza, può essere oggetto dell'indagine sperimentale mediante l'analisi delle sue varie funzioni. Perciò, il flusso della coscienza è un'attività continua del cervello che comporta attenzione, intenzionalità ed autoconsapevolezza. L'autoconsapevolezza comprende sia la percezione in sé che la consapevolezza di sperimentare percezioni, che spesso vengono denominati "qualia".

L'idea moderna di coscienza è di natura materialistica

La maggior parte dei cultori delle neuroscienze e dei filosofi danno ormai per scontato che i fenomeni biologici, compresa la coscienza, costituiscono proprietà della materia. Questa concezione materialistica è in contrasto con la tradizione del dualismo che deriva dall'antica filosofia greca. La rottura con la concezione tradizionale, secondo la quale la mente e la coscienza derivano da una misteriosa interazione dello spirito con il corpo, costituisce di fatto per i neuroscienziati di questo secolo il punto nodale del problema della coscienza. Il nostro atteggiamento filosofico avverso al dualismo ci obbliga dunque a trovare una soluzione a questo problema in termini di cellule nervose e circuiti nervosi.

È, tuttavia, il problema della coscienza un problema reale? Alcuni filosofi e molti neuroscienziati sono convinti che la coscienza sia un'illusione. Questa concezione costituisce un esempio di funzionalismo radicale, che è brutalmente illustrato dall'asserzione che la mente e la coscienza sono per il cervello ciò che il cammino è per le gambe. Patricia Churchland fa la seguente considerazione: "la corrente elettrica in un filo conduttore non è prodotta dagli elettroni in movimento, ma *è* gli elettroni in movimento. I geni non sono prodotti da grossi blocchi di coppie di basi di DNA, ma *sono* grossi blocchi di basi." Questa concezione, detta "materialismo eliminatorio" è stata magistralmente illustrata nel libro *Consciousness Explained* di Daniel Dennett.

Sebbene gli studi sull'intelligenza artificiale abbiano notevolmente influenzato le neuroscienze cognitive, John Searle ritiene che la coscienza non può essere ridotta ad una macchina che è in grado di pensare, a un computer fisico avente un programma di software come mente e una coscienza come proprietà emergente. Questo Autore sostiene che la mente non è analoga al software che viene elaborato dall'hardware del cervello. È convinto che i programmi sono costituiti completamente da un insieme di regole (sono di natura sintattica), mentre la mente si occupa di valori, significati ed intenzioni (è di natura semantica). Perciò, la mente è diversa dal computer in quanto un insieme di regole, non importa quanto complesse, non è sufficiente per ottenere la semantica. Searle è a favore di uno studio scientifico della coscienza, piuttosto che della negazione della sua esistenza evidente.

Alcune malattie neurologiche hanno contribuito a chiarire certi aspetti del problema della coscienza in quanto hanno permesso di prendere in esame altri aspetti delle funzioni cerebrali in modo analogo a quanto è avvenuto con le afasie che hanno contribuito ad espandere le nostre conoscenze sul linguaggio. Particolarmente importante è il fenomeno della visione cieca (*blindsight*), che è stato studiato ad Oxford da Lawrence Weiskrantz e collaboratori. I pazienti con lesione della corteccia visiva primaria (V1) sono ciechi; tuttavia, quando vengono spinti ad operare una scelta sulla base di ciò che viene messo davanti ai loro occhi, prendono decisioni quasi come se potessero vedere. Ciò nonostante, questi pazienti continuano a sostenere di non vedere. Perciò, essi sono in grado di percepire ma non sono consapevoli di farlo. Martha Farah ha passato in rassegna questi curiosi processi patologici, quali la visione cieca, la prosopagnosia e la sindrome di negligenza, e la loro rilevanza per la coscienza.

Sulla base delle conoscenze sulle proprietà dei neuroni e dei circuiti nervosi sono state avanzate due spiegazioni di natura teoretica. Francis Crick e Christof Koch hanno ipotizzato che la coscienza rappresenti un'integrazione dell'attività nervosa analoga a quella che viene operata sui diversi aspetti della sensazione per produrre una percezione unitaria. In coerenza con l'ipotesi avanzata per risolvere il problema del collegamento, la coscienza dipenderebbe anche dalla scarica sincrona dei neuroni corticali a frequenze dell'ordine di 40 Hz. Gerald Edelman ha ipotizzato che la coscienza derivi da parecchie funzioni di grande rilievo dell'attività cerebrale: la memoria, l'apprendimento, la capacità di distinguere se stessi da ciò che è altro da sé e, soprattutto, il rientro, cioè il confronto ricorrente di informazioni che provengono da regioni cerebrali diverse. Giulio Tononi ed Edelman ipotizzano che questo meccanismo di rientro sia localizzato nei circuiti del sistema talamocorticale.

È possibile trovare una spiegazione della coscienza?

In un articolo diventato ormai classico Thomas Nagel ha ipotizzato che la coscienza sia qualcosa di specifico dell'io e sia diversa da qualunque altro fenomeno naturale. A causa del suo carattere intrinsecamente soggettivo, essa pone un problema del tutto eccezionale all'analisi scientifica. Colin McGinn ha sviluppato ulteriormente questo approccio. Sebbene sia un materialista, McGinn ritiene che la mente dell'Uomo non possieda le capacità cognitive necessarie per poter capire la natura della coscienza, come avviene nel caso delle scimmie che non sono in grado di capire la fisica delle particelle. Condividiamo la convinzione che il problema della coscienza è difficile, forse il più difficile che le neuroscienze debbono affrontare. Come Crick e Koch e molti altri suppongono, la coscienza deve avere un correlato nervoso. Siamo fidenti che nel fu-

turo i neuroscienziati riusciranno ad identificare i neuroni implicati nella coscienza e ad identificare i meccanismi attraverso i quali essa viene prodotta.

James H. Schwartz

LETTURE SCELTE

Block N, Flanagan O, Güzeldere G (eds). 1997. *The Nature of Consciousness*. Cambridge, MA: MIT Press.

Churchland PM, Churchland PS. 1998. *On the Contrary: Critical Essays, 1987–1997*. Cambridge, MA: MIT Press.

Churchland PS. 1986. *Neurophilosophy: Toward a Unified Science of the Mind-Brain*. Cambridge, MA: MIT Press.

Churchland PS, Sejnowski T. 1992. *The Computational Brain: Models and Methods on the Frontier of Computational Neuroscience*. Cambridge, MA: MIT Press.

Crick F, Koch C. 1990. Towards a neurobiological theory of consciousness. Seminars in the Neurosciences 2:263–275.

Crick F, Koch C. 1998. Consciousness and neuroscience. Cerebral Cortex 8:97–107.

Dennett DC. 1991. *Consciousness Explained*. New York: Little Brown.

Descartes R. [1641] 1993. *Meditations on First Philosophy*. Cress DA (transl). Indianapolis, IN: Hackett Publishing Company.

Edelman GM. 1989. *The Remembered Present: A Biological Theory of Consciousness*. New York: BasicBooks.

Farah M. 1995. Visual perception and visual awareness after brain damage: A tutorial overview. In: C Umiltà, M Moscovitch (eds). *Attention and Performance XV: Conscious and Nonconscious Information Processing*, pp. 37–75. Cambridge, MA: MIT Press.

James W. 1890. *The Principles of Psychology*, Chap. IX. New York: Henry Holt and Company.

McGinn C. 1997. *The Character of Mind: An Introduction to the Philosophy of Mind*, 2nd ed. New York: Oxford Univ. Press.

Metzinger T (ed). 1999. *The Neuronal Correlates of Consciousness*. Cambridge, MA: MIT Press.

Nagel T. 1974. What is it like to be a bat? Philosophical Review 83:435–450.

Searle JR. 1984. *Minds, Brains and Science*. Cambridge, MA: Harvard Univ. Press.

Searle JR. 1997. *The Mystery of Consciousness*. New York: A New York Review Book.

Shear J. 1997. *Explaining Consciousness: The Hard Problem*. Cambridge, MA: MIT Press.

Tononi G, Edelman GM. 1998. Consciousness and complexity. Science 282:1846–1851.

Weiskrantz L (ed). 1988. *Thought Without Language*. Oxford: Oxford Univ. Press.

Weiskrantz L. 1997. *Consciousness Lost and Found*. Oxford: Oxford Univ. Press.

Zeki S. 1993. *A Vision of the Brain*, pp. 321–336. Oxford: Blackwell Scientific Publishers.

Tavole a colori

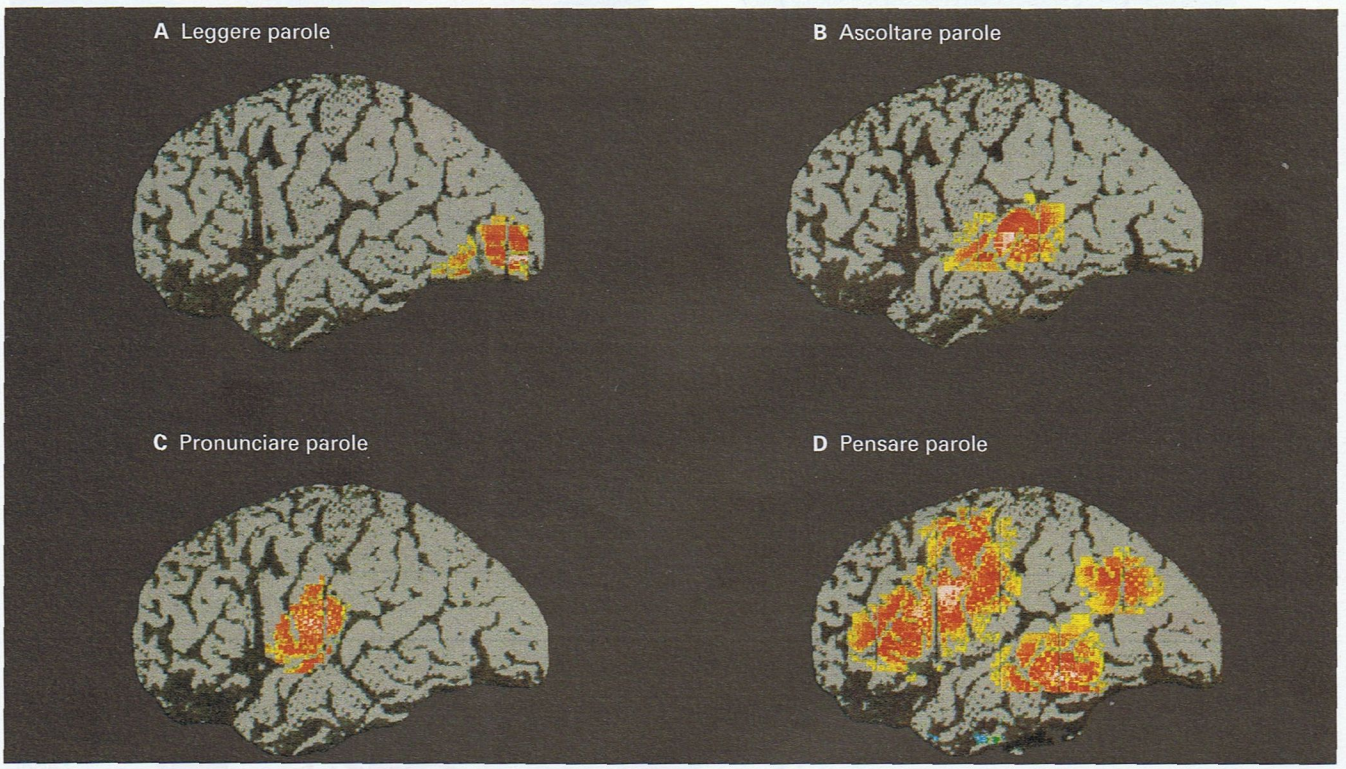


Figura 1.6

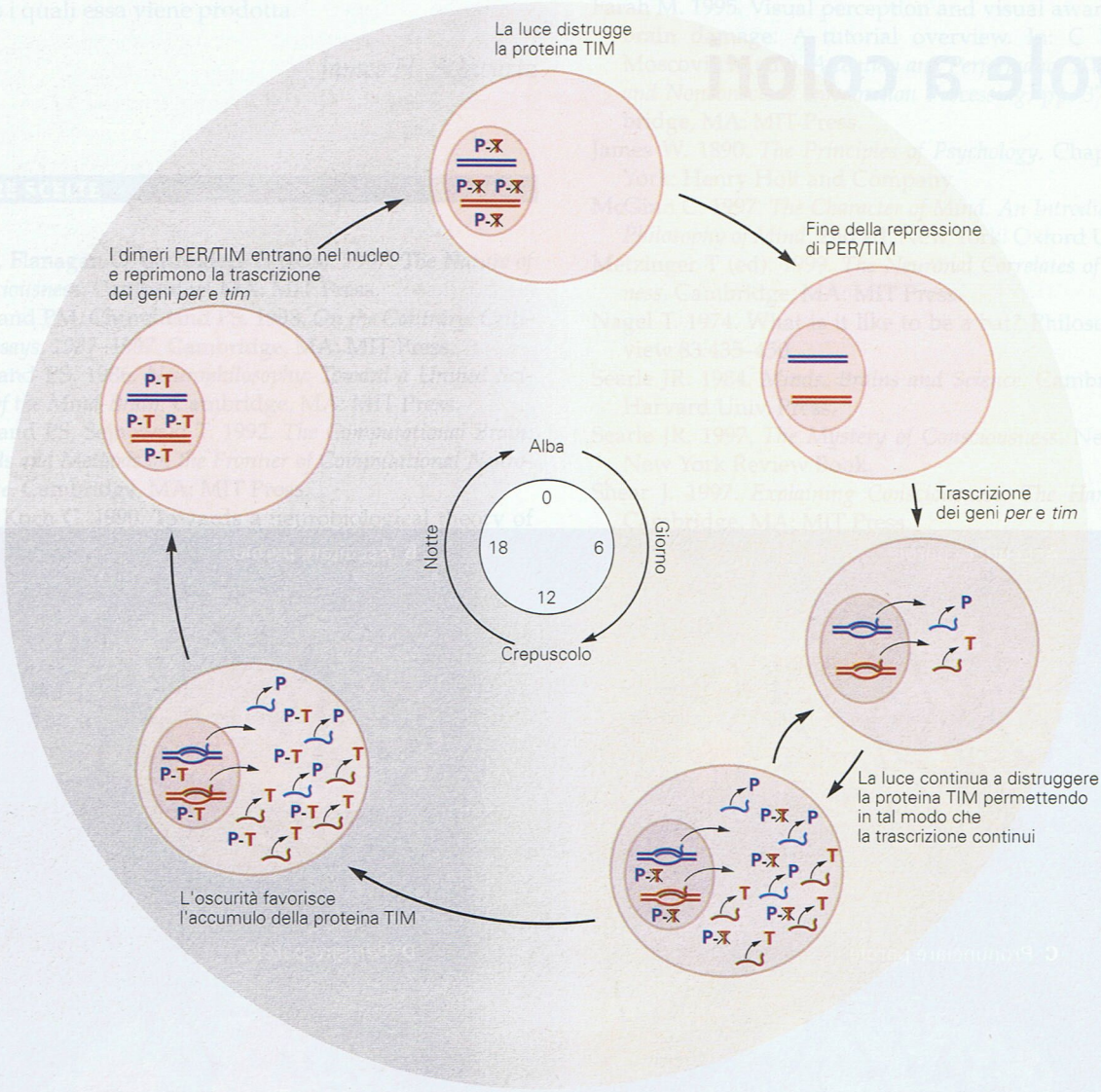

La luce distrugge
la proteina TIM
P-X
P-X P-X
P-X
Fine della repressione
di PER/TIM
I dimeri PER/TIM entrano nel nucleo
e reprimono la trascrizione
dei geni *per* e *tim*
P-T
P-T P-T
P-T
Alba
0
18
6
12
Notte
Giorno
Crepuscolo
Trascrizione
dei geni *per* e *tim*
P
T
La luce continua a distruggere
la proteina TIM permettendo
in tal modo che
la trascrizione continui
L'oscurità favorisce
l'accumulo della proteina TIM

Figura 3.7

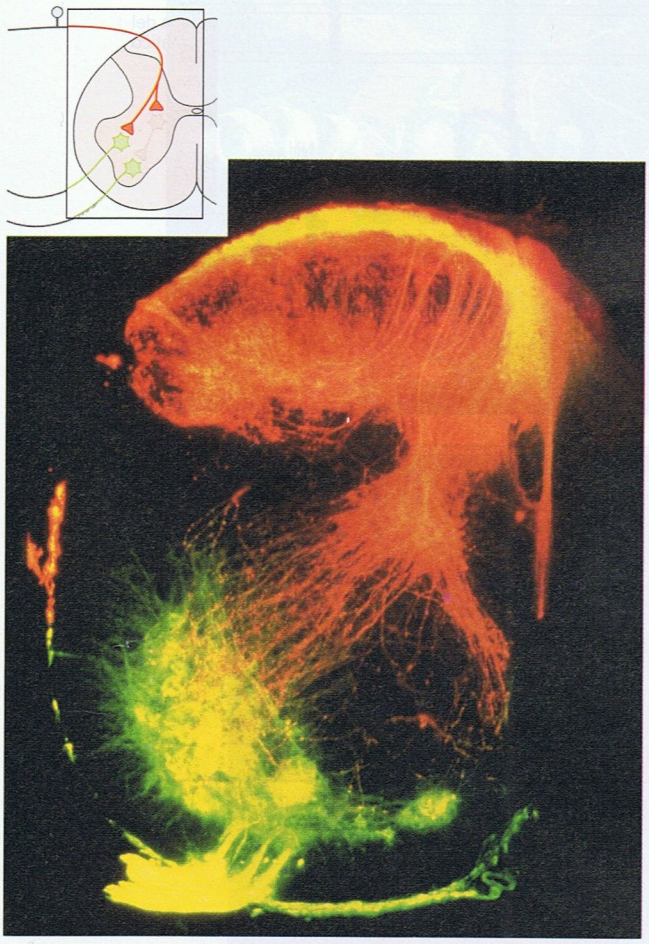


Figura 4.9

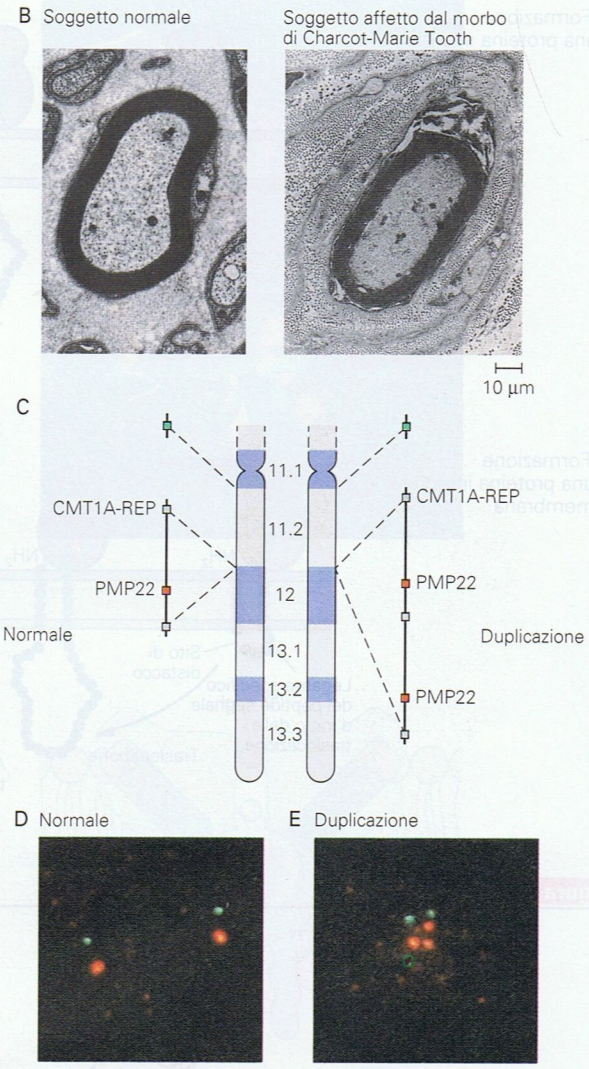


Figura 4.19

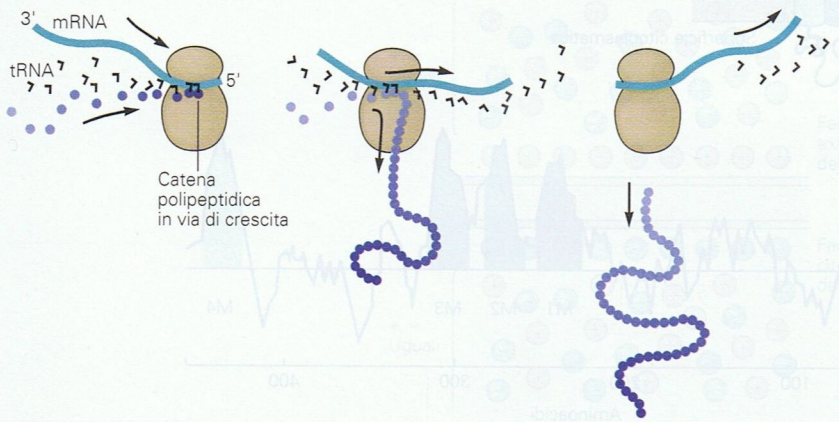


Figura 5.4

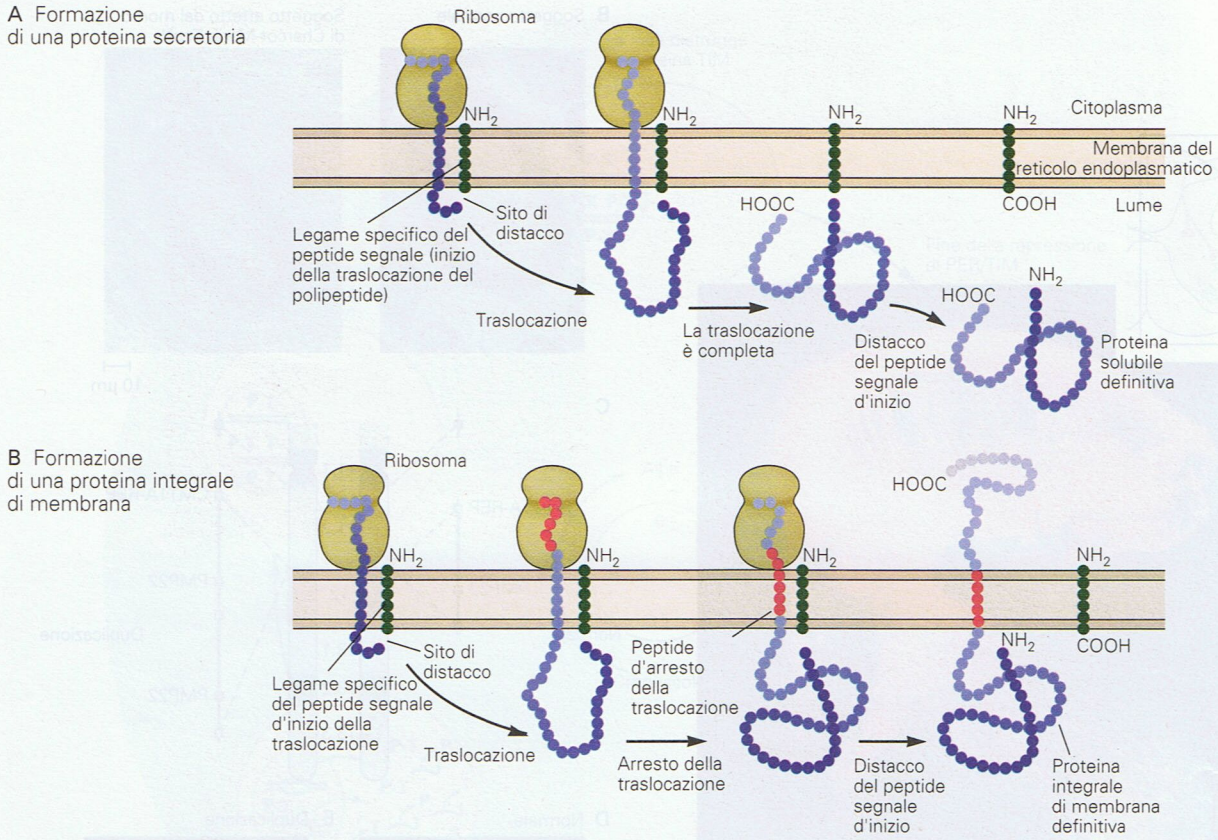


Figura 5.6

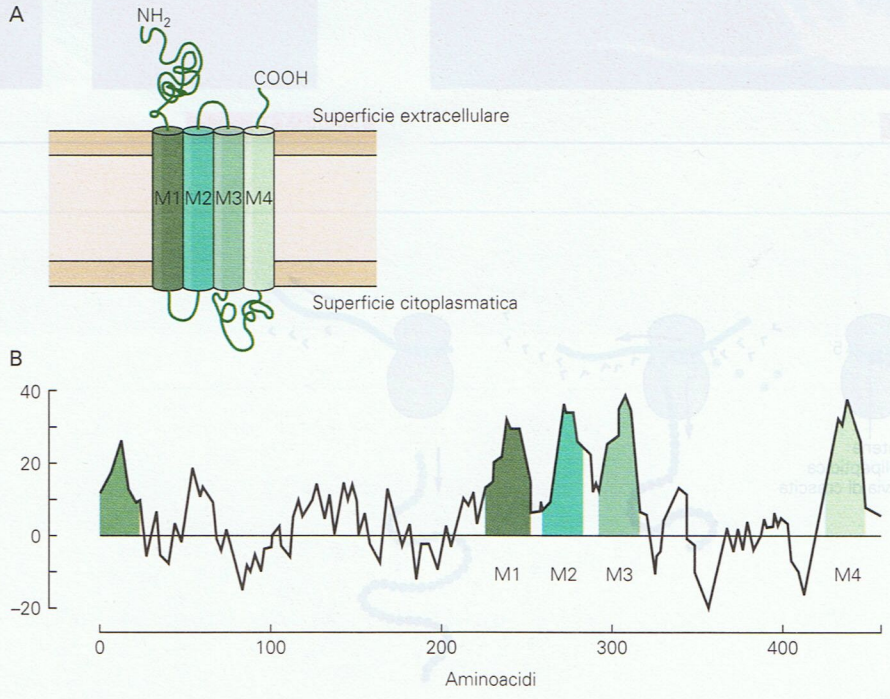


Figura 6.10

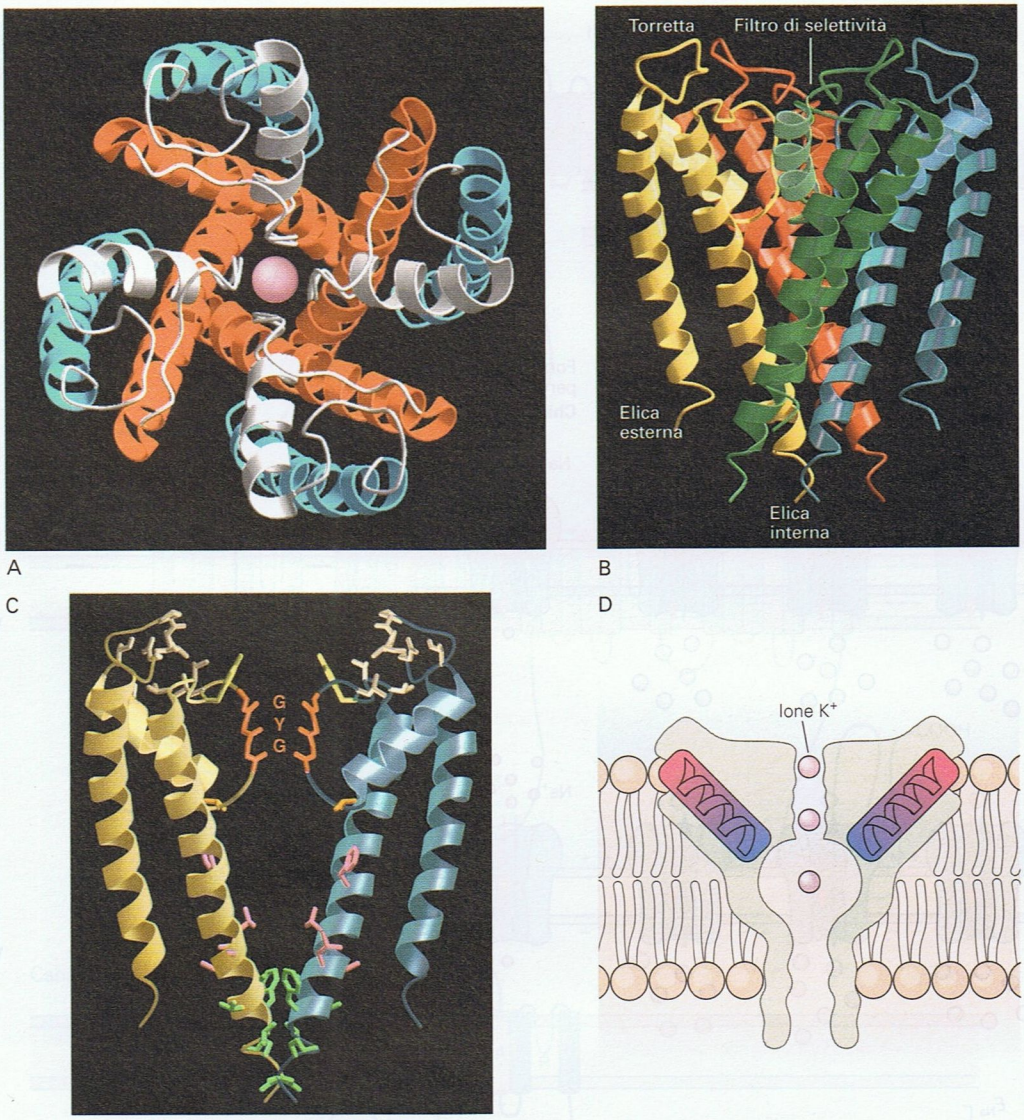


Figura 6.15

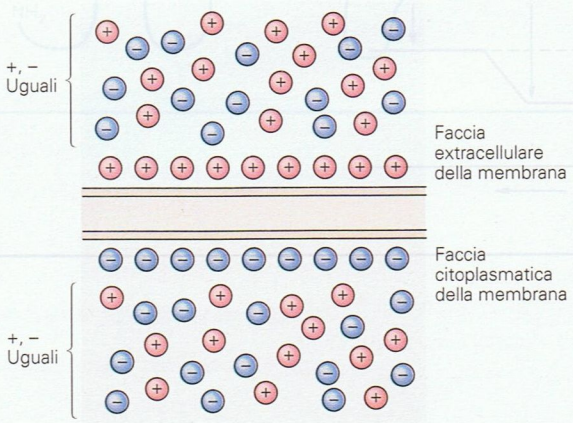


Figura 7.1

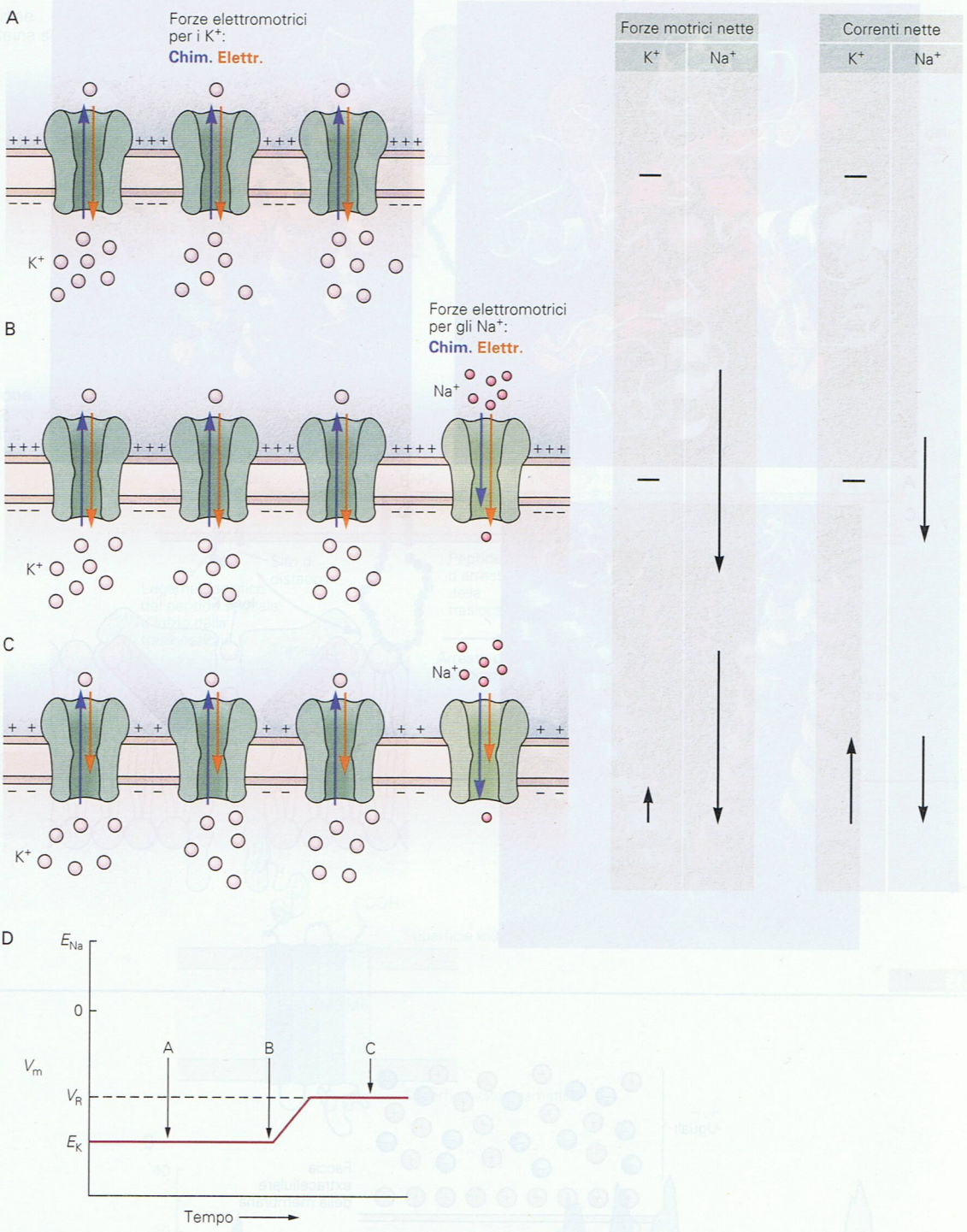

A
Forze elettromotrici per i K+:
Chim. Elettr.
K+
B
Forze elettromotrici per gli Na+:
Chim. Elettr.
Na+
K+
C
Na+
K+
Forze motrici nette
K+
Na+
Correnti nette
K+
Na+
D
ENa
0
Vm
VR
EK
A
B
C
Tempo

Figura 7.4

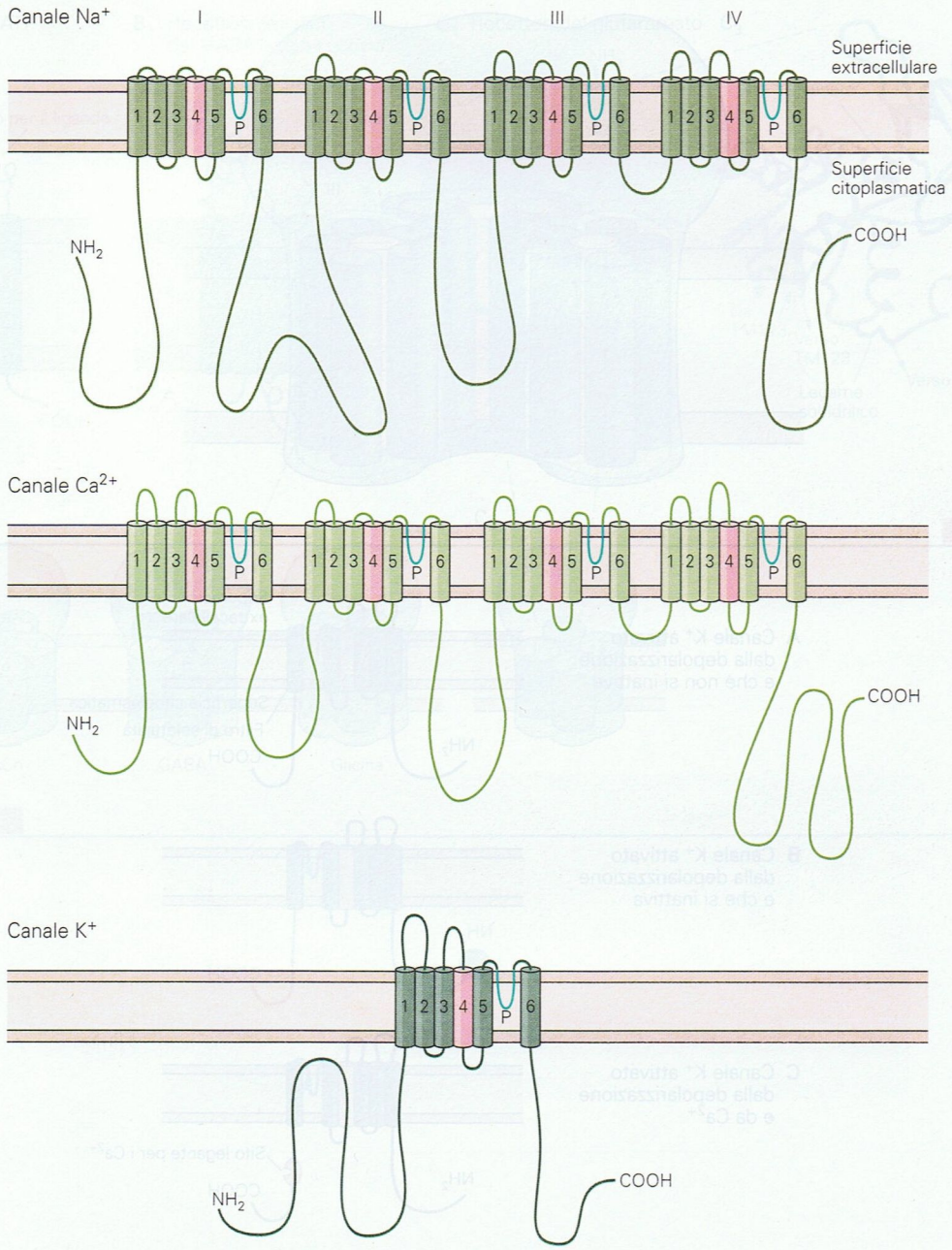

Canale Na^+
I
II
III
IV
Superficie extracellulare
Superficie citoplasmatica
1 2 3 4 5 P 6
NH_2
COOH
Canale Ca^{2+}
Canale K^+

Figura 9.14

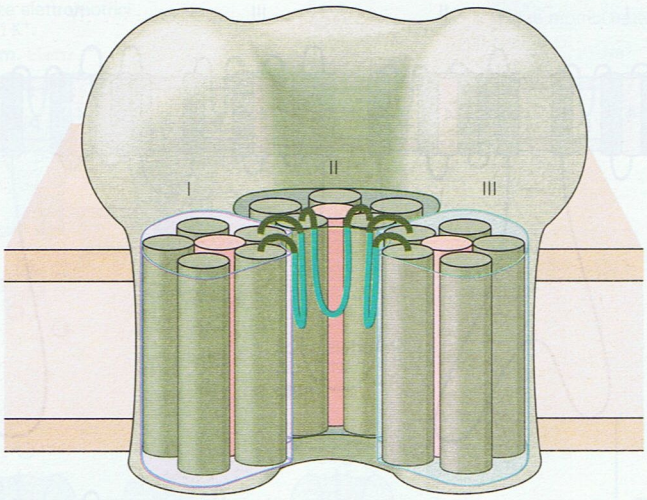


Figura 9.15

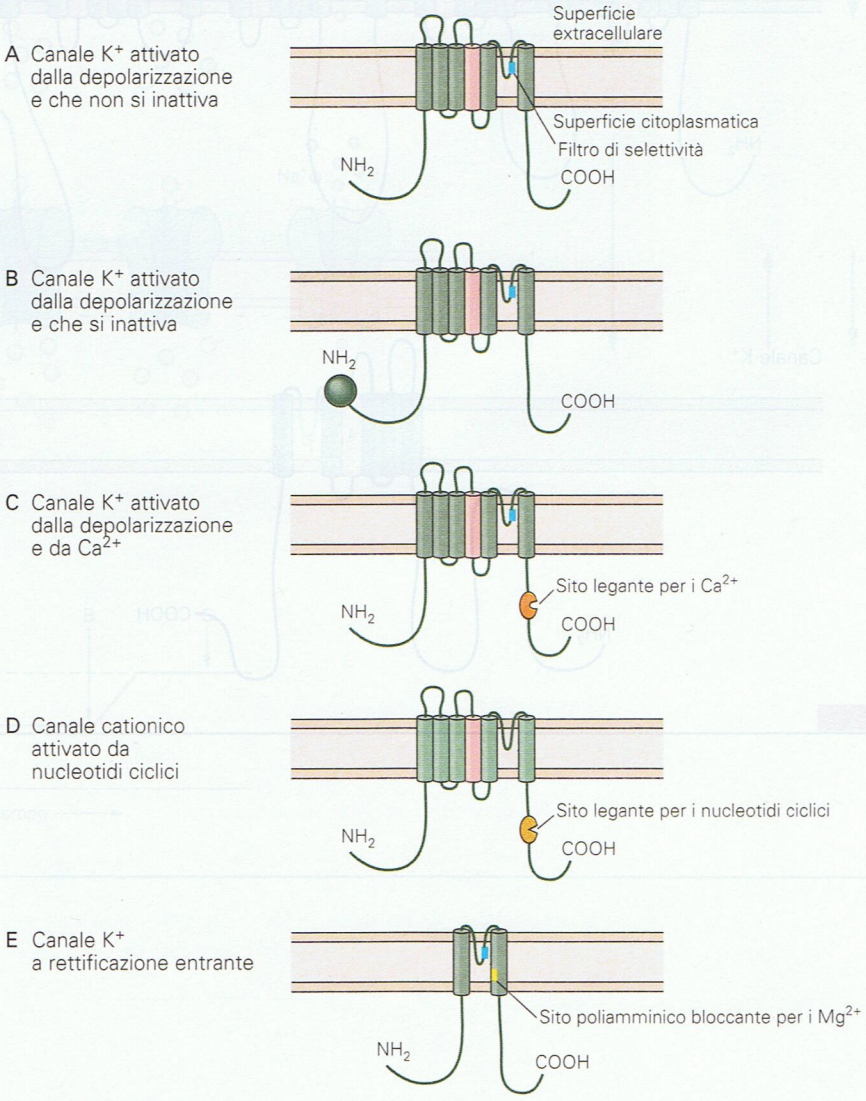


Figura 9.17

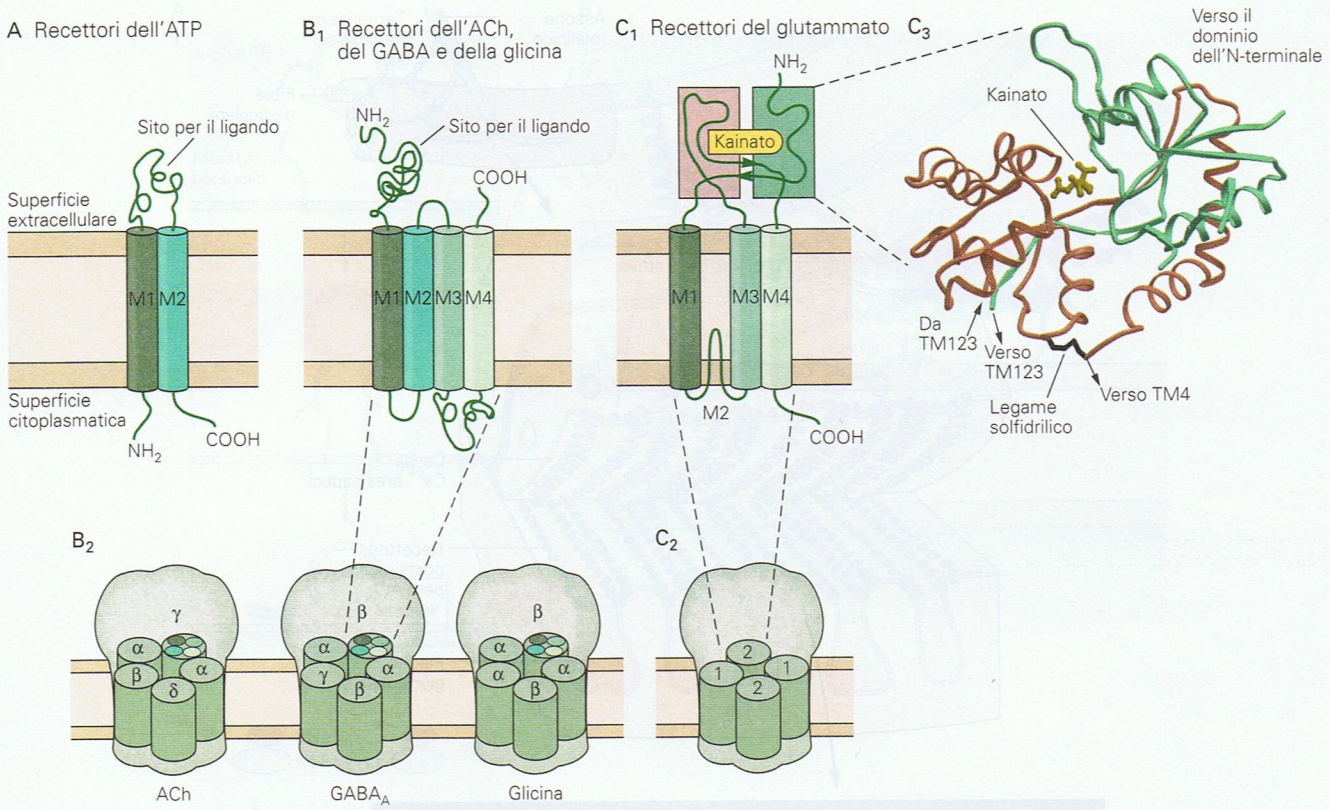

A Recettori dell'ATP
B1 Recettori dell'ACh, del GABA e della glicina
C1 Recettori del glutammato
C3
Sito per il ligando
Superficie extracellulare
Superficie citoplasmatica
M1 M2
NH2
COOH
M1 M2 M3 M4
M1 M3 M4
M2
Kainato
Verso il dominio dell'N-terminale
Da TM123
Verso TM123
Legame solfidrilico
Verso TM4
B2
C2
ACh
GABAA
Glicina

Figura 12.10

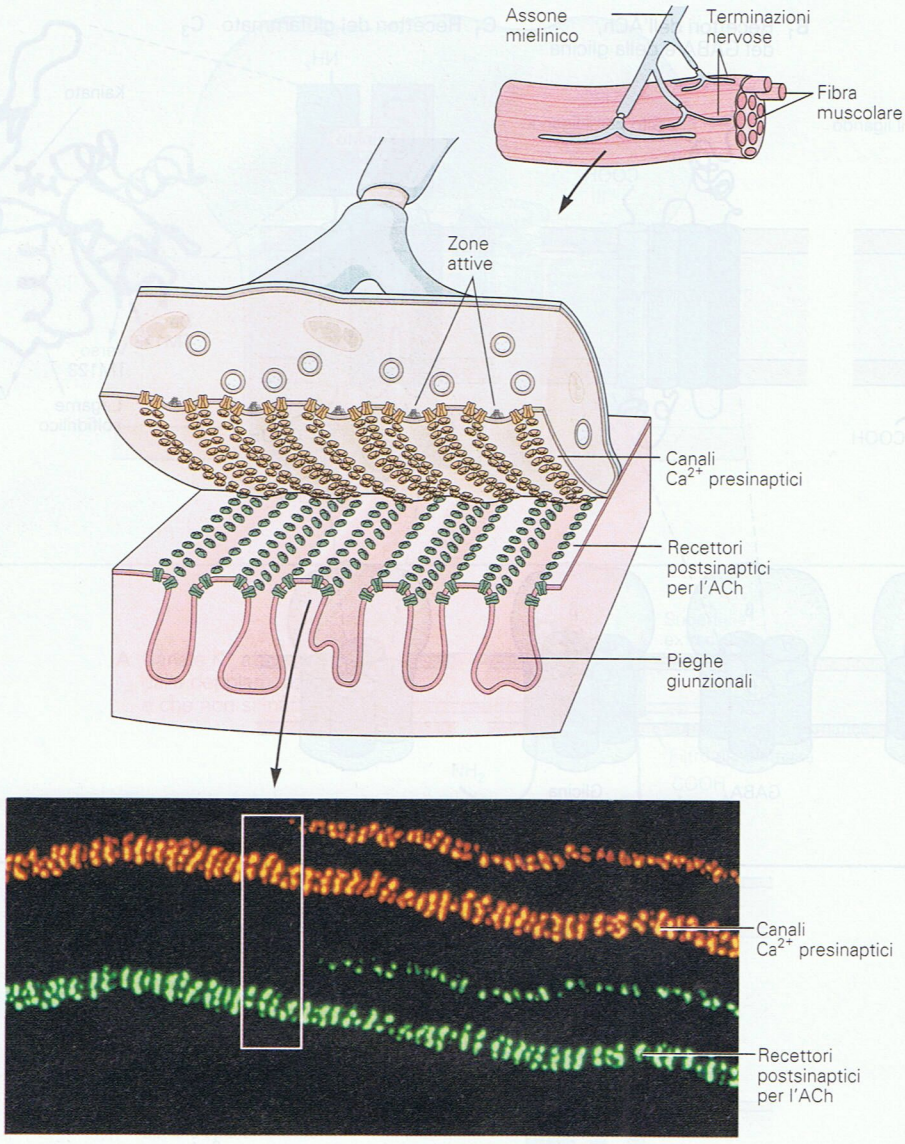

Assone mielinico
Terminazioni nervose
Fibra muscolare
Zone attive
Canali Ca^{2+} presinaptici
Recettori postsinaptici per l'ACh
Pieghe giunzionali
Canali Ca^{2+} presinaptici
Recettori postsinaptici per l'ACh

Figura 14.5

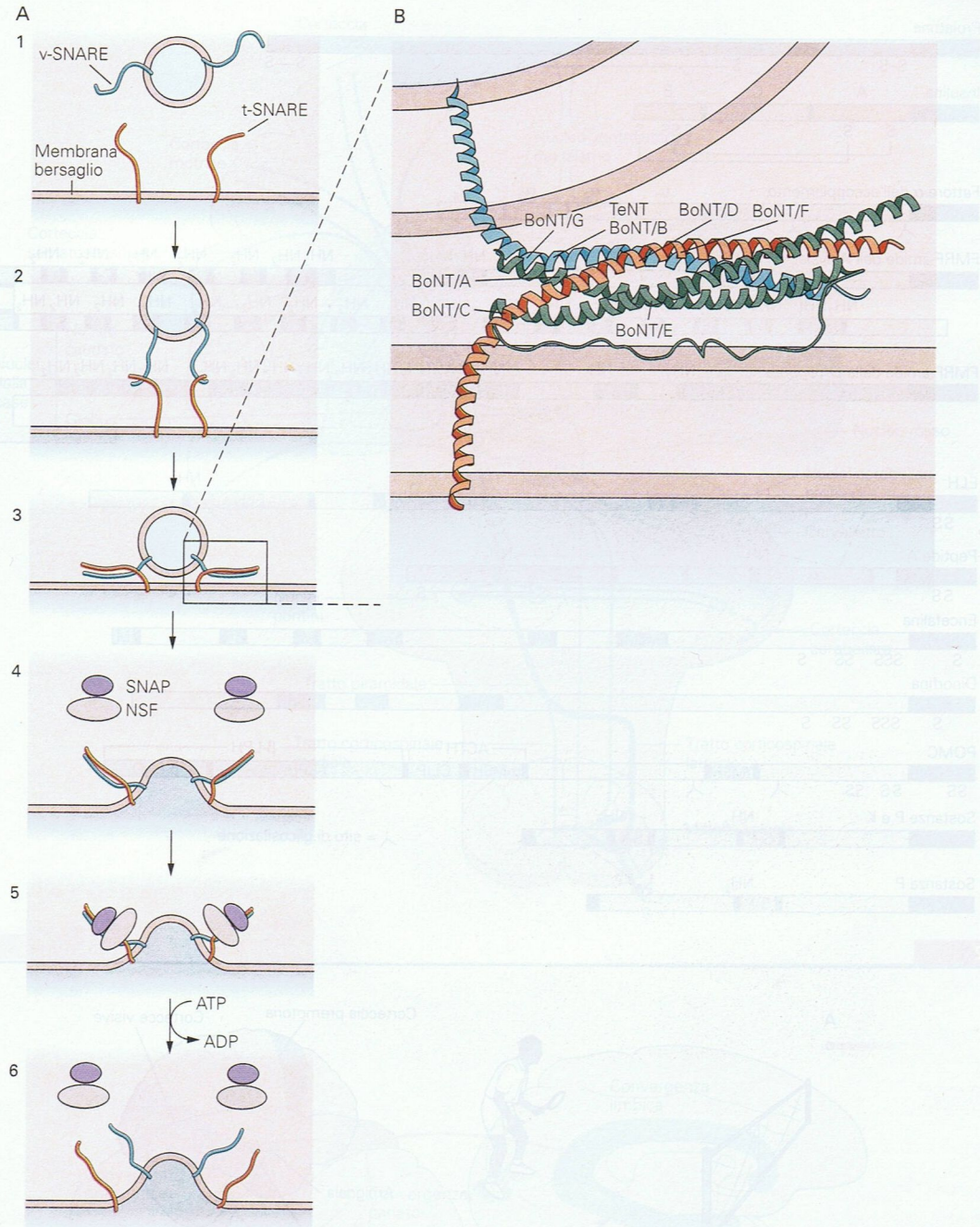

A
B
1
v-SNARE
t-SNARE
Membrana bersaglio
2
3
4
SNAP
NSF
5
ATP
ADP
6
BoNT/G
TeNT
BoNT/B
BoNT/D
BoNT/F
BoNT/A
BoNT/C
BoNT/E

Figura 14.15

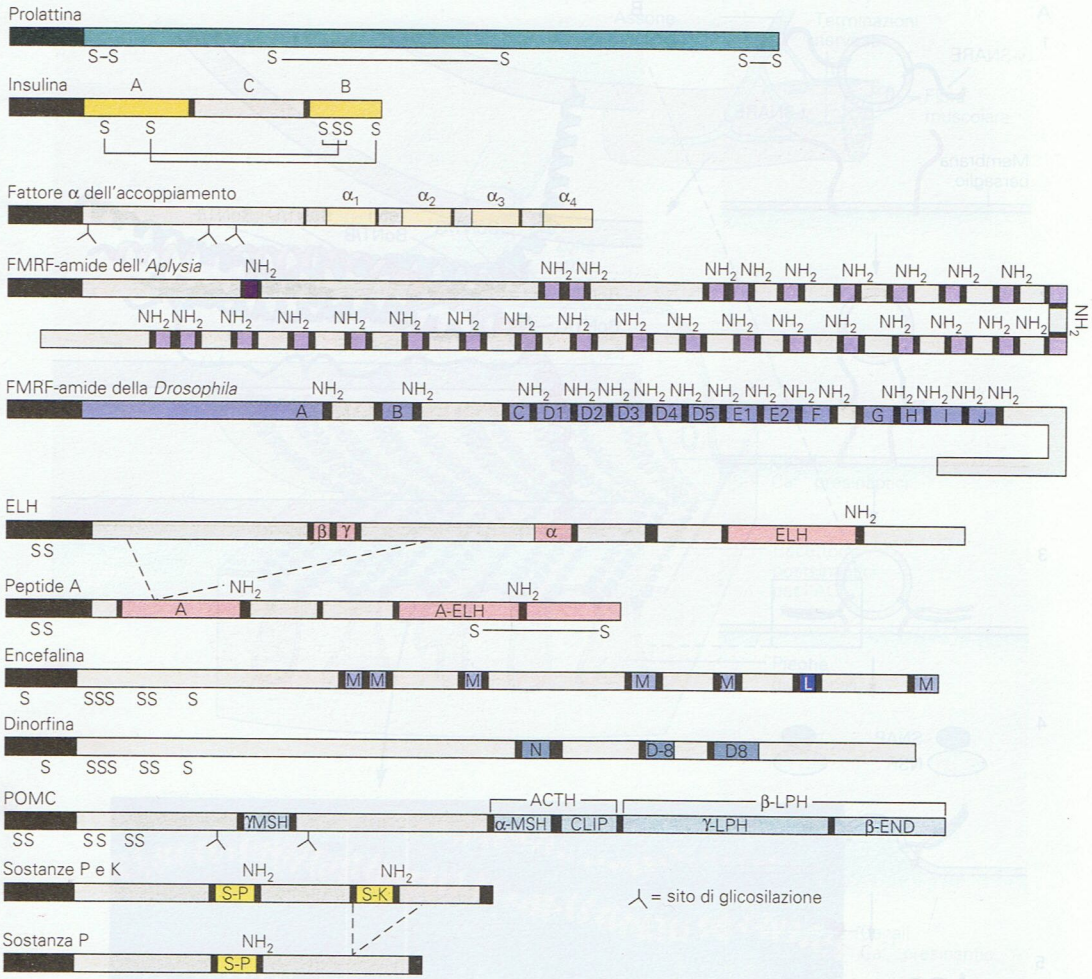


Figura 15.2

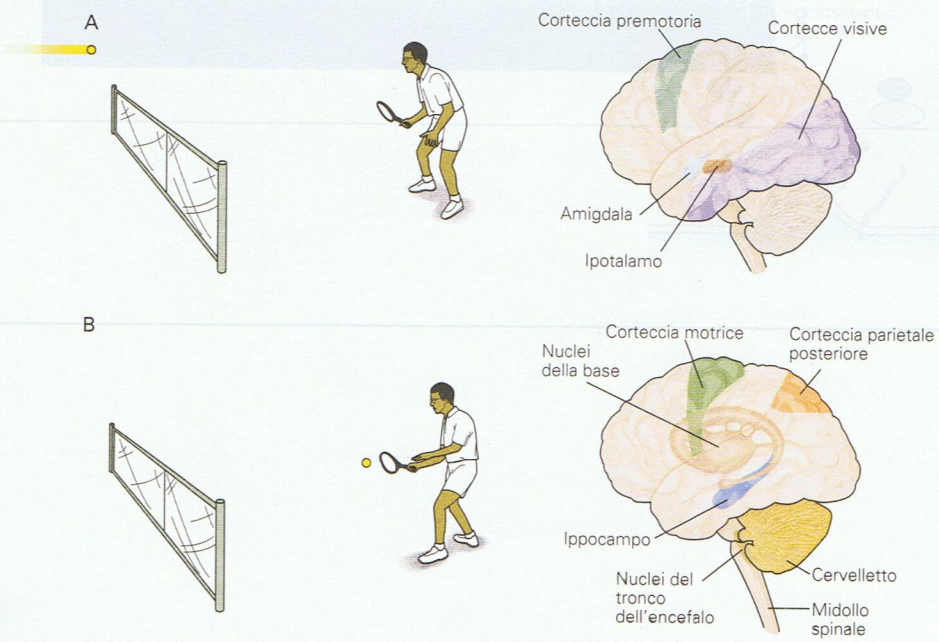


Figura 17.1

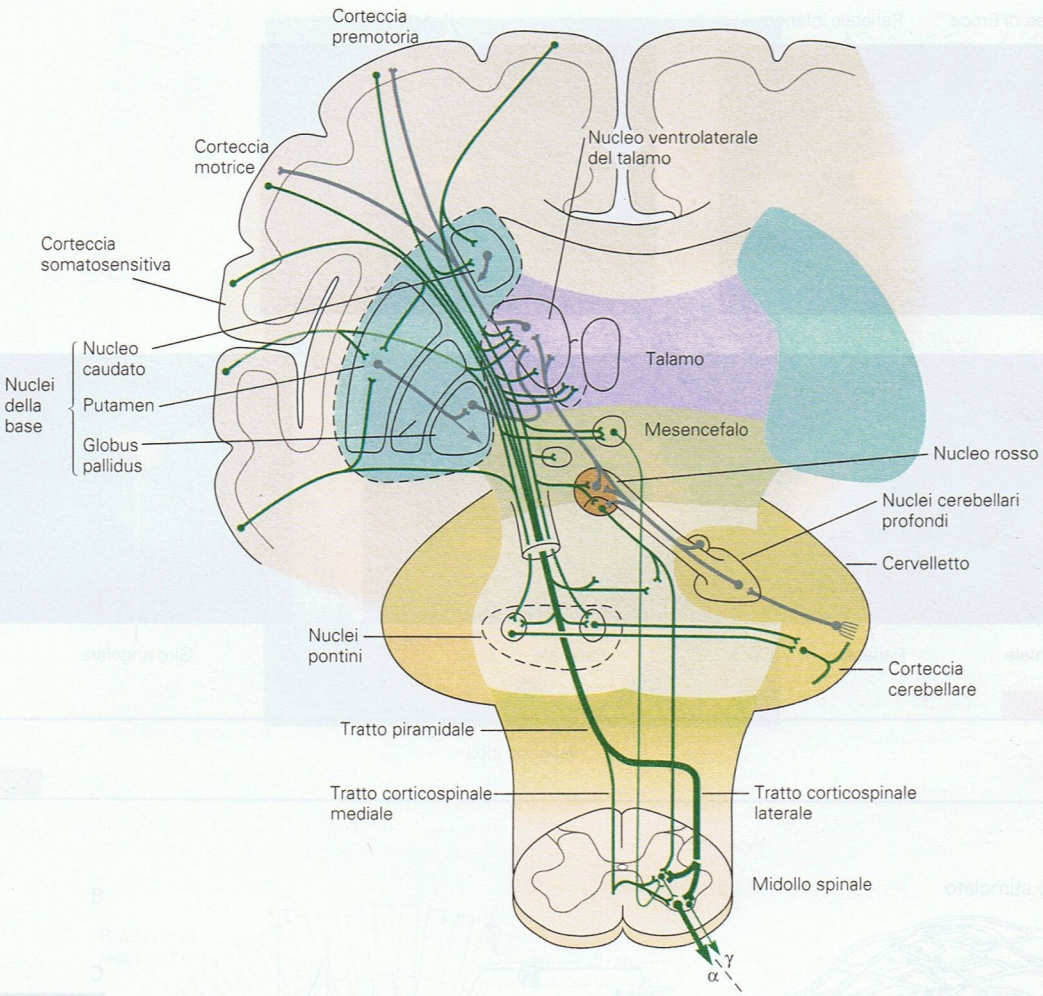


Figura 18.9

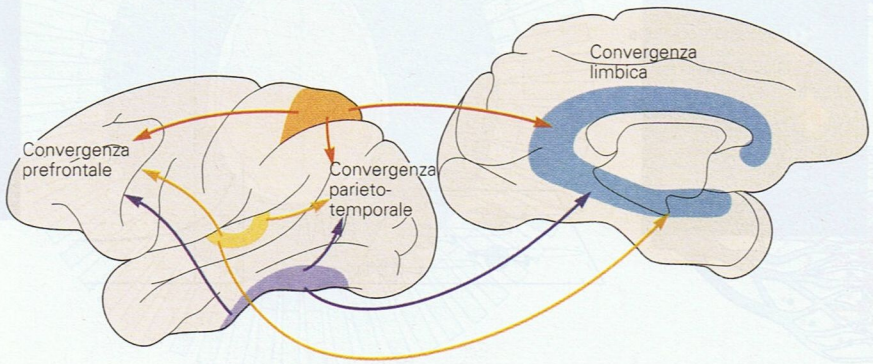


Figura 19.4

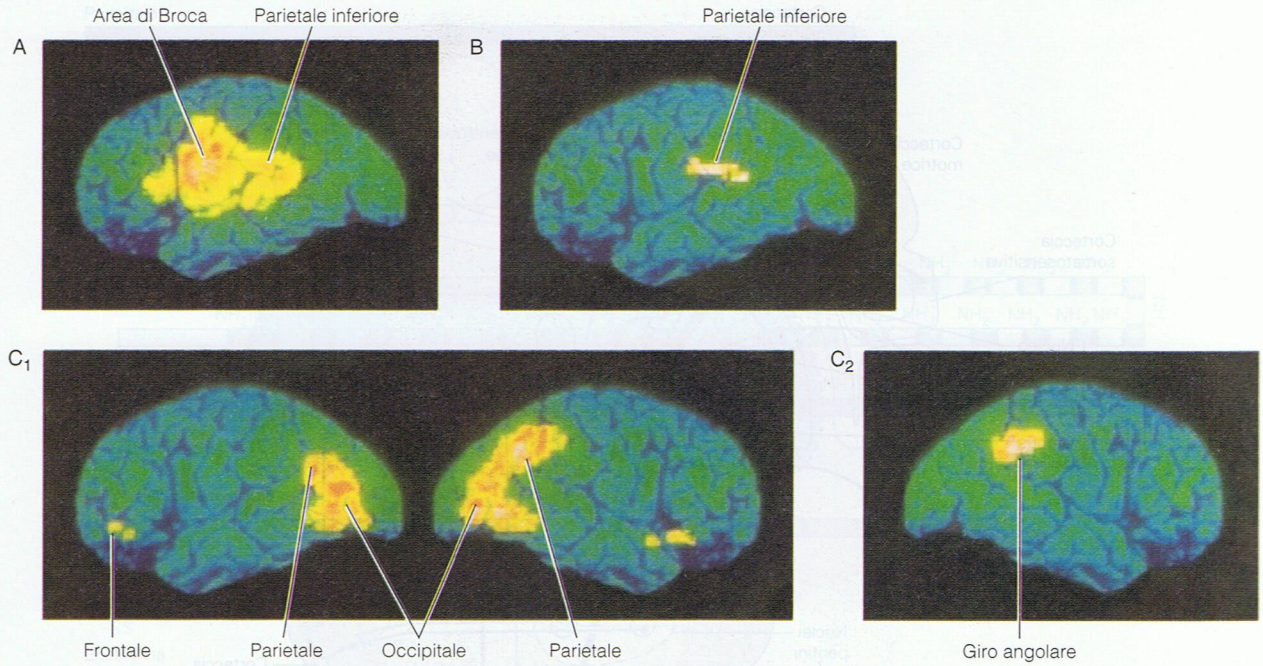


Figura 19.9

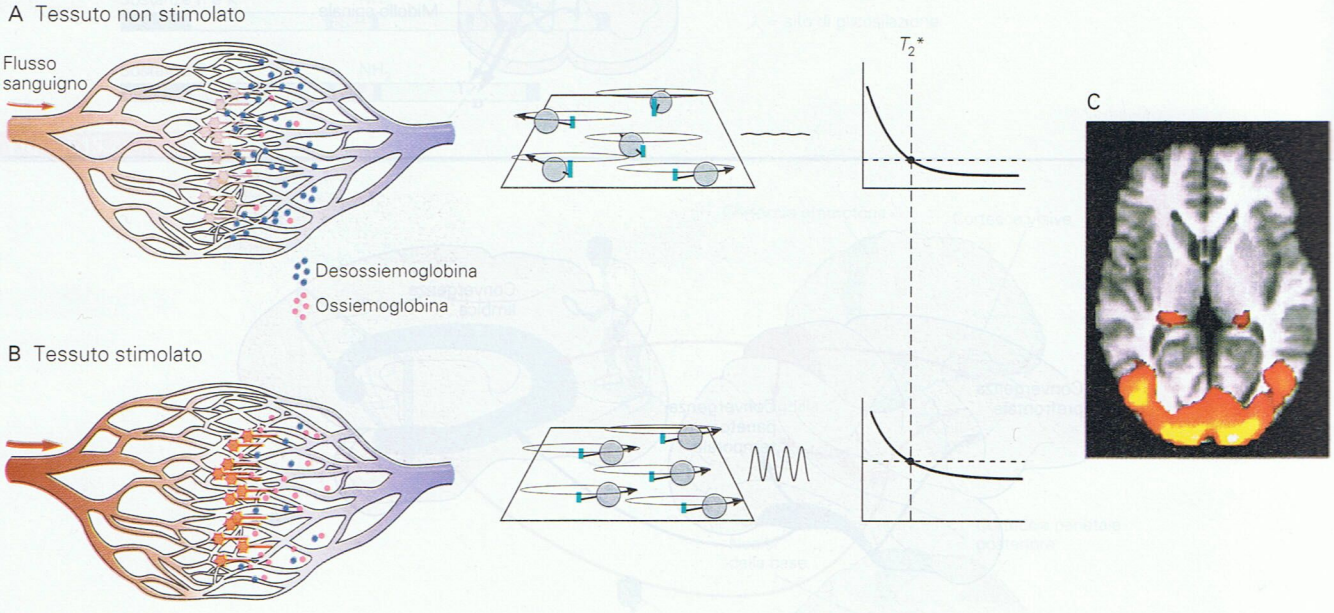
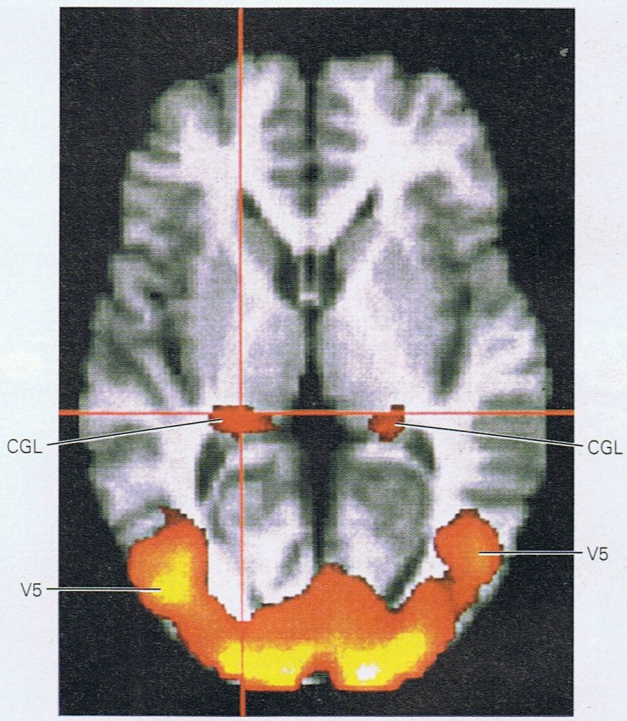


Figura 19.21



Lobi occipitali

Figura 19.22

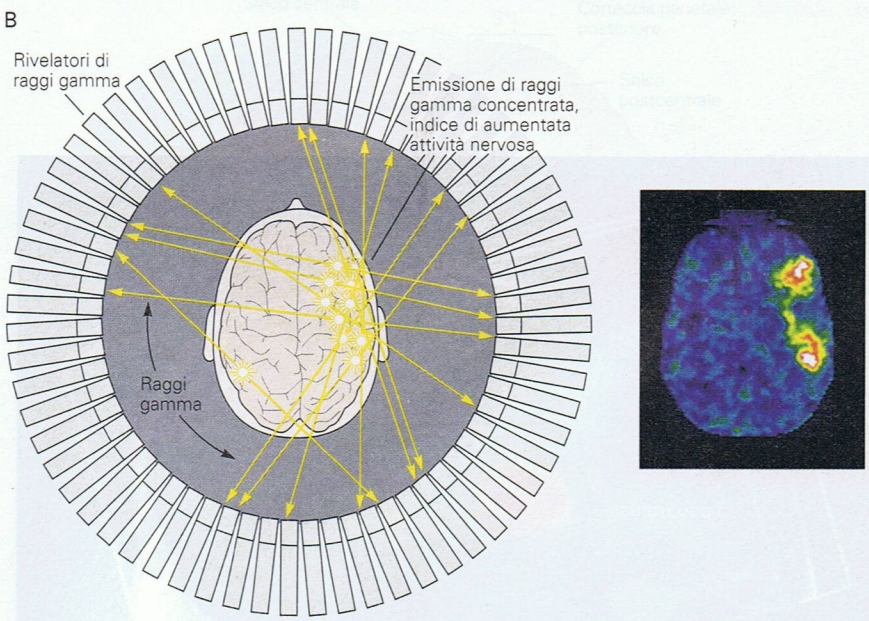


Figura 19.23

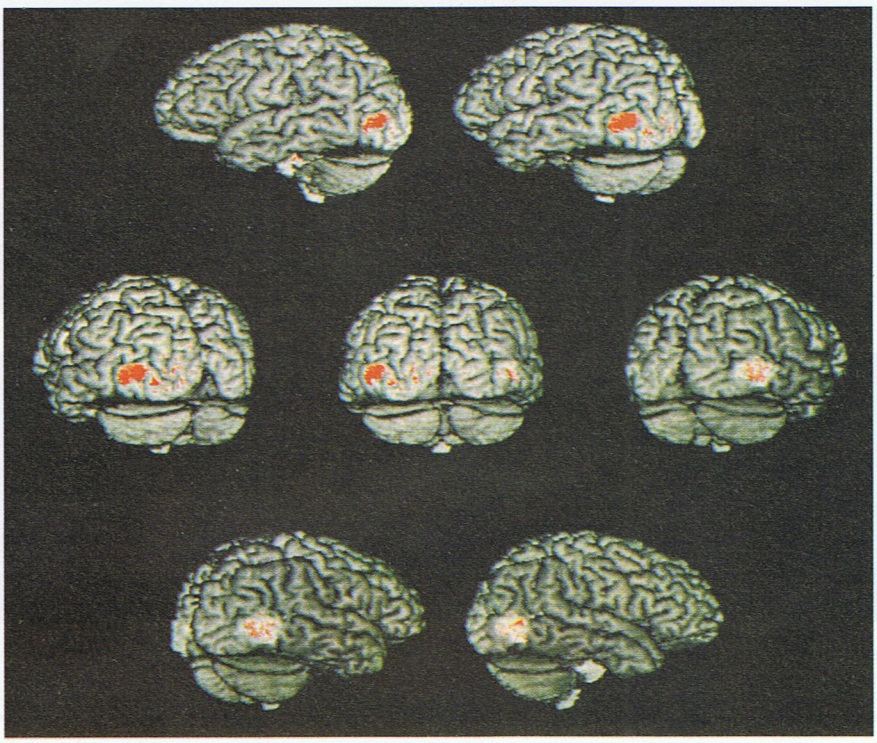


Figura 19.25

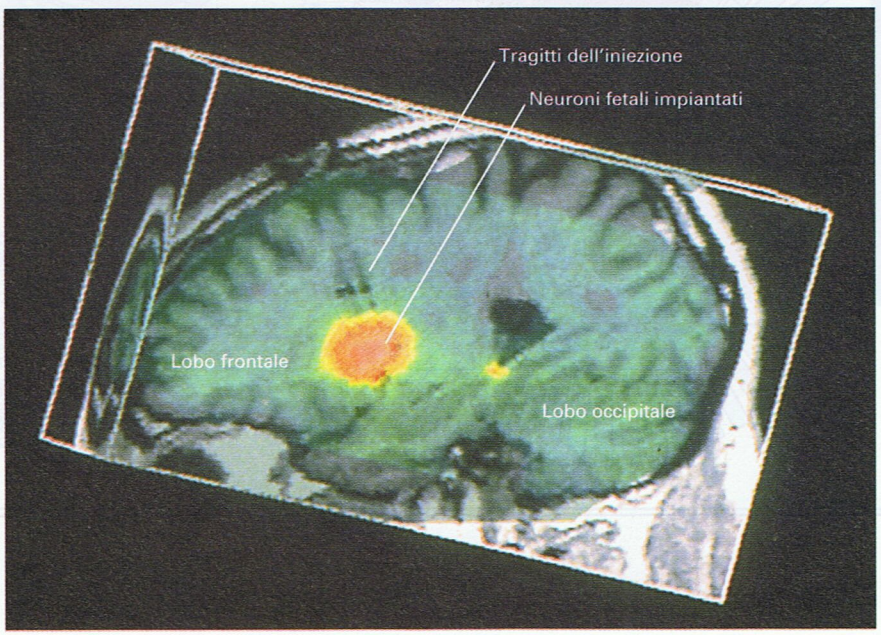


Figura 19.26

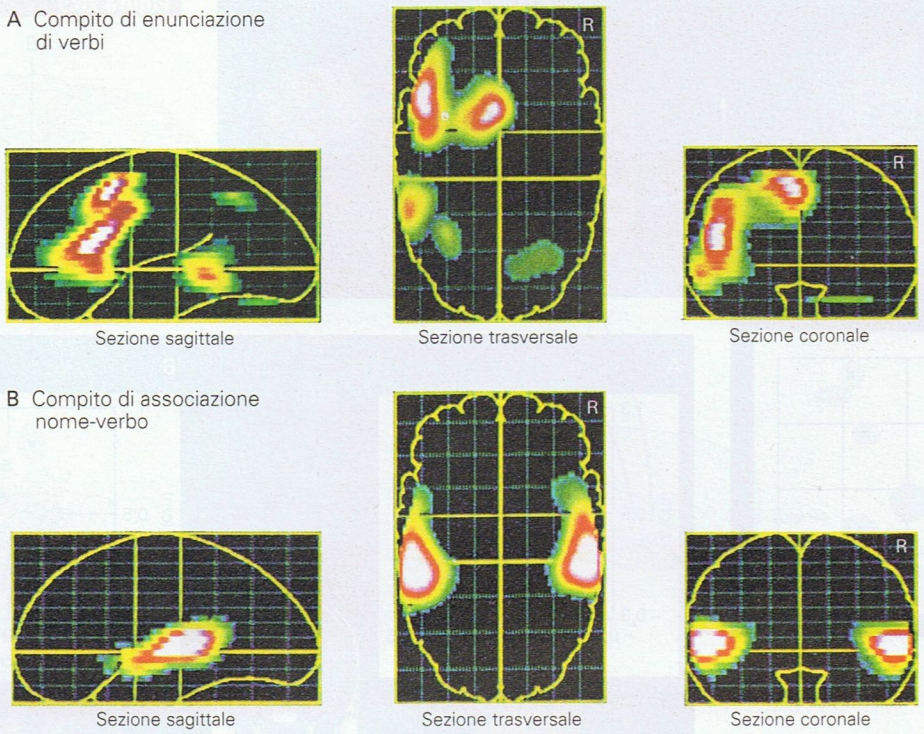


Figura 19.27

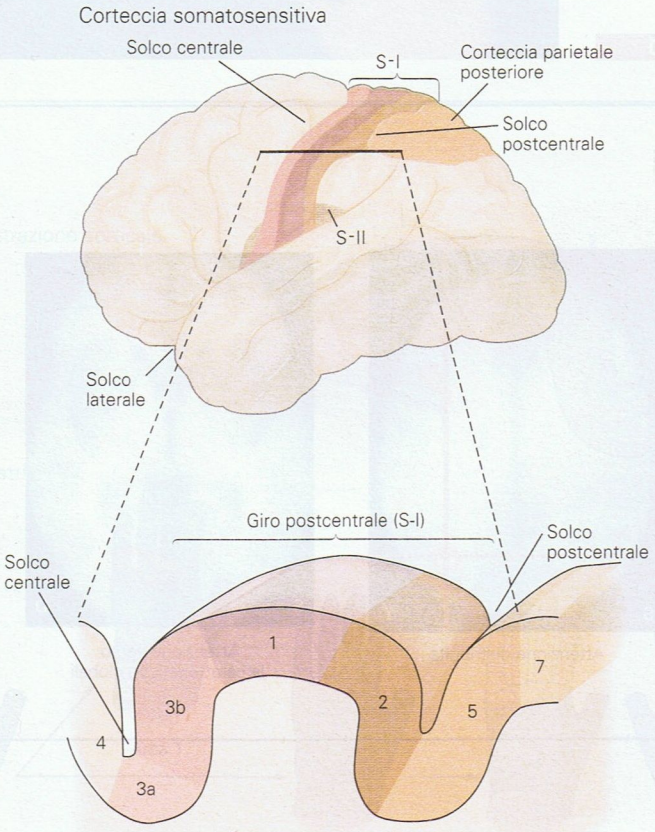
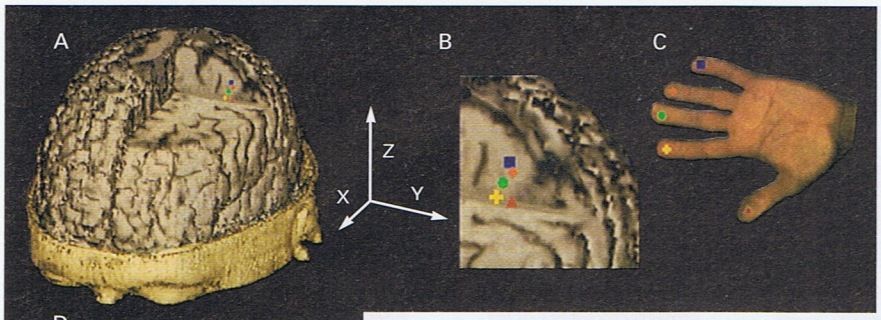


Figura 20.1



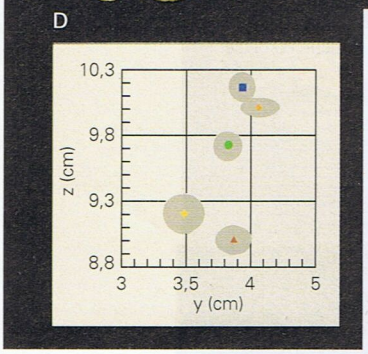


Figura 20.9

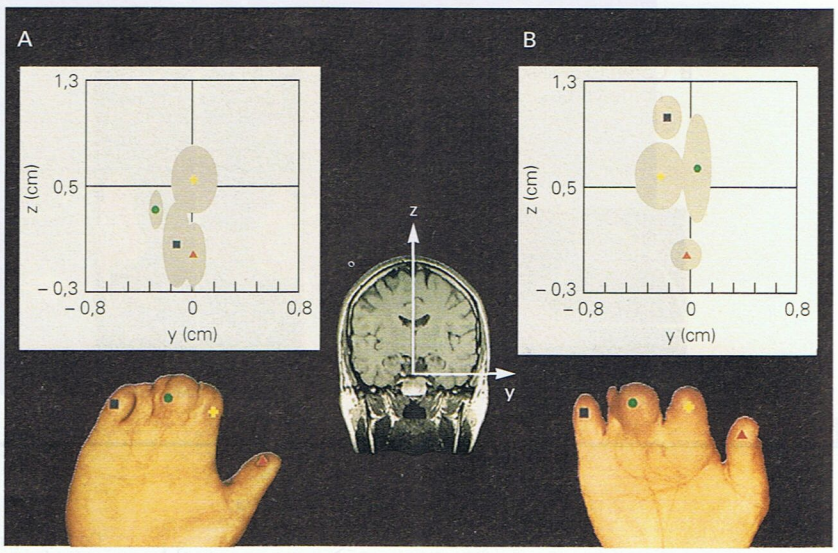
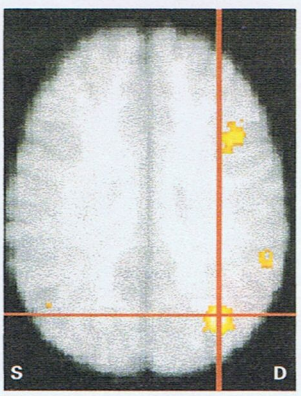


Figura 20.10

D
D
D
D
D
DDDDD



Attenzione distribuita

Attenzione verso le caratteristiche globali

Attenzione verso le caratteristiche locali

Figura 20.15

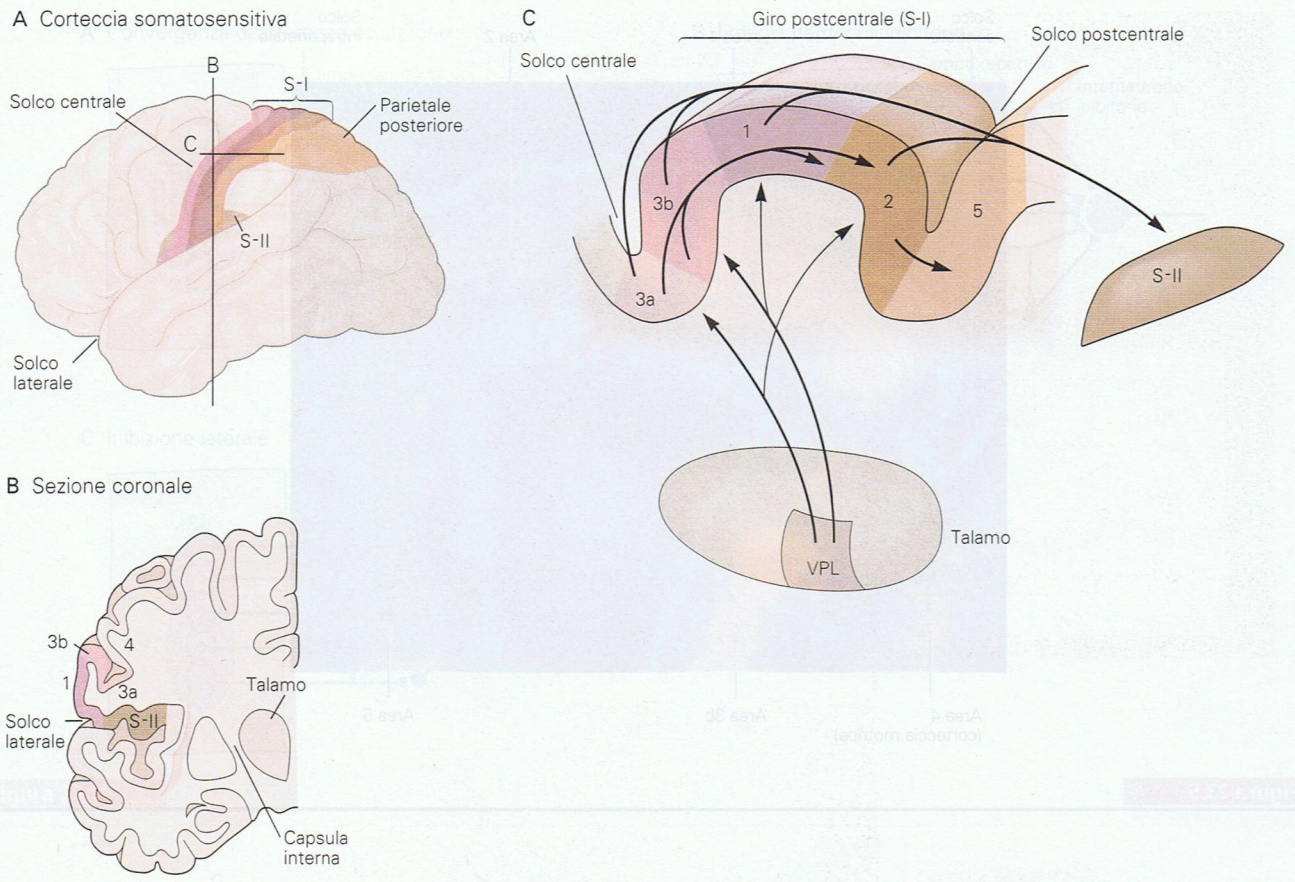


Figura 23.1

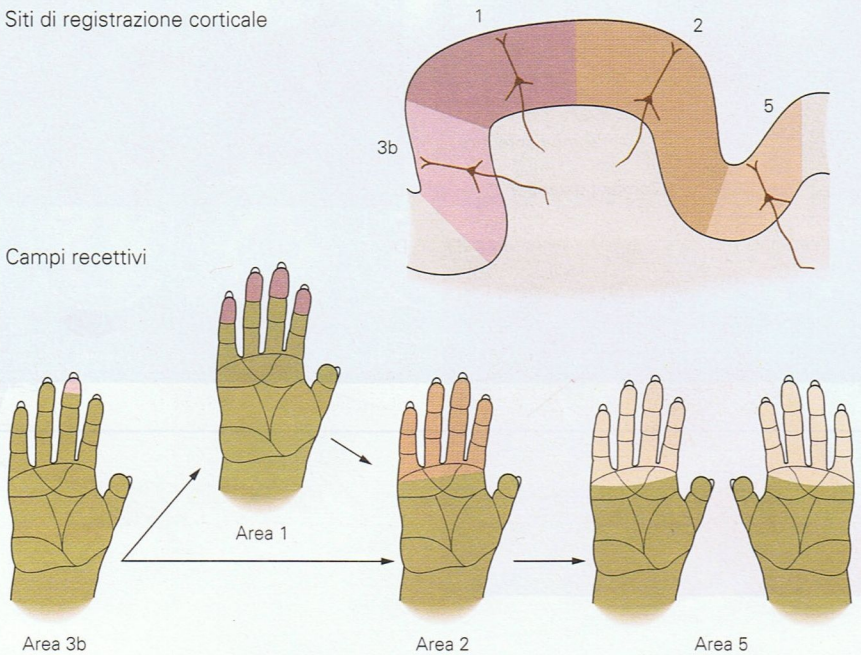


Figura 23.3

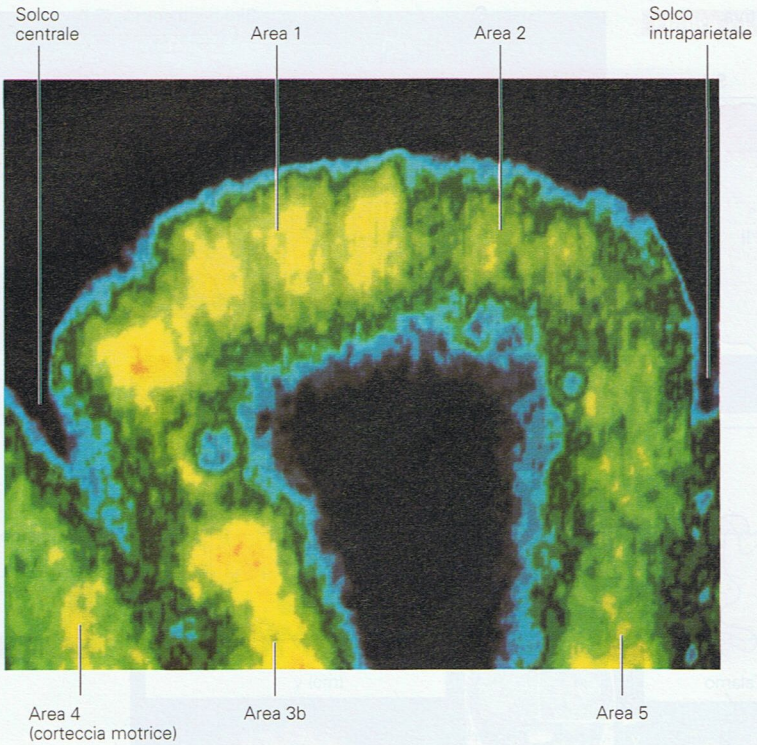


Figura 23.5

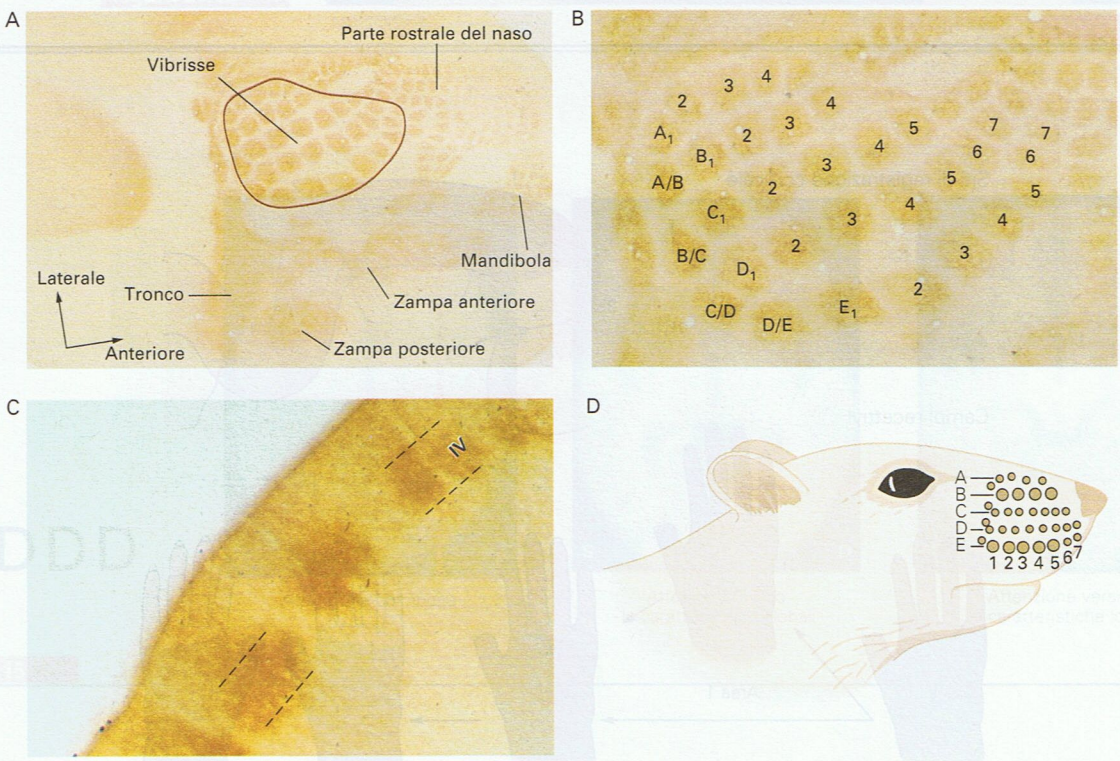


Figura 23.9

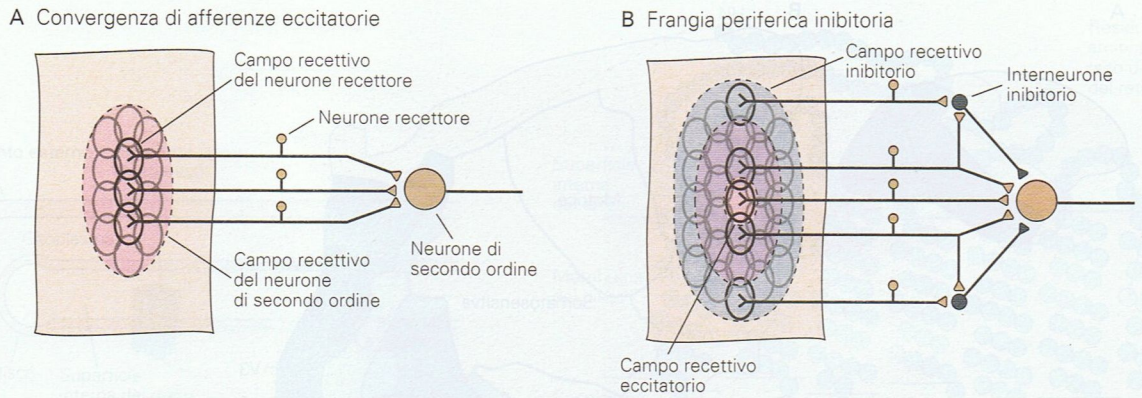


Figura 23.10

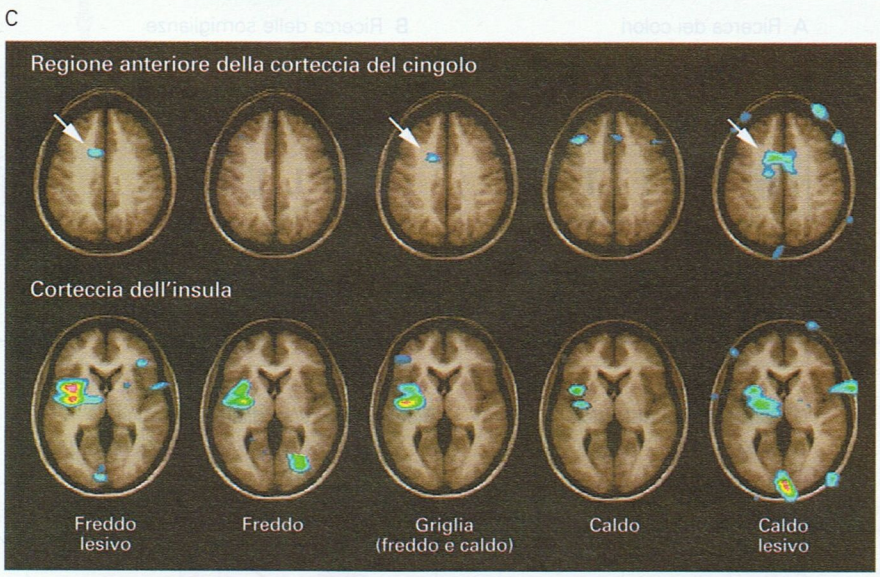


Figura 24.9C

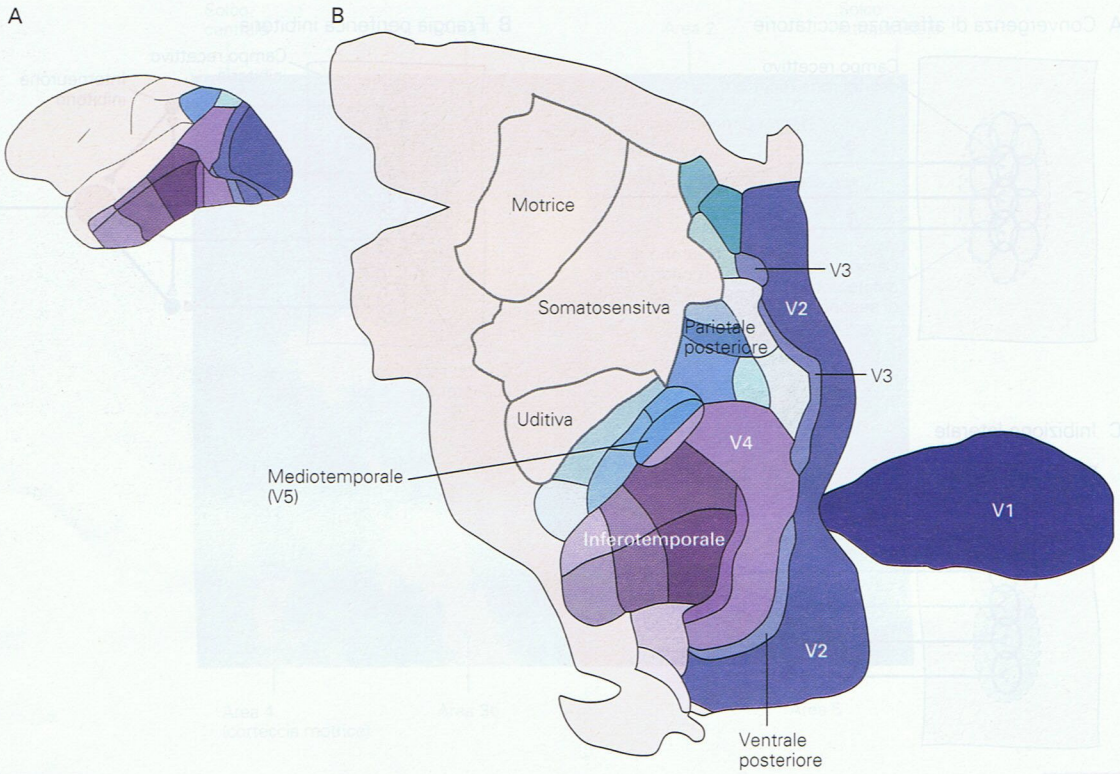


Figura 25.9

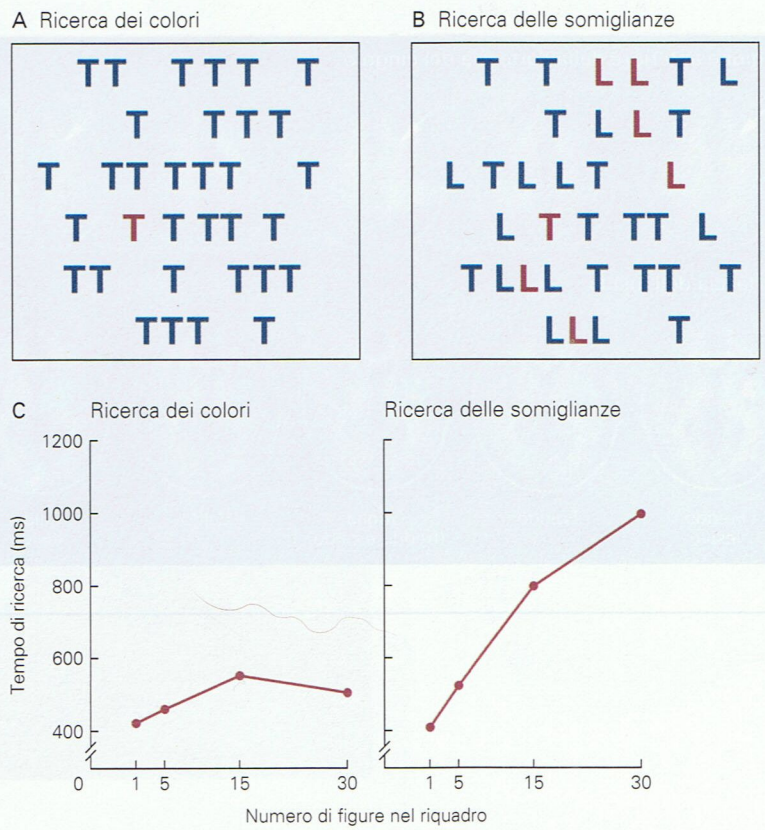
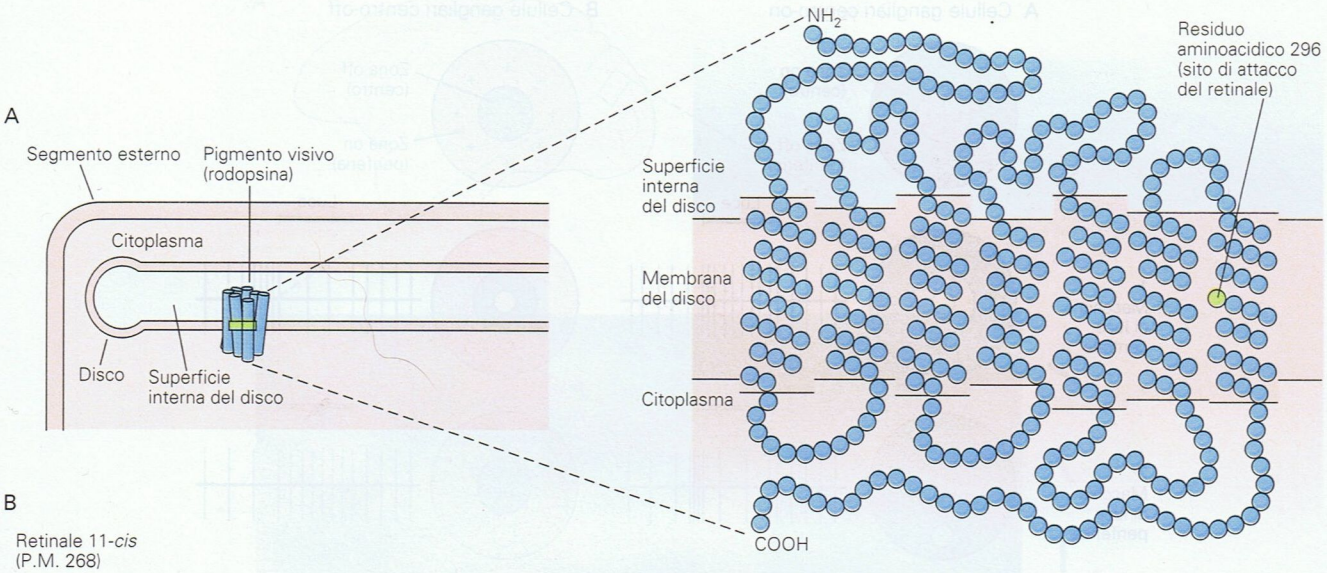


Figura 25.14



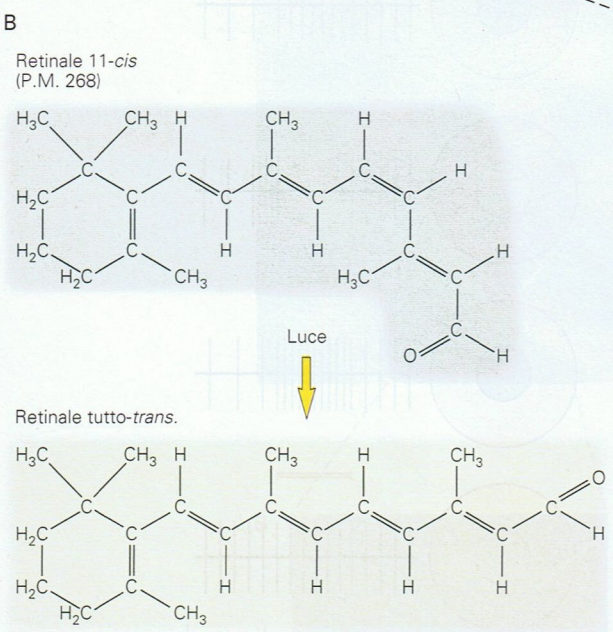


Figura 26.3

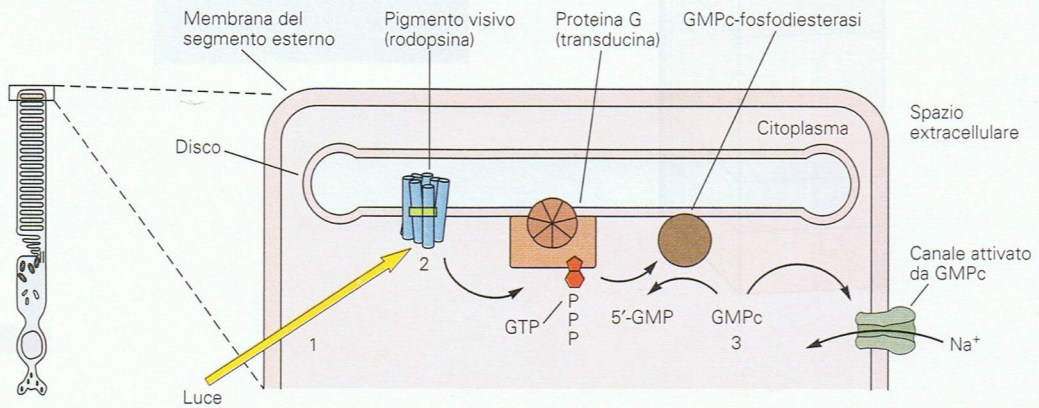


Figura 26.4

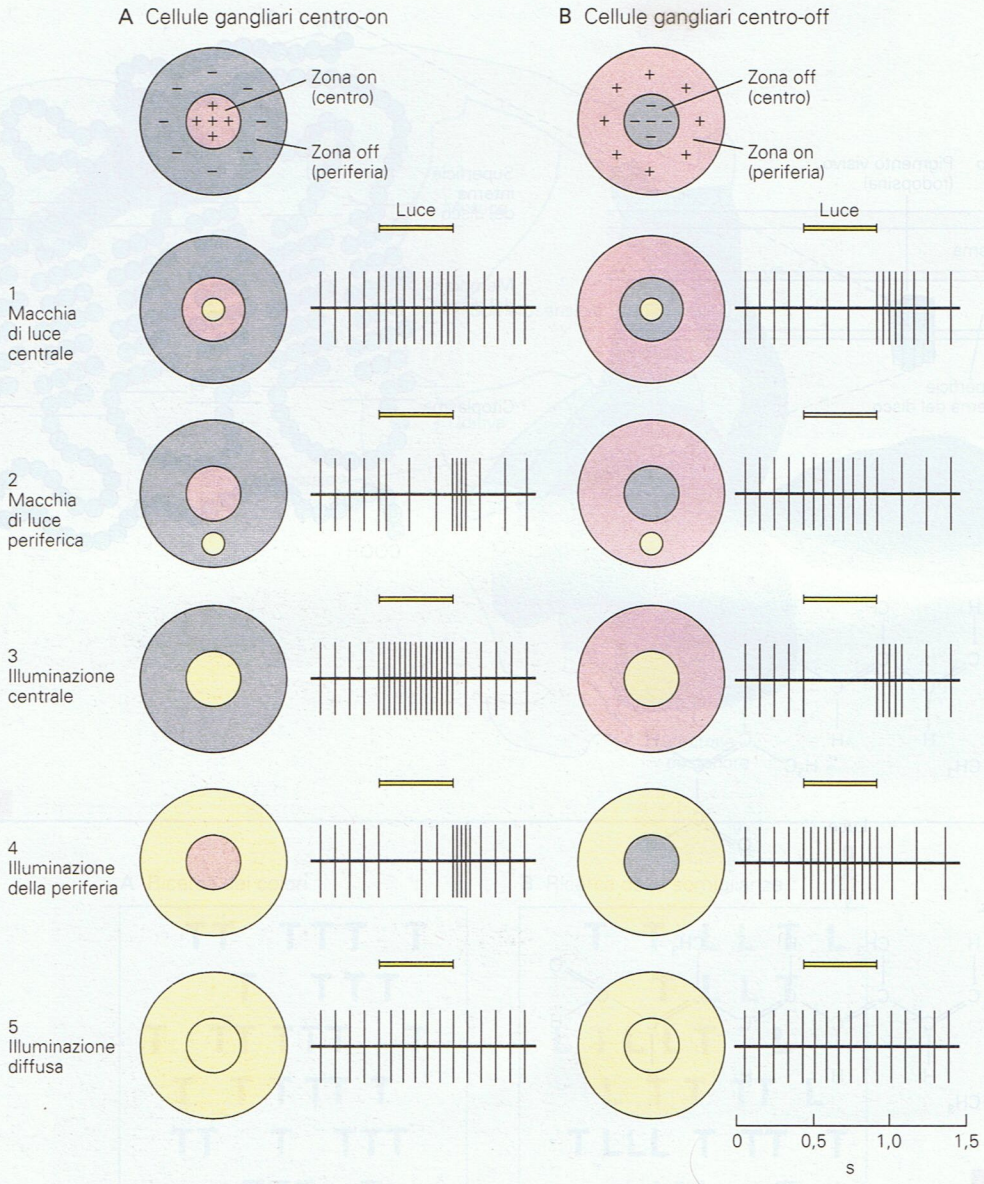

A Cellule gangliari centro-on
B Cellule gangliari centro-off
Zona on (centro)
Zona off (periferia)
Zona off (centro)
Zona on (periferia)
Luce
Luce
1 Macchia di luce centrale
2 Macchia di luce periferica
3 Illuminazione centrale
4 Illuminazione della periferia
5 Illuminazione diffusa
0
0,5
1,0
1,5
s

Figura 26.7

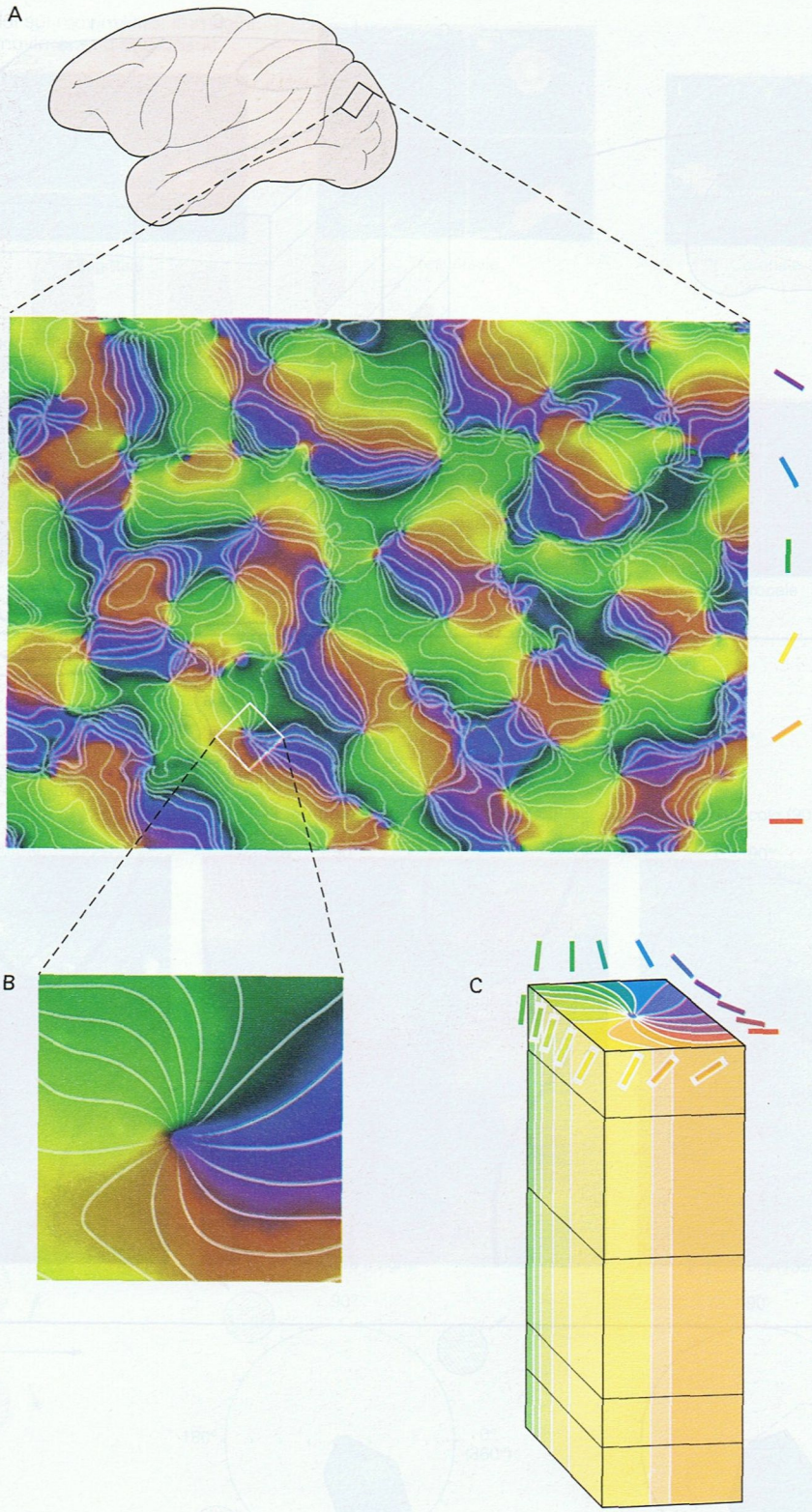


Figura 27.14

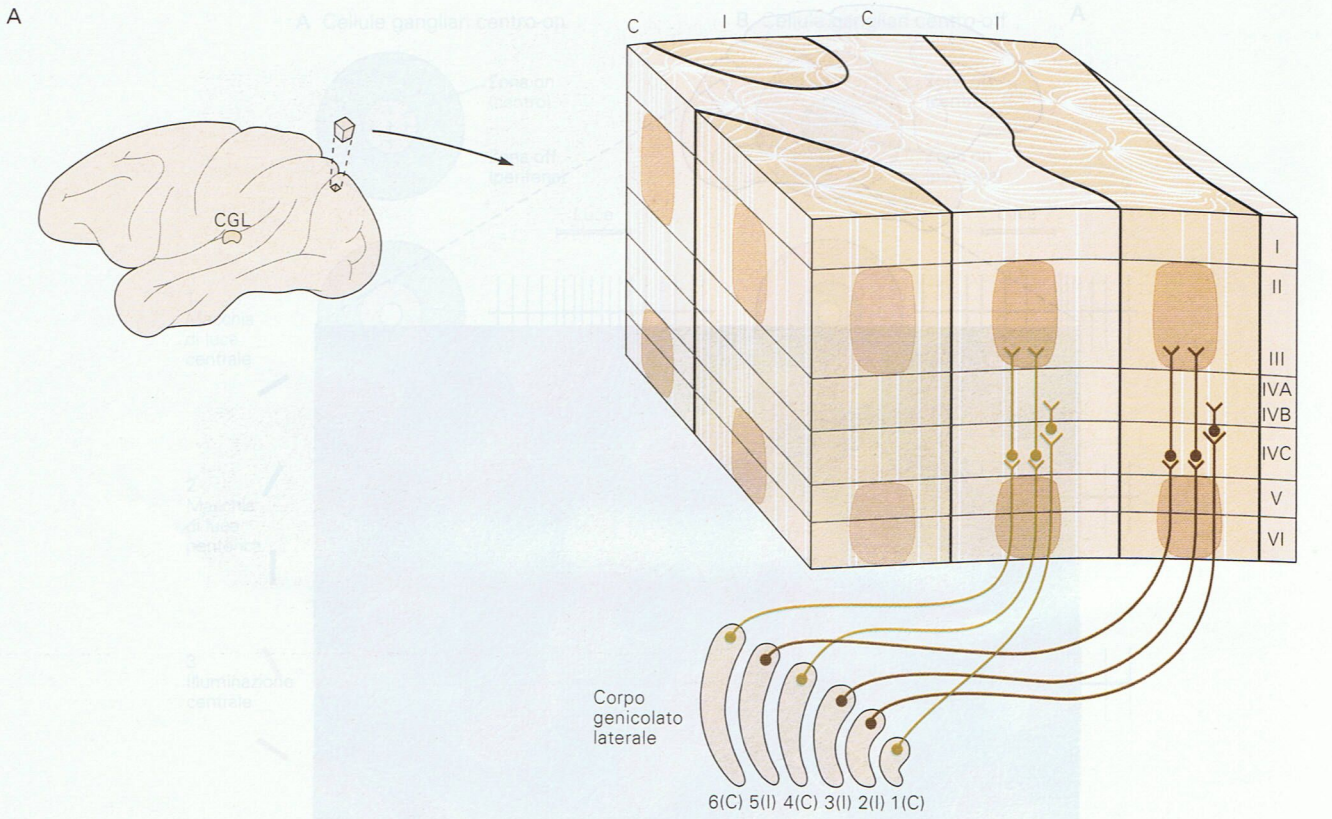

A
C
I
C
I
CGL
I
II
III
IVA
IVB
IVC
V
VI
Corpo
genicolato
laterale
6(C) 5(I) 4(C) 3(I) 2(I) 1(C)
B1
B2
B3

Figura 27.17

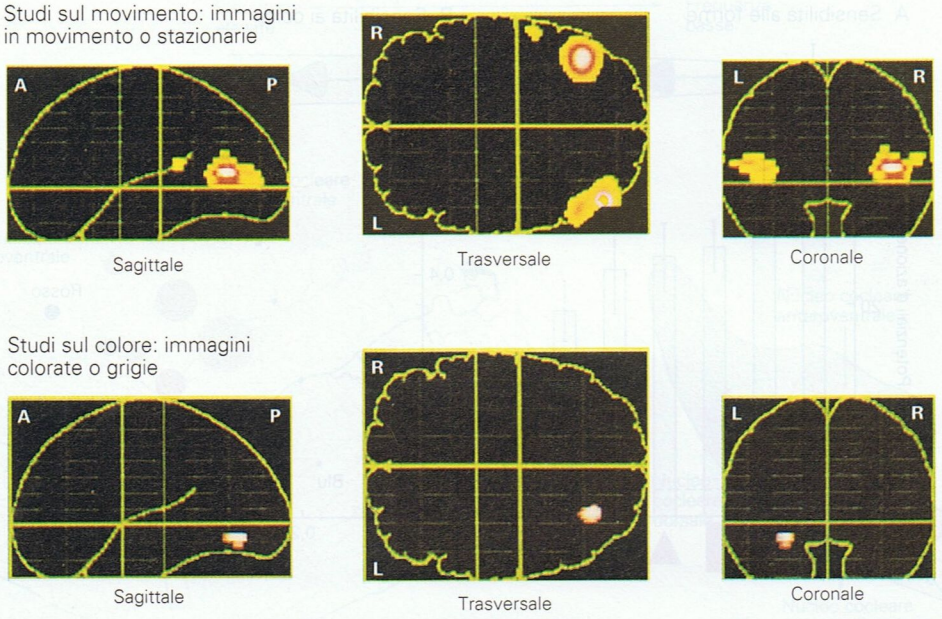


Figura 28.5

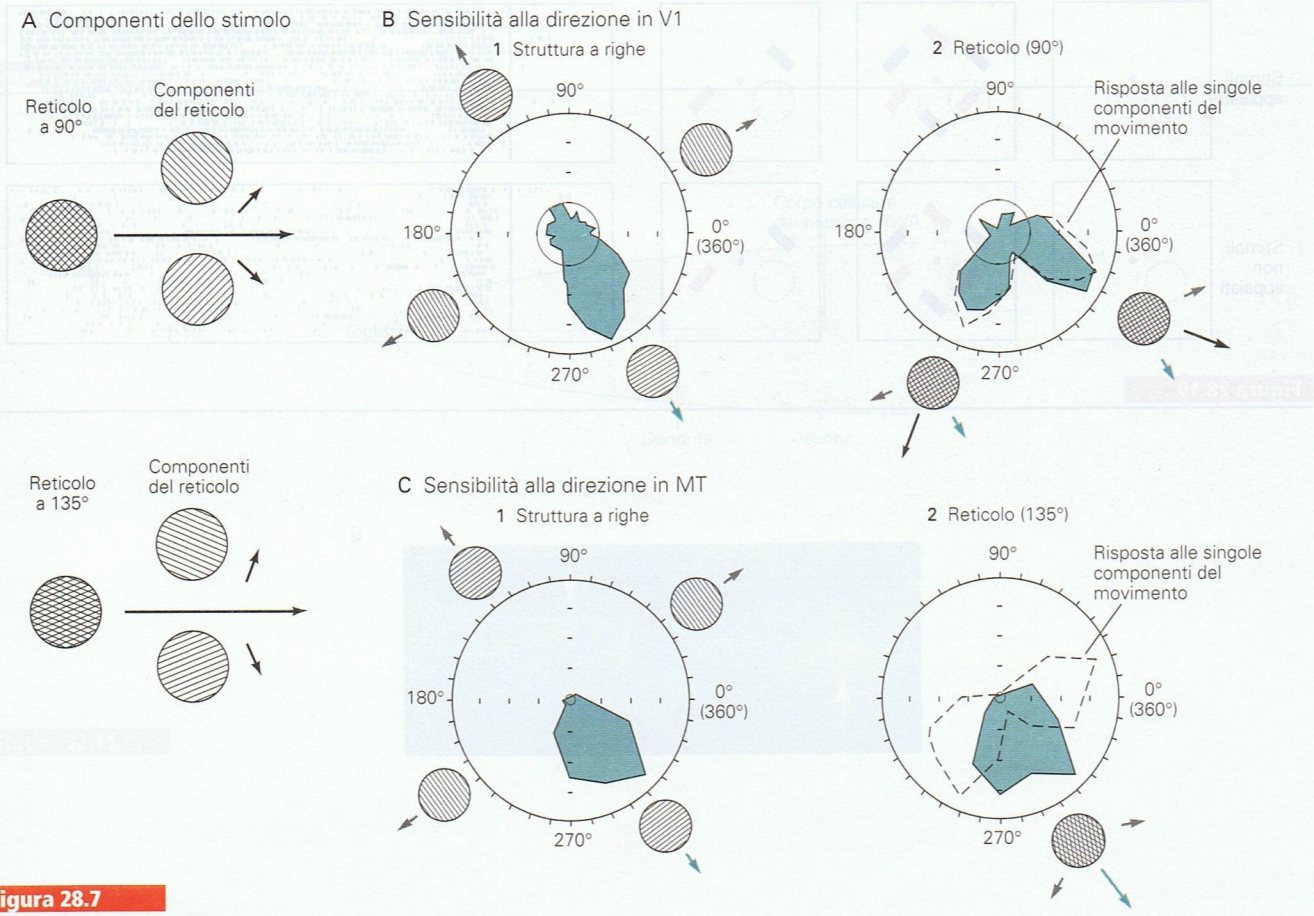


Figura 28.7

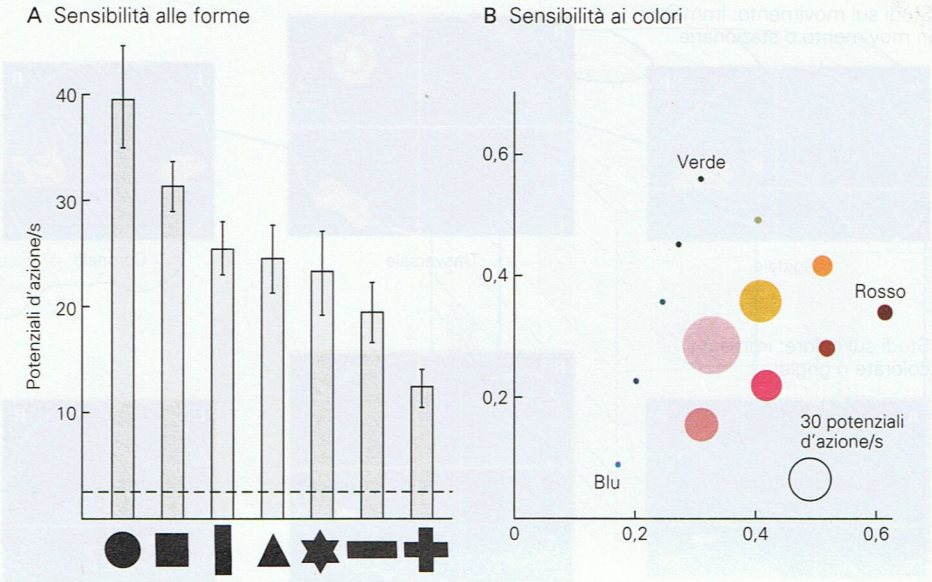


Figura 28.17

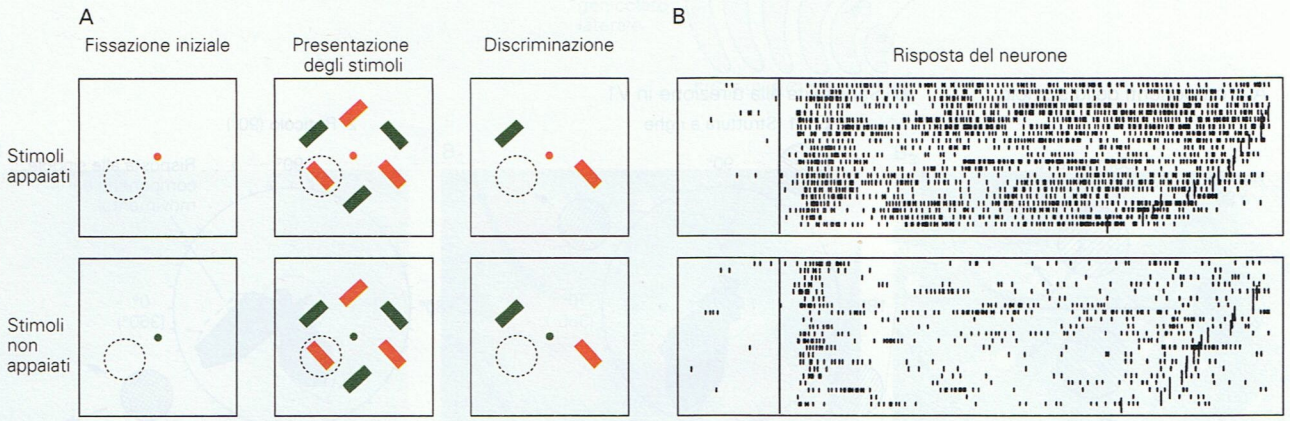


Figura 28.19

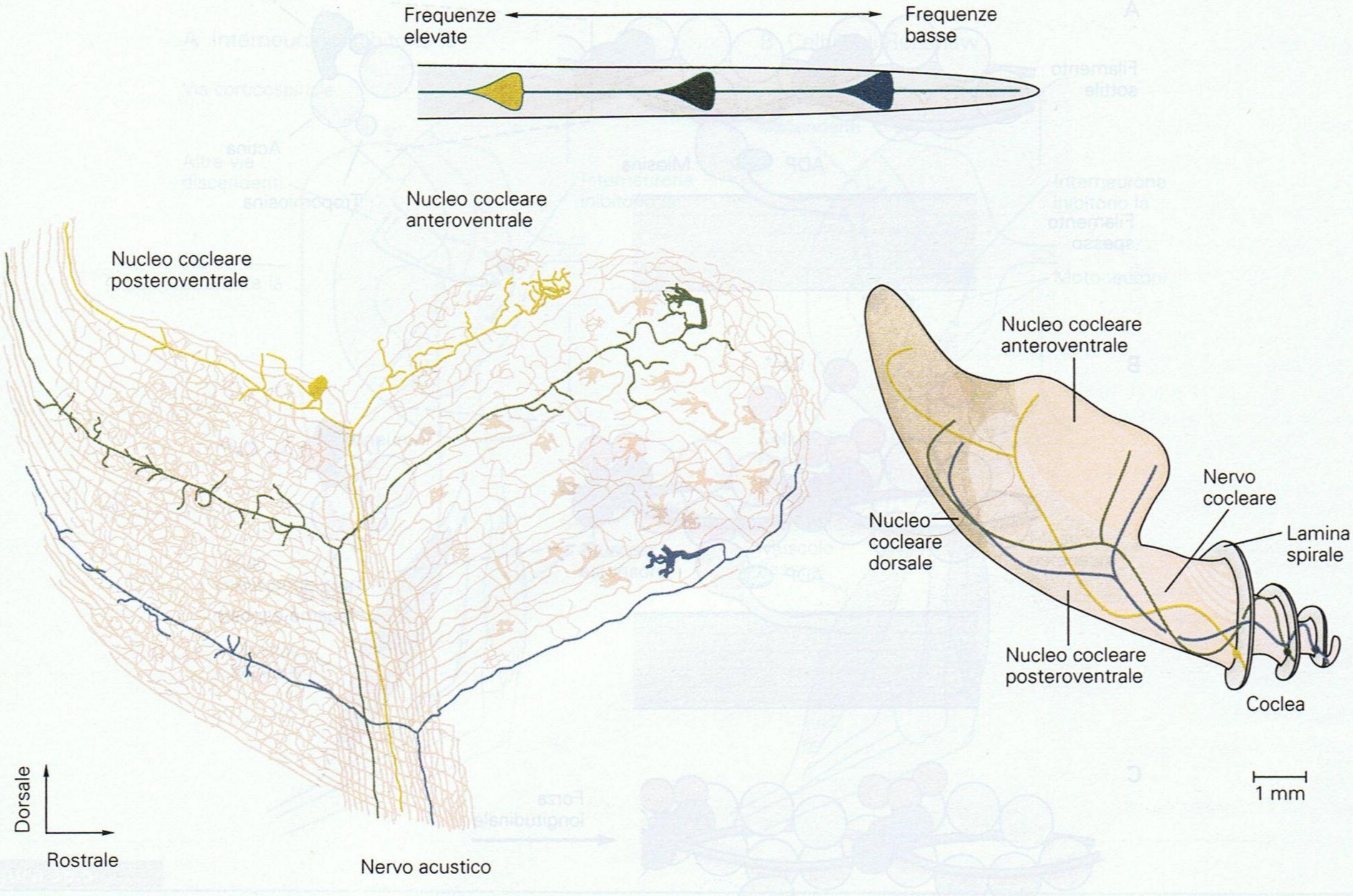
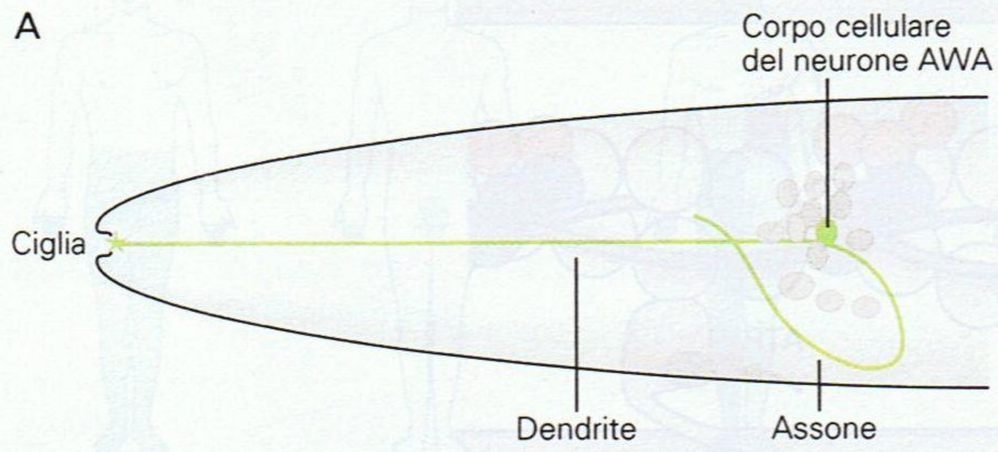


Figura 30.13



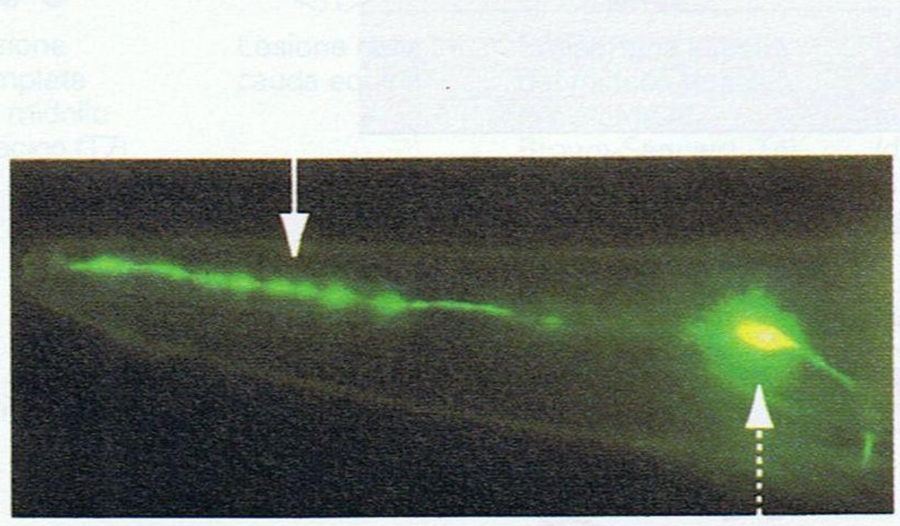


Figura 32.11

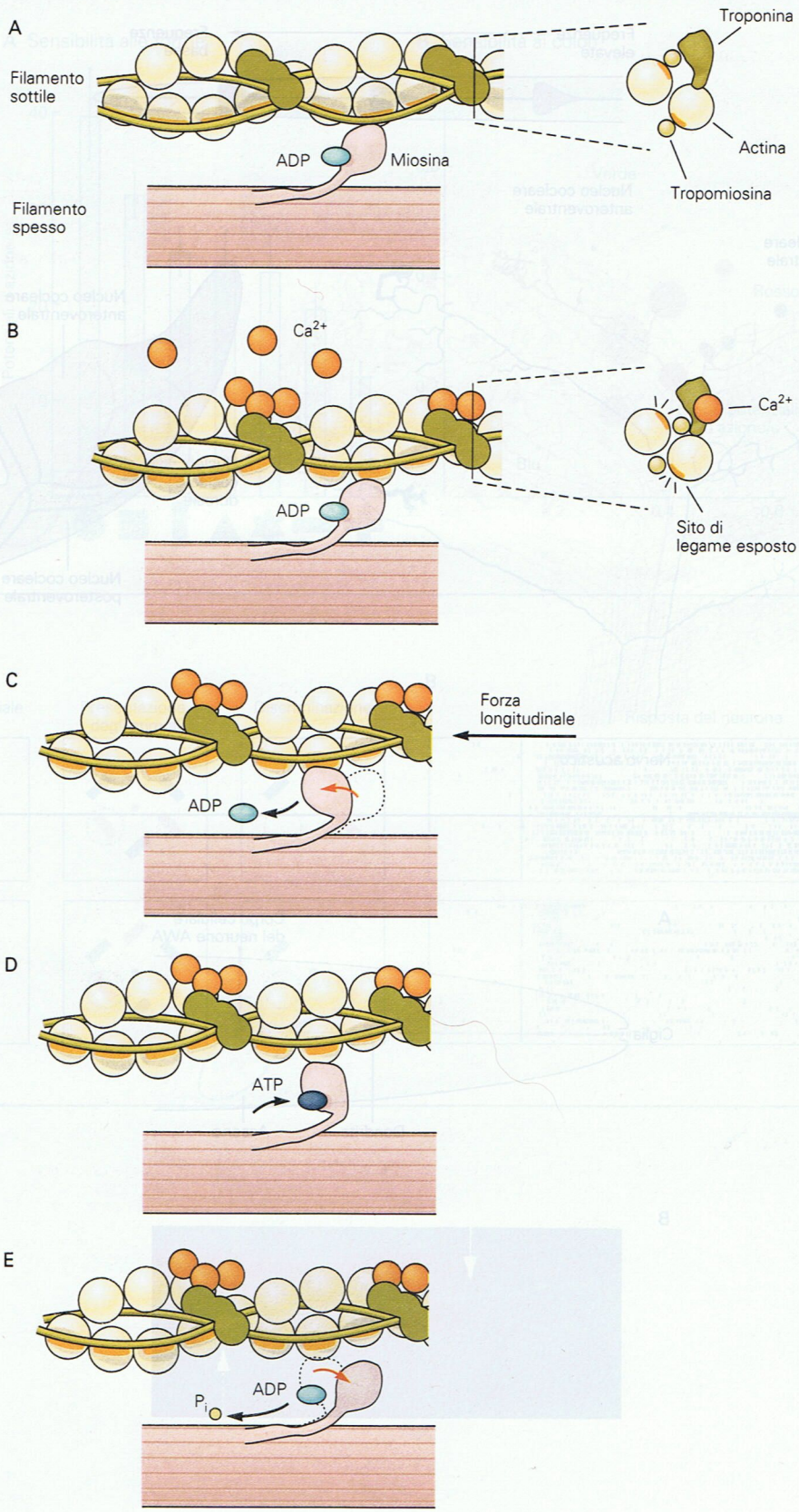

A
Filamento sottile
ADP
Miosina
Filamento spesso
Troponina
Actina
Tropomiosina
B
Ca^{2+}
ADP
Ca^{2+}
Sito di legame esposto
C
Forza longitudinale
ADP
D
ATP
E
ADP
P_i

Figura 34.3

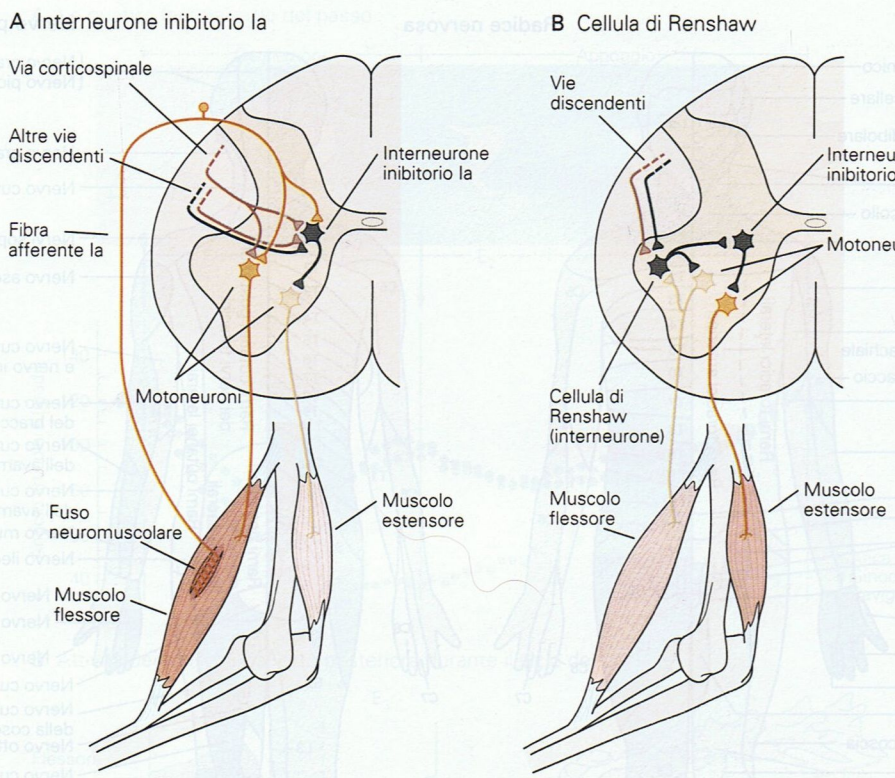


Figura 36.5

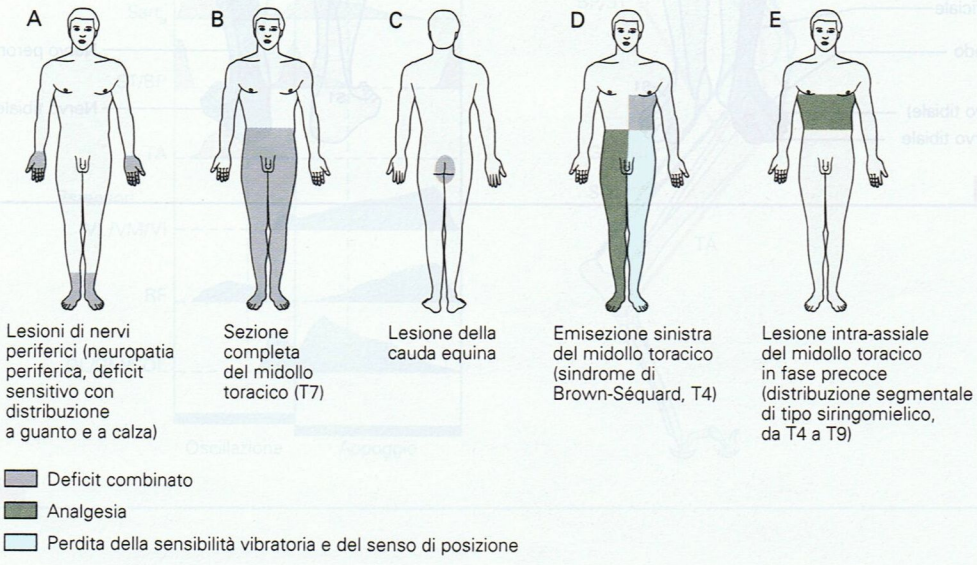


Figura 36.14

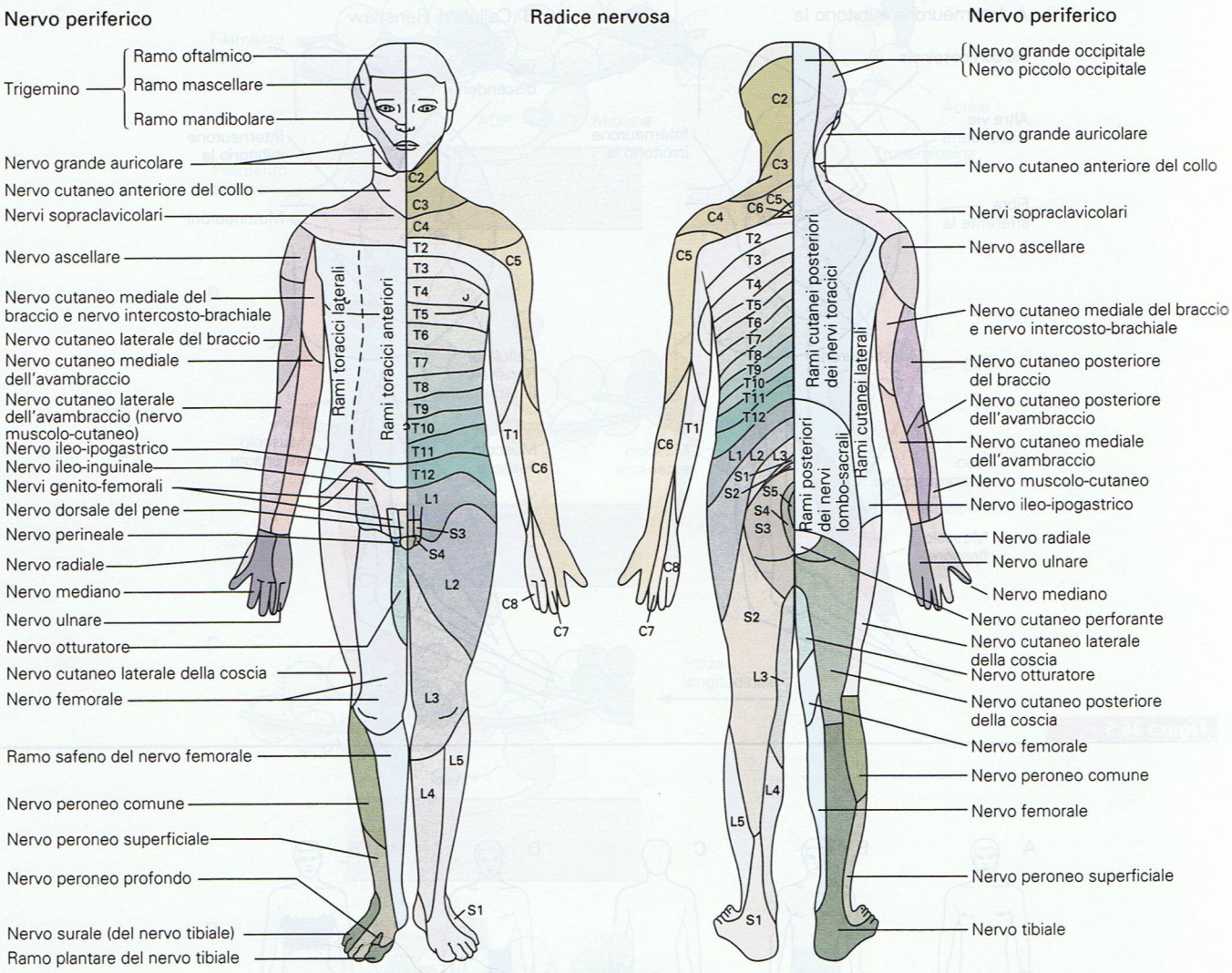
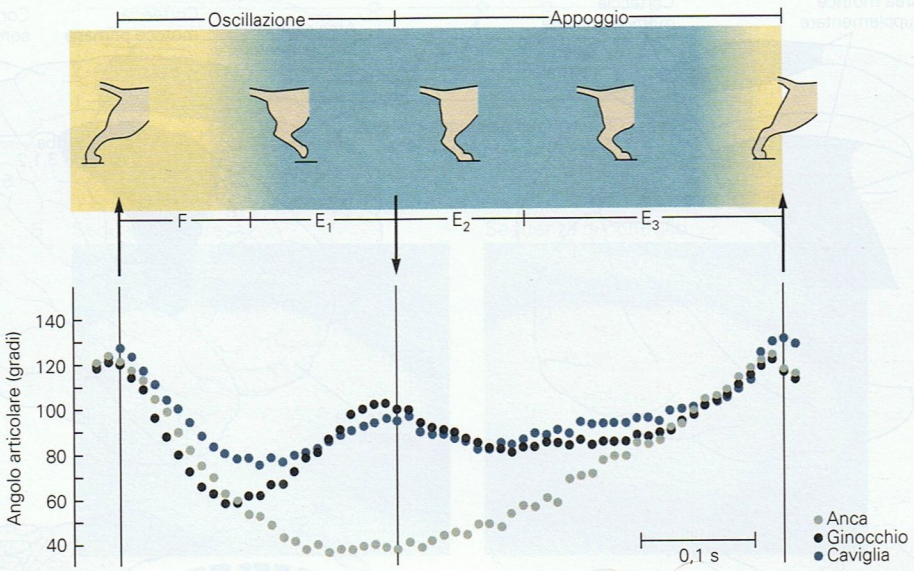

Nervo periferico
Radice nervosa
Nervo periferico
Trigemino
Ramo oftalmico
Ramo mascellare
Ramo mandibolare
Nervo grande auricolare
Nervo cutaneo anteriore del collo
Nervi sopraclavicolari
Nervo ascellare
Nervo cutaneo mediale del braccio e nervo intercosto-brachiale
Nervo cutaneo laterale del braccio
Nervo cutaneo mediale dell'avambraccio
Nervo cutaneo laterale dell'avambraccio (nervo muscolo-cutaneo)
Nervo ileo-ipogastrico
Nervo ileo-inguinale
Nervi genito-femorali
Nervo dorsale del pene
Nervo perineale
Nervo radiale
Nervo mediano
Nervo ulnare
Nervo otturatore
Nervo cutaneo laterale della coscia
Nervo femorale
Ramo safeno del nervo femorale
Nervo peroneo comune
Nervo peroneo superficiale
Nervo peroneo profondo
Nervo surale (del nervo tibiale)
Ramo plantare del nervo tibiale
Rami toracici laterali
Rami toracici anteriori
C2
C3
C4
C5
C6
C7
C8
T1
T2
T3
T4
T5
T6
T7
T8
T9
T10
T11
T12
L1
L2
L3
L4
L5
S1
S3
S4
Rami cutanei posteriori dei nervi toracici
Rami cutanei laterali
Rami posteriori dei nervi lombo-sacrali
S2
S5
Nervo grande occipitale
Nervo piccolo occipitale
Nervo grande auricolare
Nervo cutaneo anteriore del collo
Nervi sopraclavicolari
Nervo ascellare
Nervo cutaneo mediale del braccio e nervo intercosto-brachiale
Nervo cutaneo posteriore del braccio
Nervo cutaneo posteriore dell'avambraccio
Nervo cutaneo mediale dell'avambraccio
Nervo muscolo-cutaneo
Nervo ileo-ipogastrico
Nervo radiale
Nervo ulnare
Nervo mediano
Nervo cutaneo perforante
Nervo cutaneo laterale della coscia
Nervo otturatore
Nervo cutaneo posteriore della coscia
Nervo femorale
Nervo peroneo comune
Nervo femorale
Nervo peroneo superficiale
Nervo tibiale

Figura 36.15

A Le quattro fasi del ciclo del passo



B Attività dei muscoli dell'arto posteriore durante il ciclo del passo

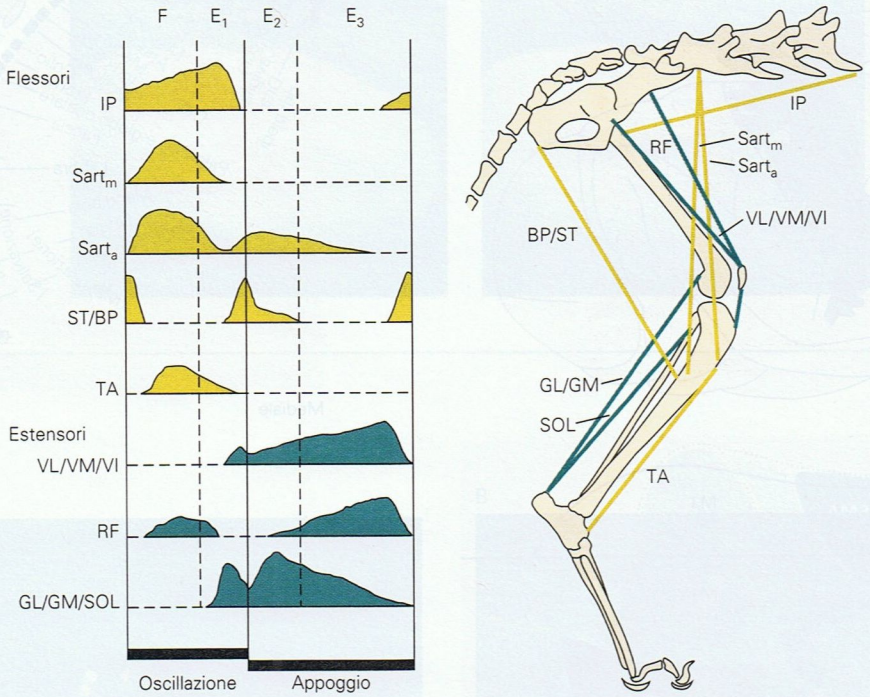


Figura 37.2

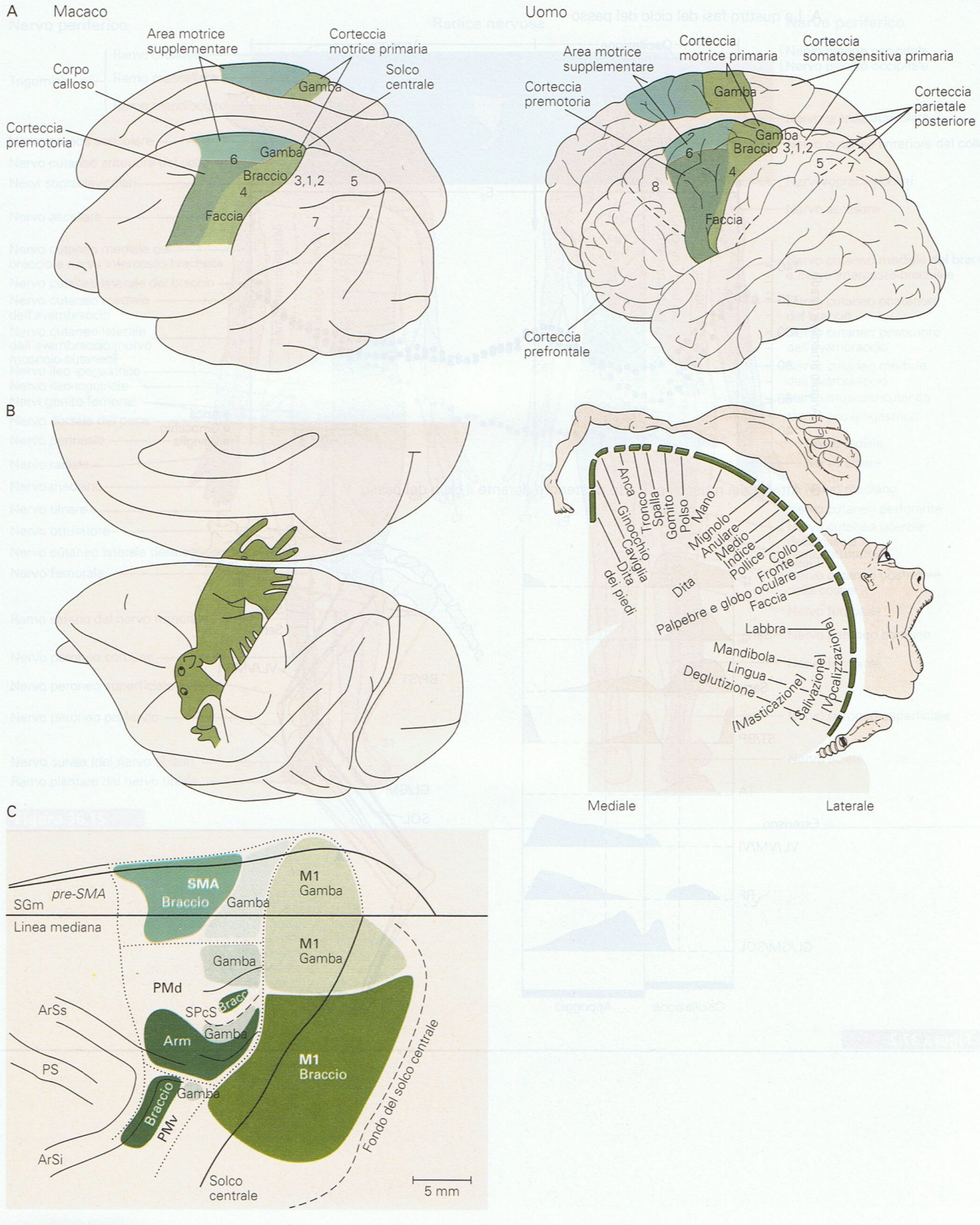

A
Macaco
Area motrice supplementare
Corteccia motrice primaria
Corpo calloso
Solco centrale
Gamba
Corteccia premotoria
6
Gamba
Braccio
3,1,2
5
4
Faccia
7
Uomo
Area motrice supplementare
Corteccia motrice primaria
Corteccia somatosensitiva primaria
Corteccia premotoria
Gamba
Corteccia parietale posteriore
Gamba
Braccio 3,1,2
6
5
7
4
8
Faccia
Corteccia prefrontale
B
Anca
Ginocchio
Caviglia
Dita dei piedi
Occhio
Spalla
Gomito
Polso
Mano
Mignolo
Anulare
Medio
Indice
Pollice
Collo
Fronte
Dita
Palpebre e globo oculare
Faccia
Labbra
Mandibola
Lingua
Deglutizione
(Masticazione)
(Salivazione)
(Vocalizzazione)
Mediale
Laterale
C
SGm
pre-SMA
SMA
Braccio
Gamba
M1
Gamba
Linea mediana
Gamba
M1
Gamba
PMd
SPcS
Braccio
ArSs
Arm
Gamba
M1
Braccio
PS
Gamba
Braccio
PMv
ArSi
Fondo del solco centrale
Solco centrale
5 mm

Figura 38.1

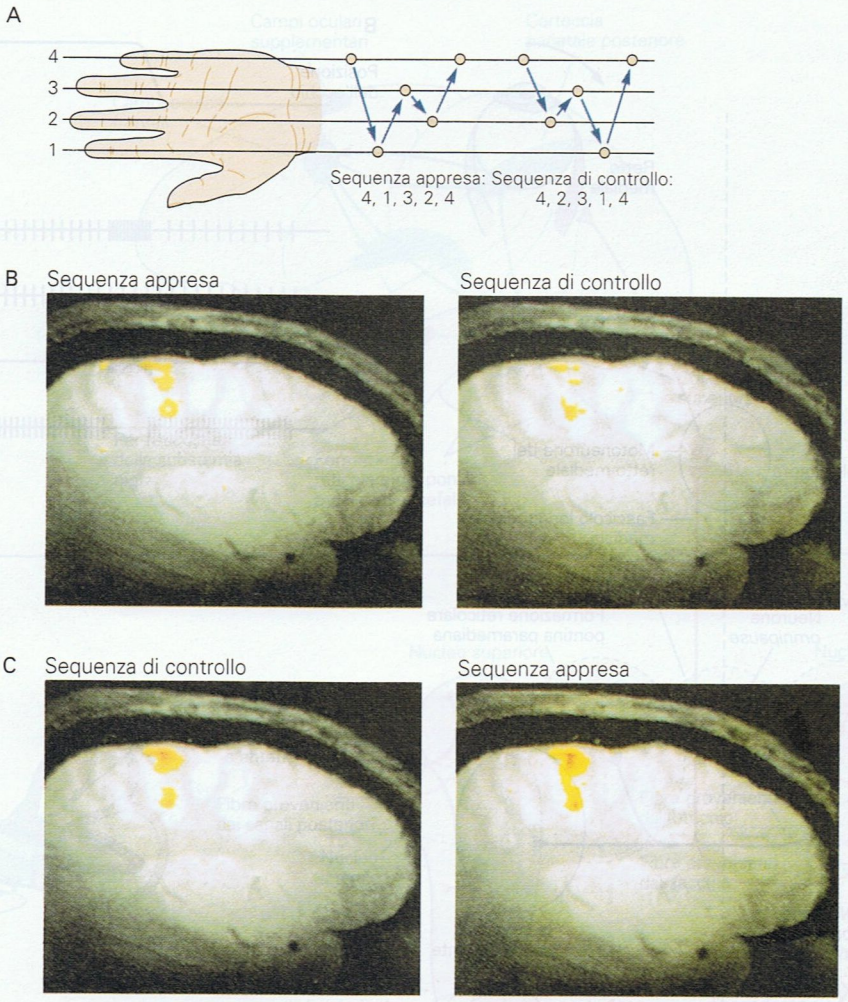


Figura 38.7

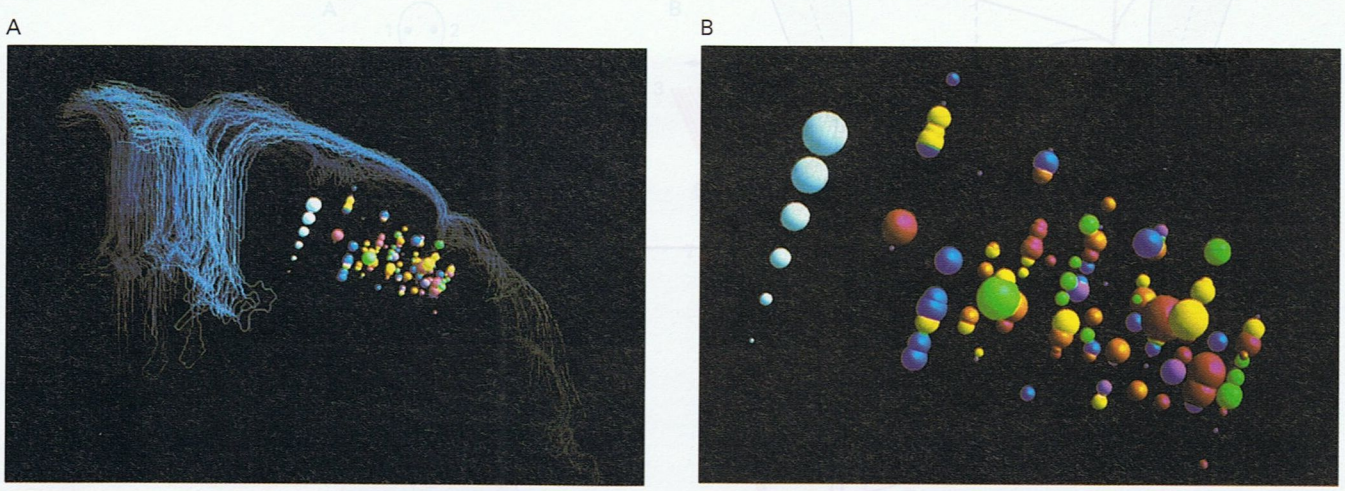


Figura 38.15

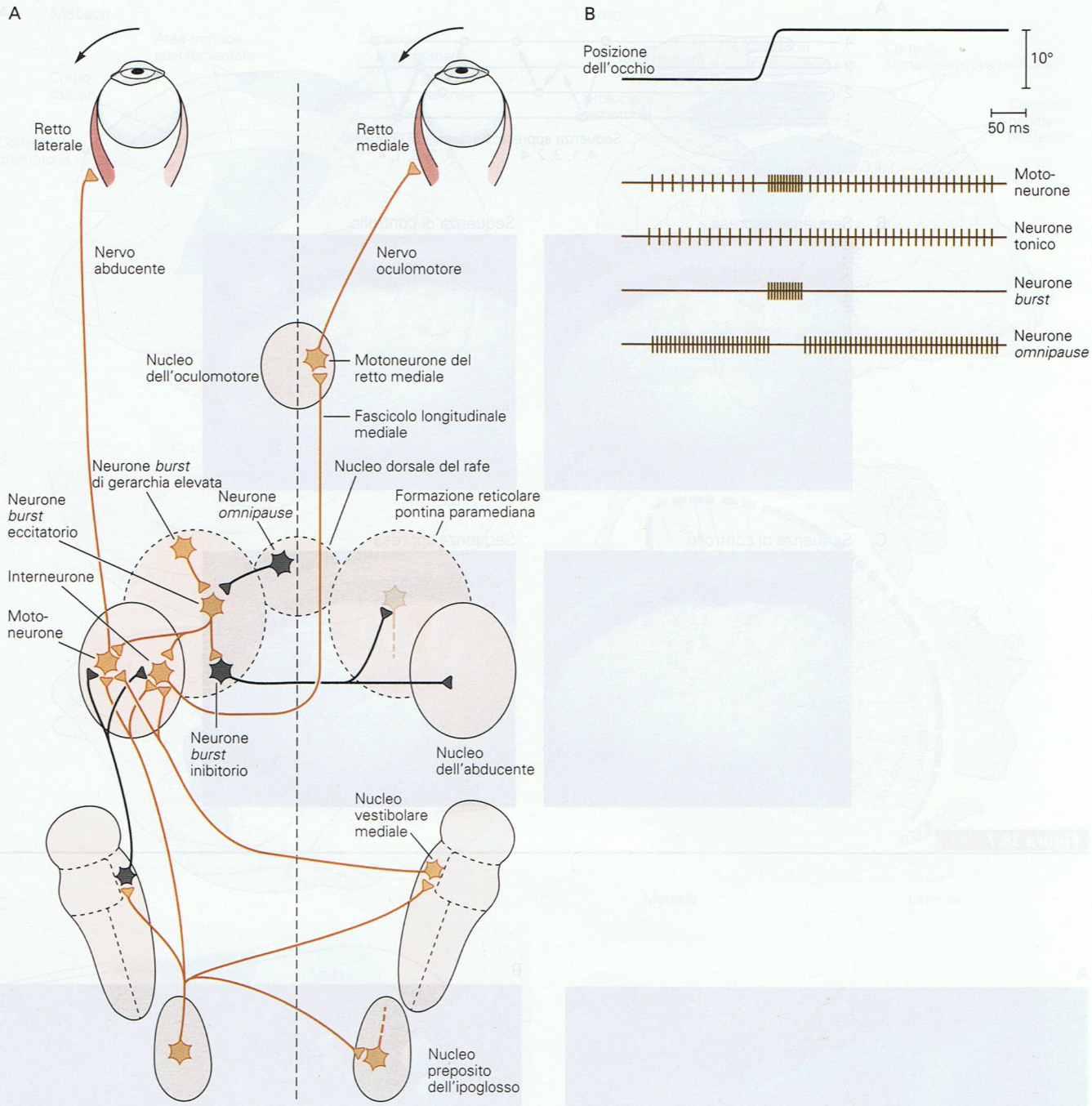

A
Retto laterale
Retto mediale
Nervo abducente
Nervo oculomotore
Nucleo dell'oculomotore
Motoneurone del retto mediale
Fascicolo longitudinale mediale
Neurone burst di gerarchia elevata
Neurone omnipause
Nucleo dorsale del rafe
Formazione reticolare pontina paramediana
Neurone burst eccitatorio
Interneurone
Moto-neurone
Neurone burst inibitorio
Nucleo dell'abducente
Nucleo vestibolare mediale
Nucleo preposito dell'ipoglosso
B
Posizione dell'occhio
10°
50 ms
Moto-neurone
Neurone tonico
Neurone burst
Neurone omnipause

Figura 39.10

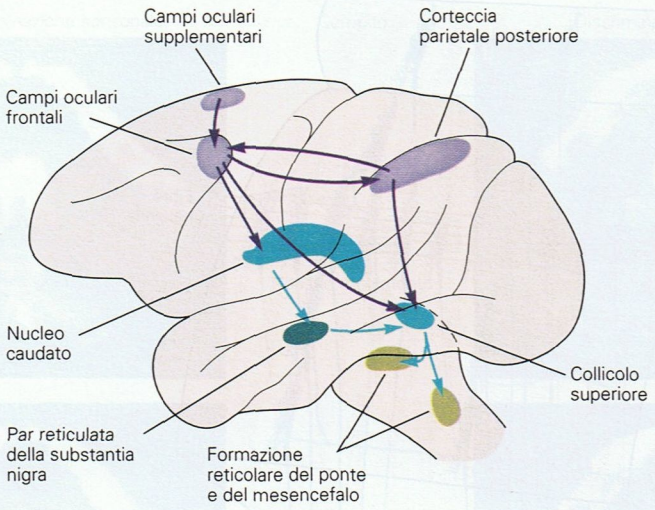


Figura 39.11

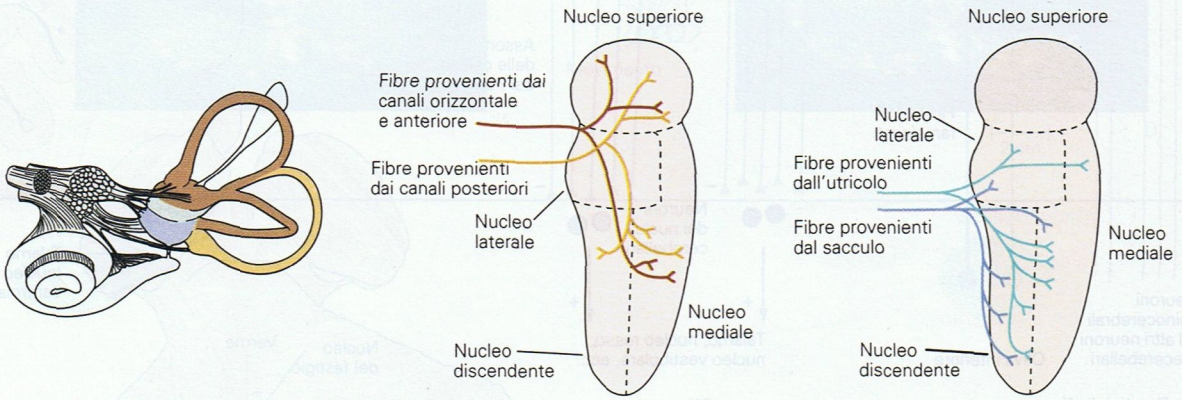


Figura 40.9

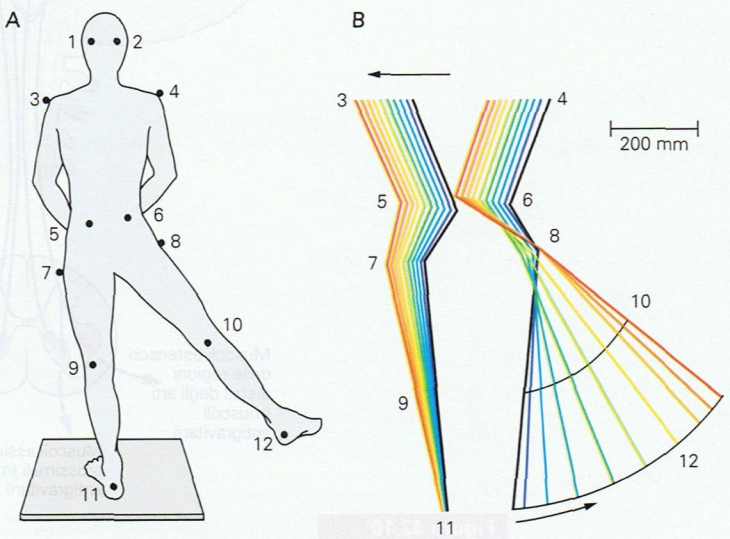


Figura 41.1

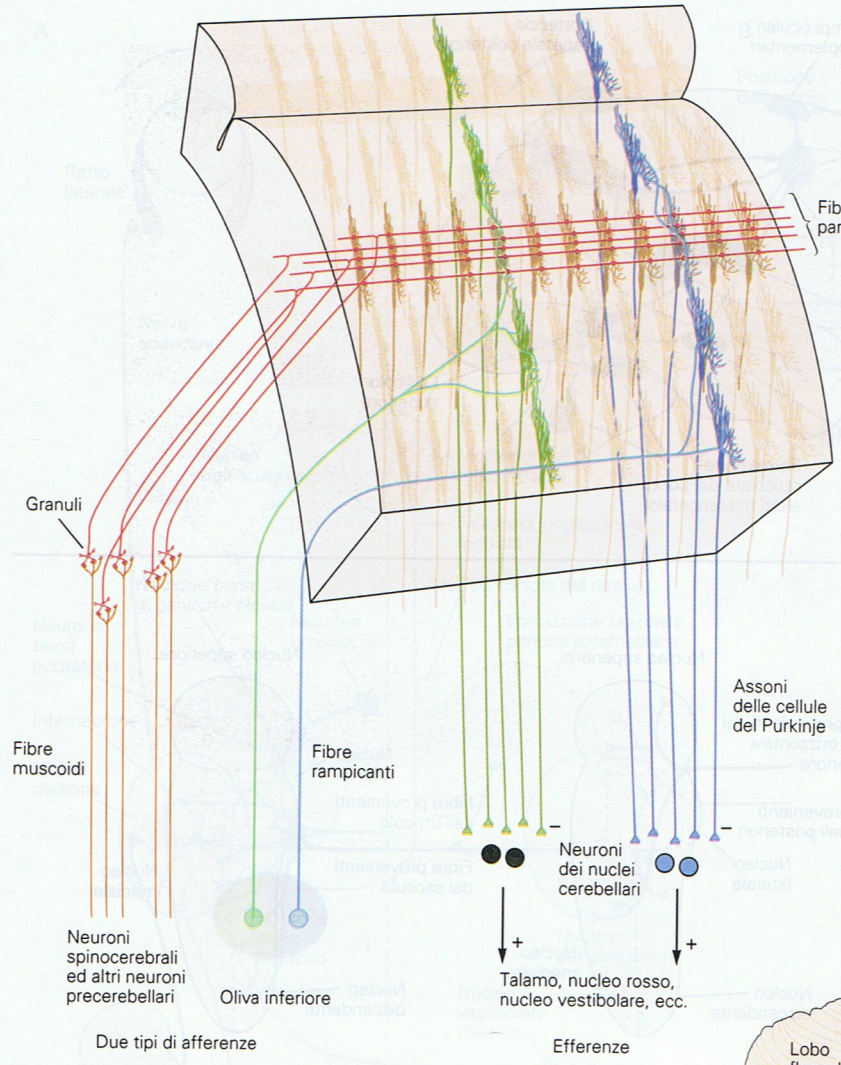


Figura 42.7

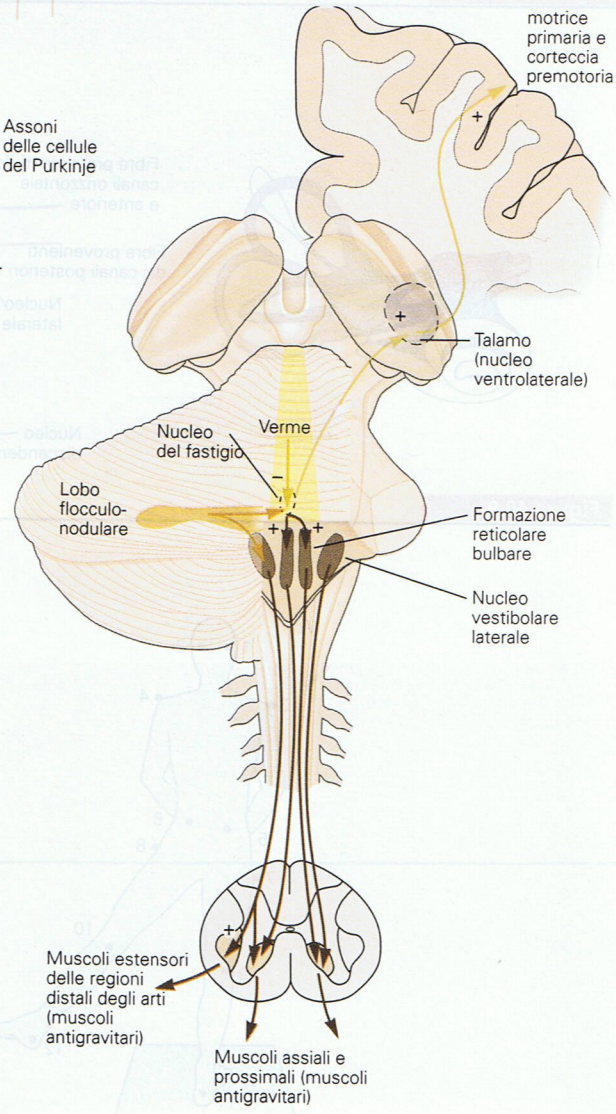


Figura 42.10

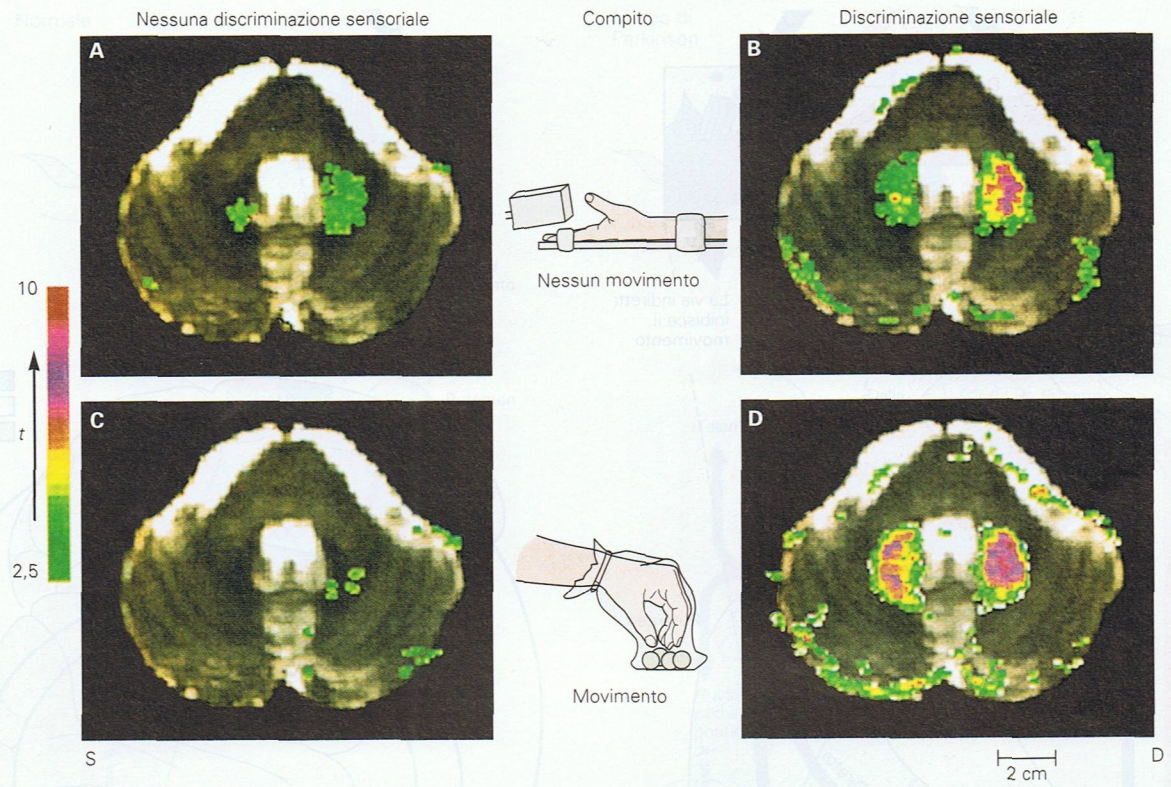

Nessuna discriminazione sensoriale
Compito
Discriminazione sensoriale
A
B
C
D
10
t
2,5
Nessun movimento
Movimento
S
D
2 cm

Figura 42.14

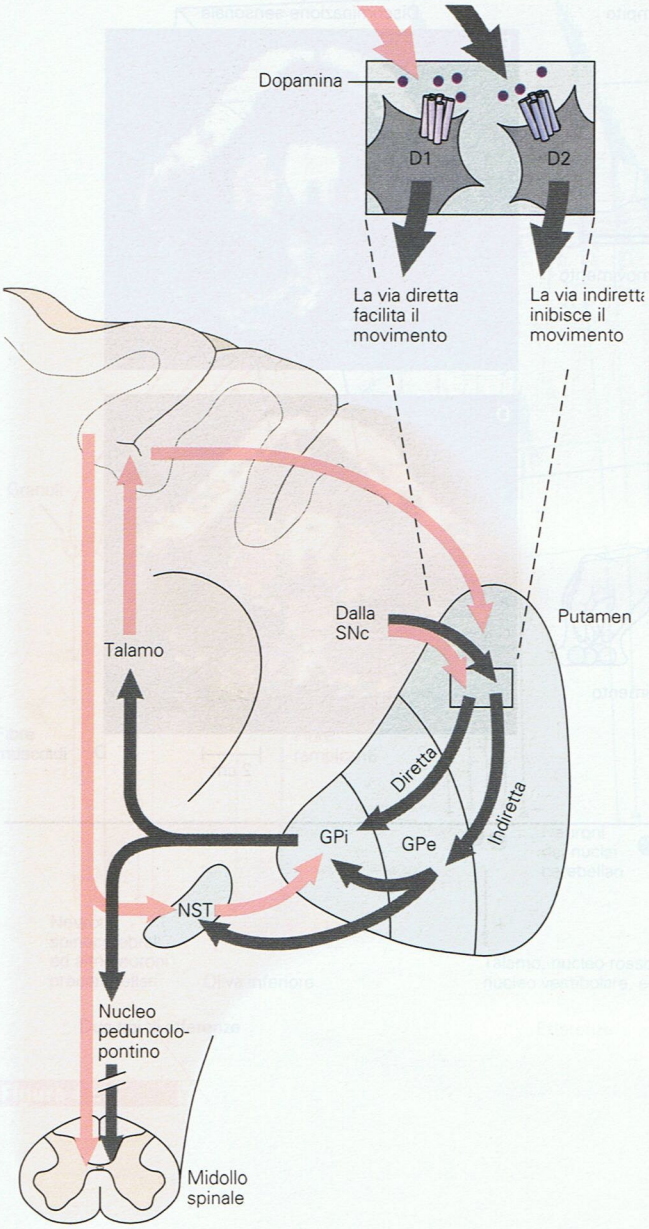


Figura 43.3

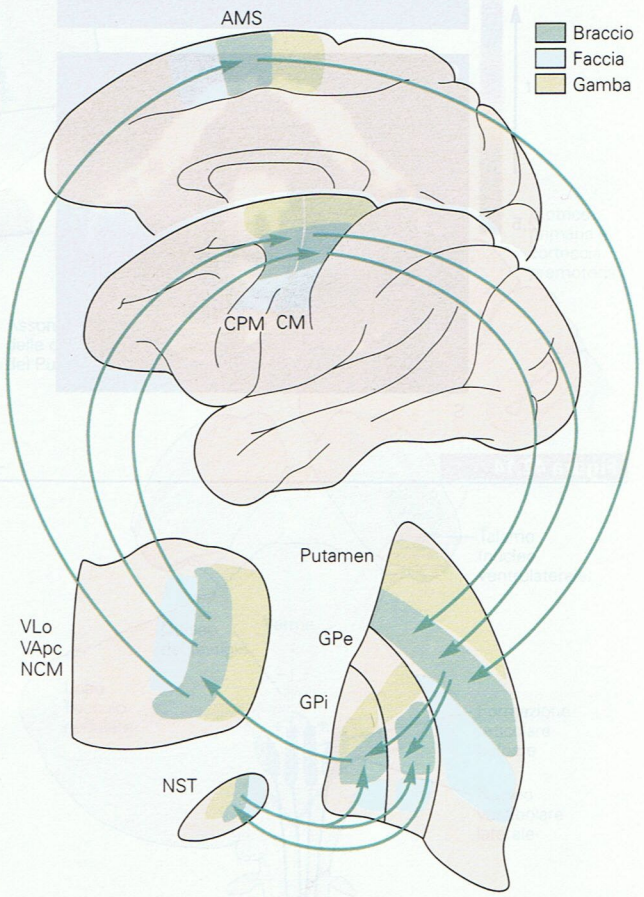


Figura 43.5

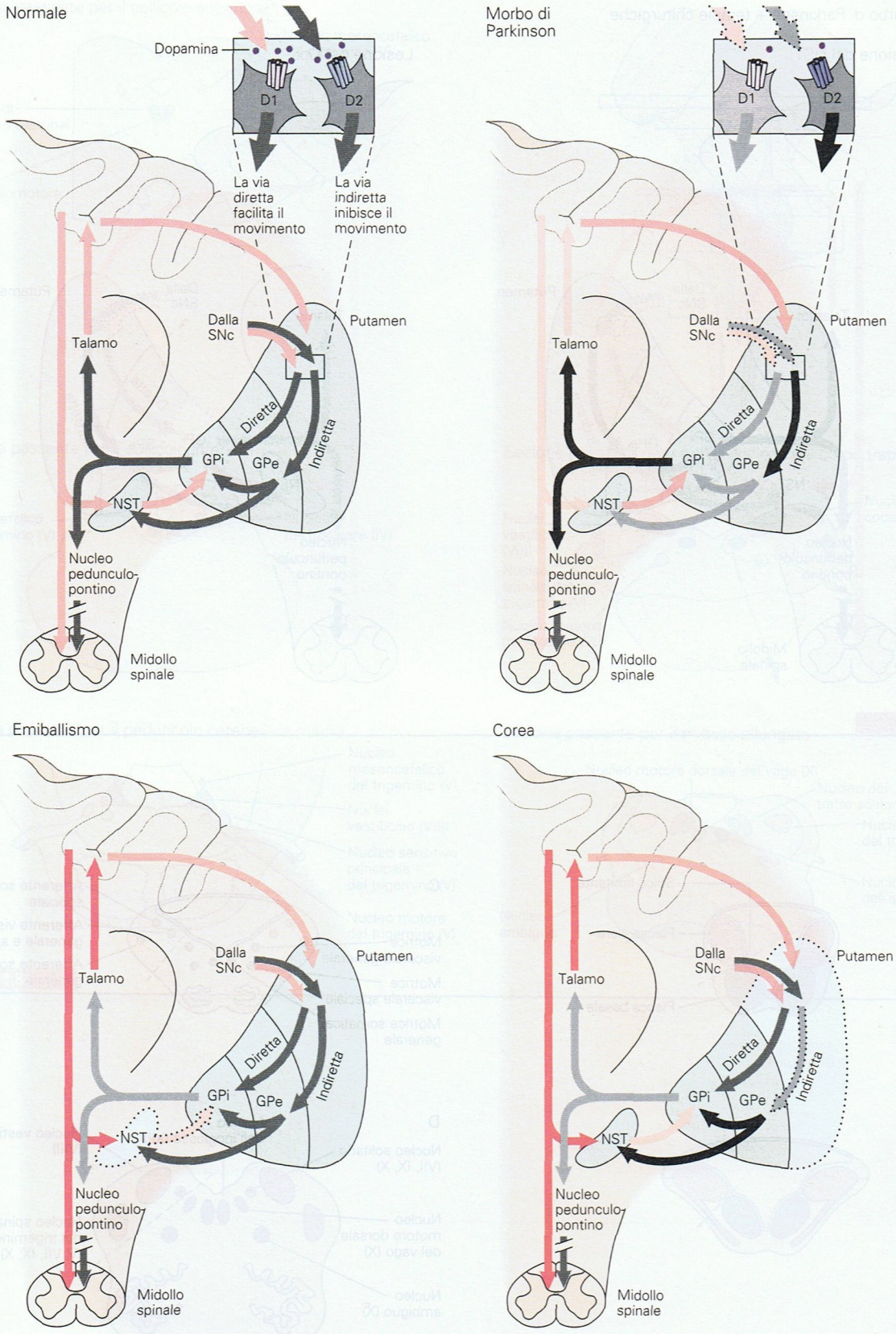

Normale
Dopamina
D1
D2
La via diretta facilita il movimento
La via indiretta inibisce il movimento
Talamo
Dalla SNc
Putamen
Diretta
Indiretta
GPi
GPe
NST
Nucleo pedunculo-pontino
Midollo spinale
Morbo di Parkinson
D1
D2
Talamo
Dalla SNc
Putamen
Diretta
Indiretta
GPi
GPe
NST
Nucleo pedunculo-pontino
Midollo spinale
Emiballismo
Talamo
Dalla SNc
Putamen
Diretta
Indiretta
GPi
GPe
NST
Nucleo pedunculo-pontino
Midollo spinale
Corea
Talamo
Dalla SNc
Putamen
Diretta
Indiretta
GPi
GPe
NST
Nucleo pedunculo-pontino
Midollo spinale

Figura 43.6

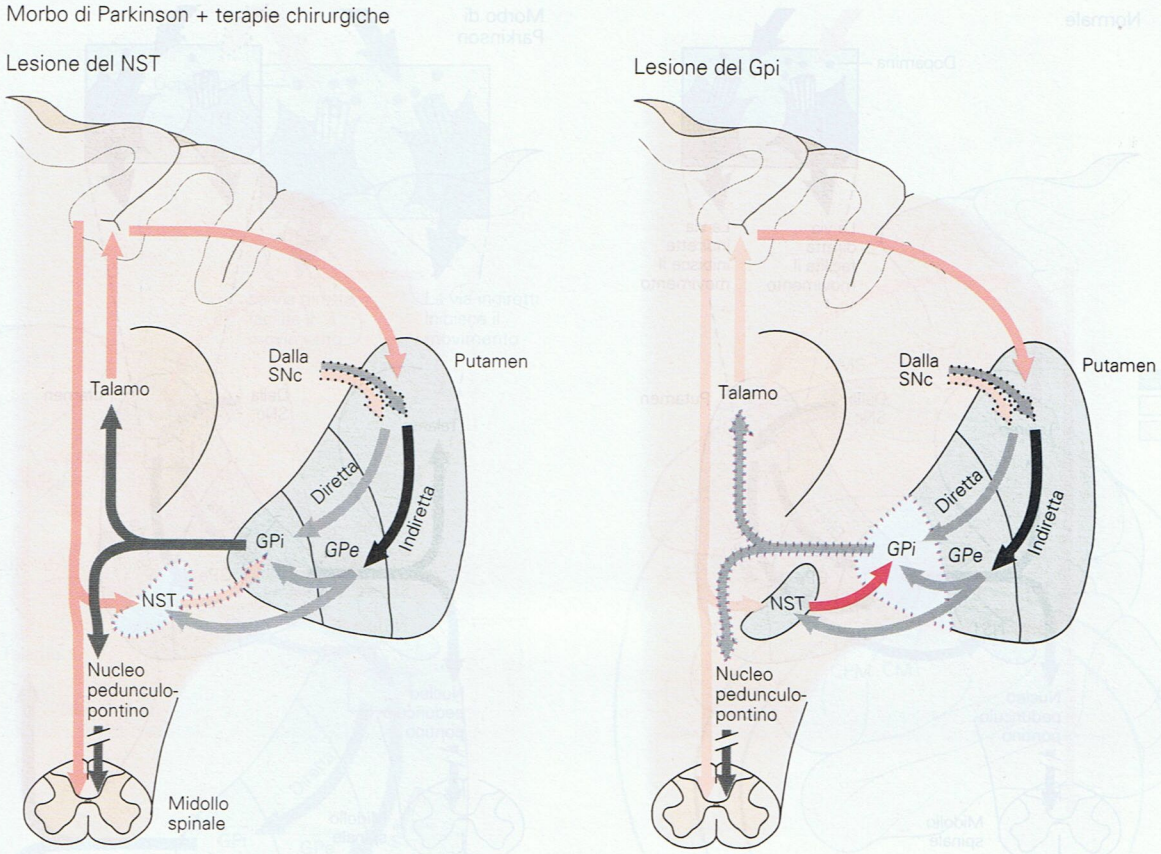


Figura 43.7

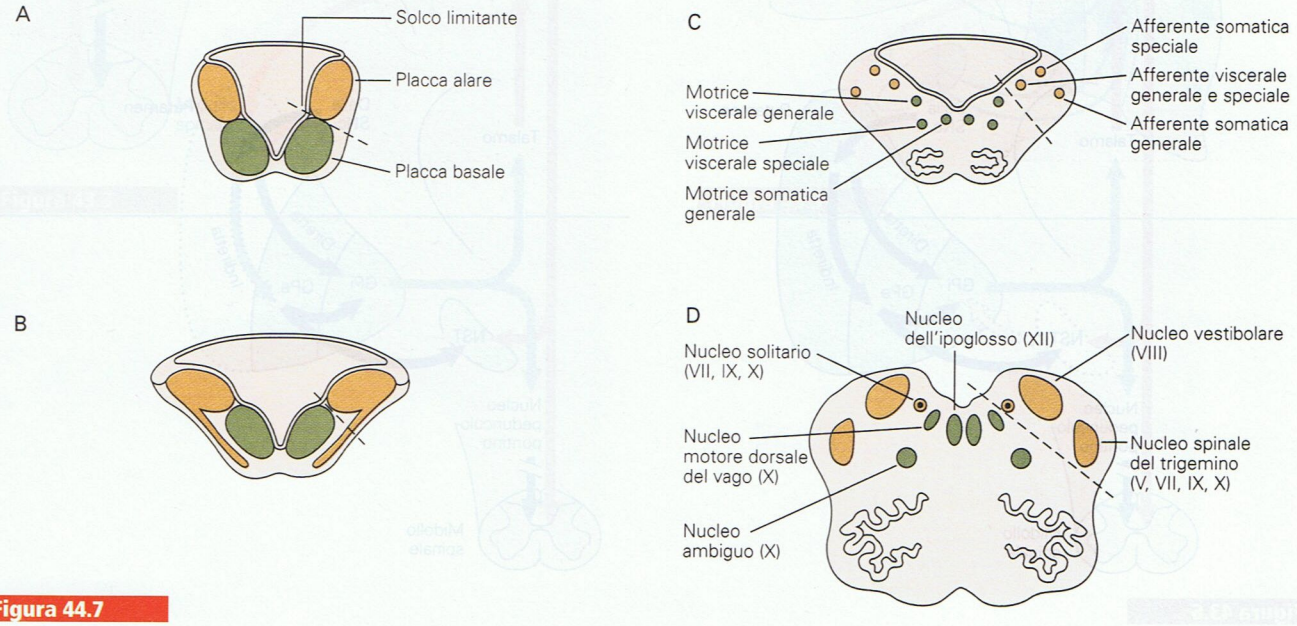
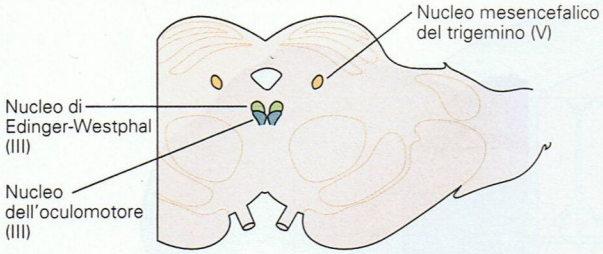
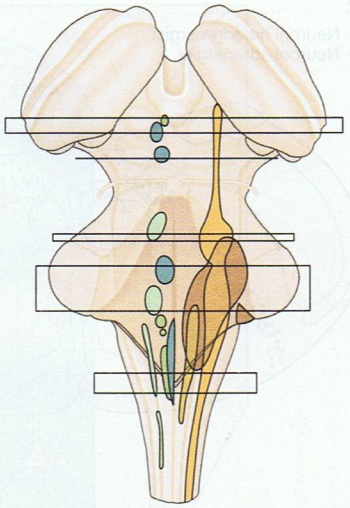


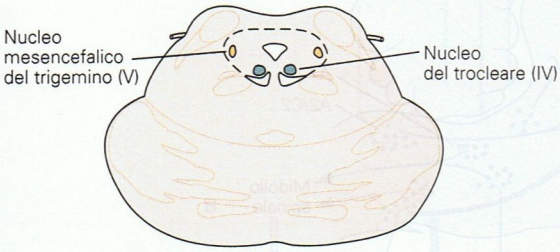
Figura 44.7

Sezione passante per il collicolo superiore

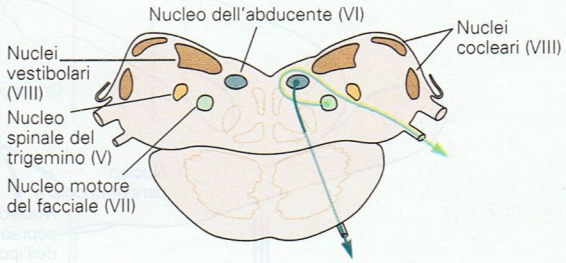




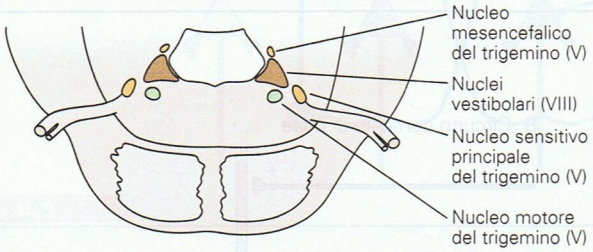
Sezione passante per il collicolo inferiore



Sezione passante per i nuclei cocleari e il corpo trapezoide



Sezione passante per il peduncolo cerebellare medio



Sezione passante per il midollo allungato

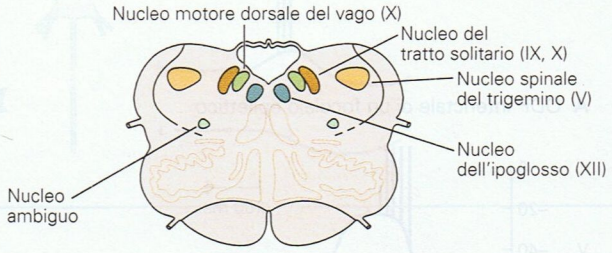


Figura 44.8

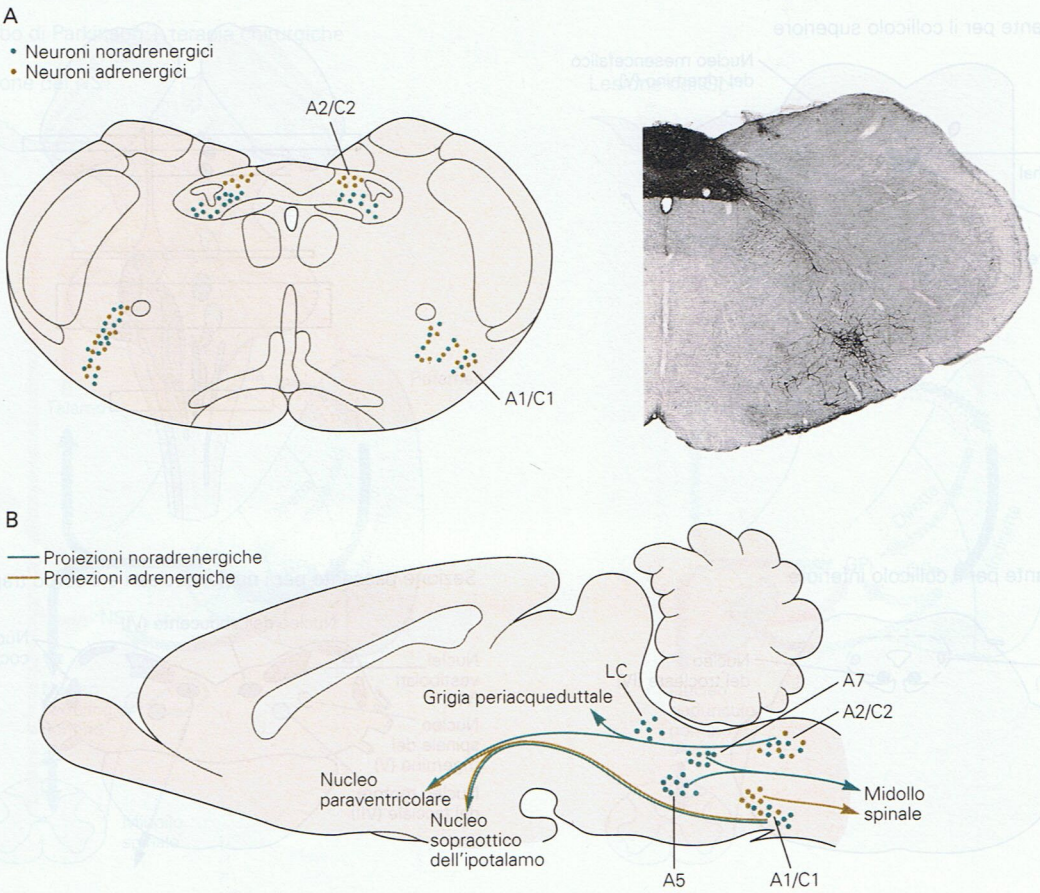


Figura 45.1

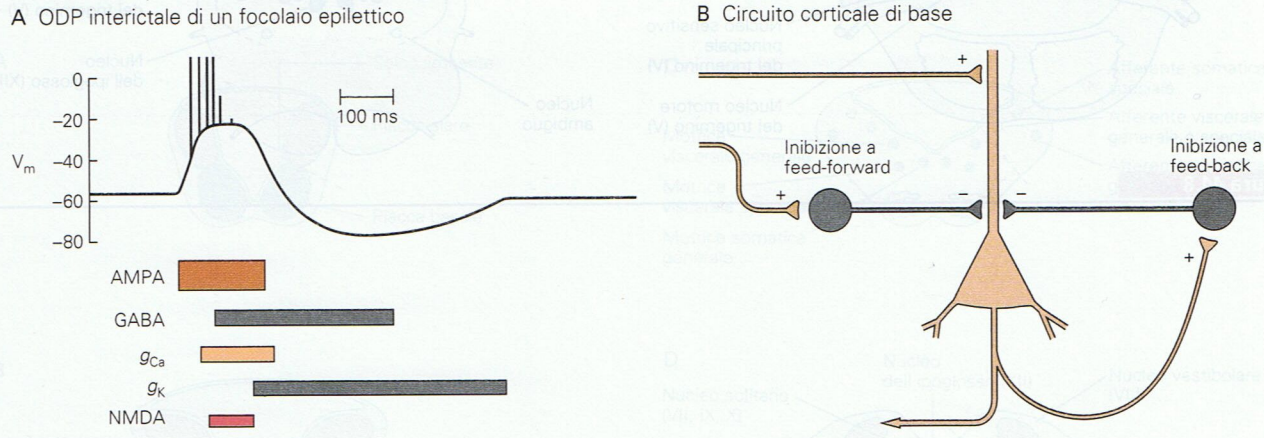


Figura 46.8

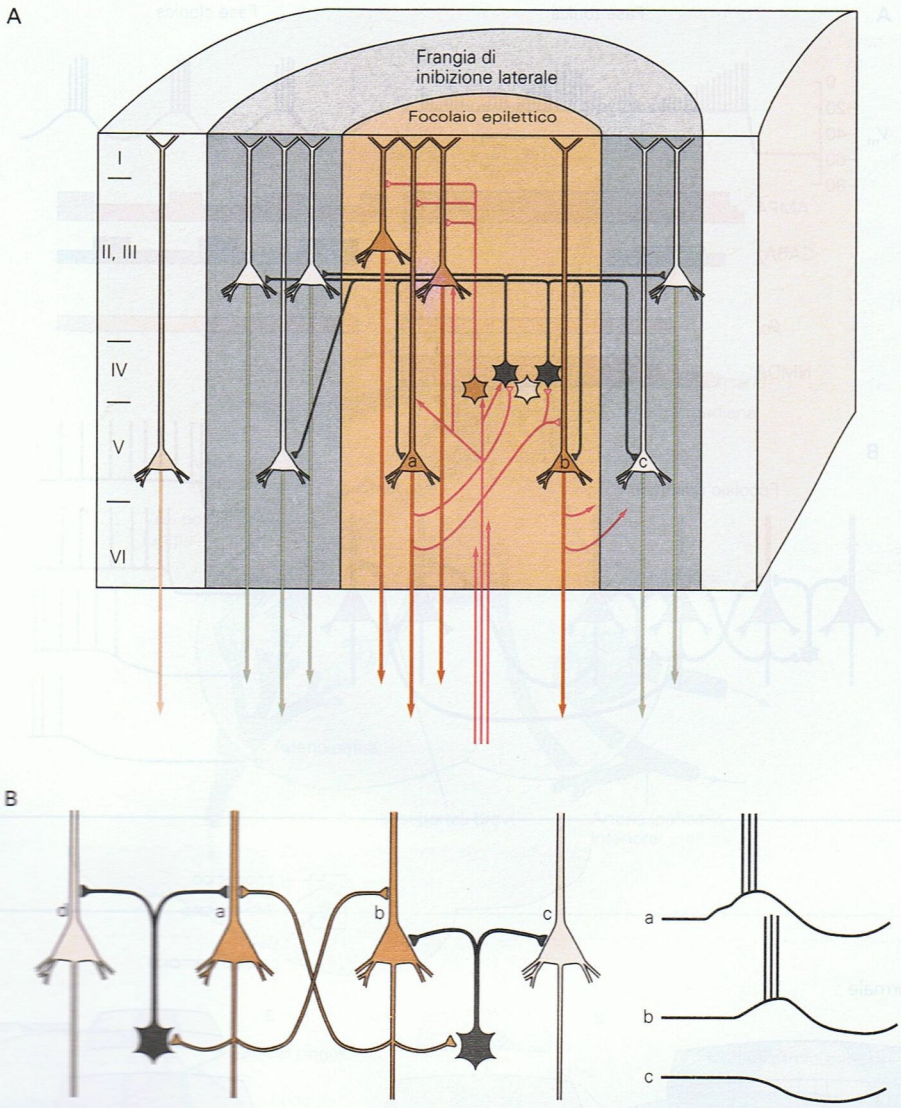

A
Frangia di
inibizione laterale
Focolaio epilettico
I
II, III
IV
V
VI
a
b
c
B
a
b
c
a
b
c

Figura 46.9

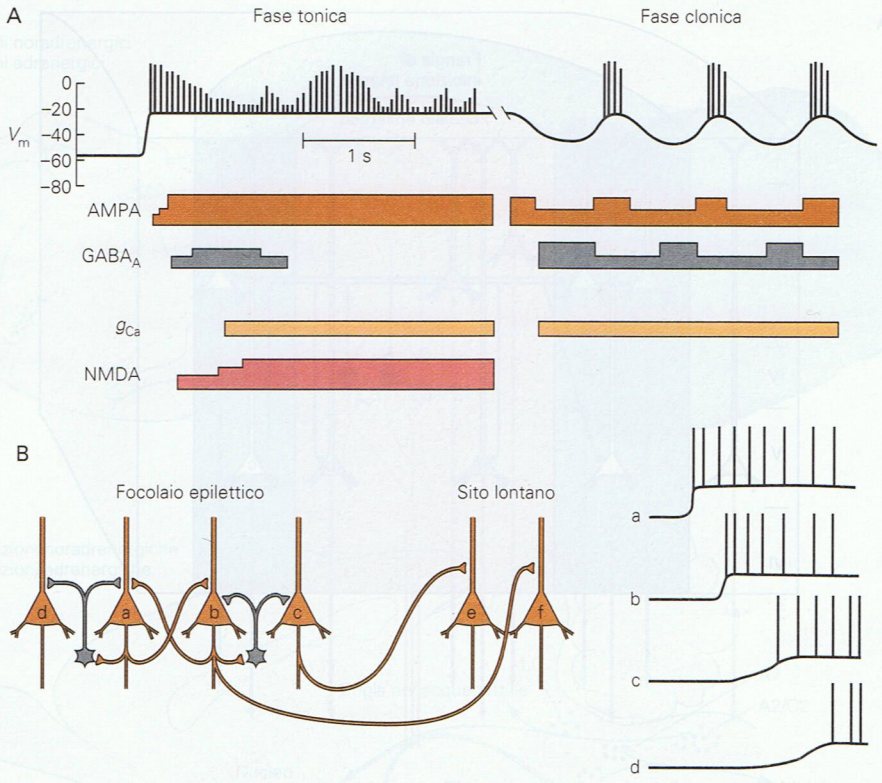


Figura 46.12

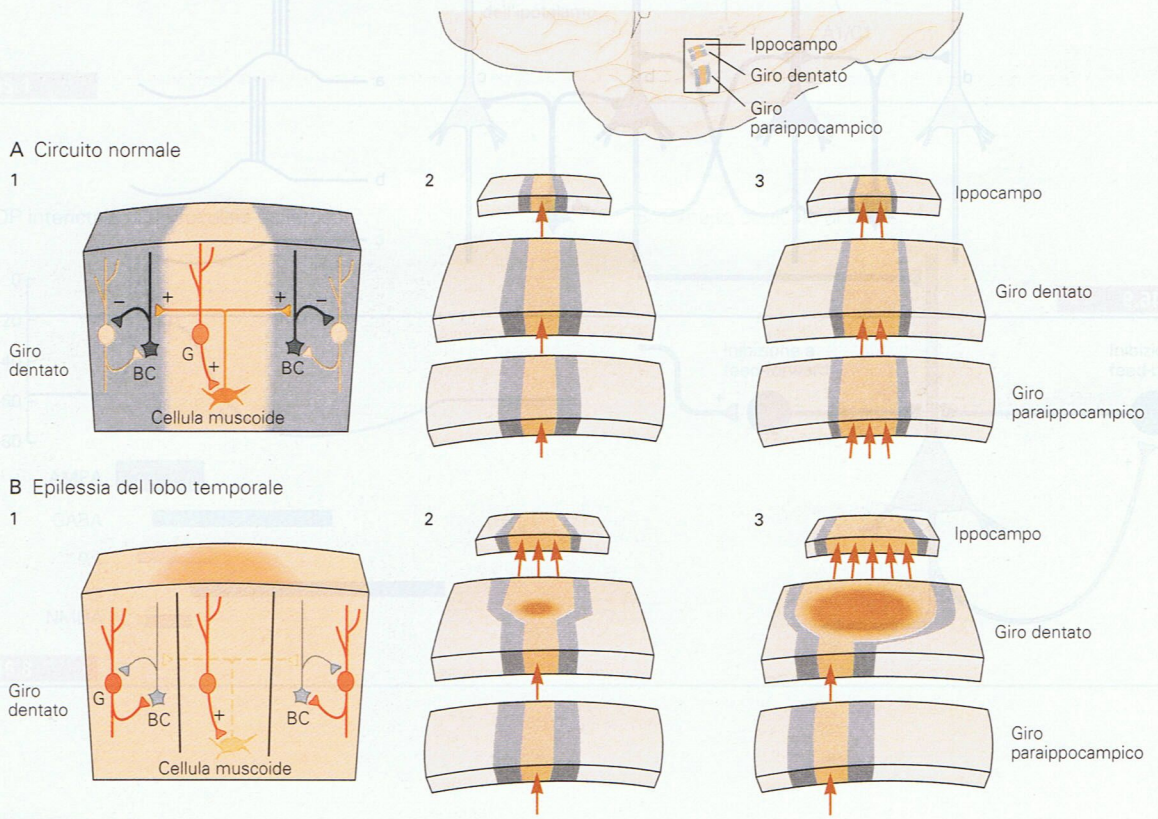


Figura 46.20

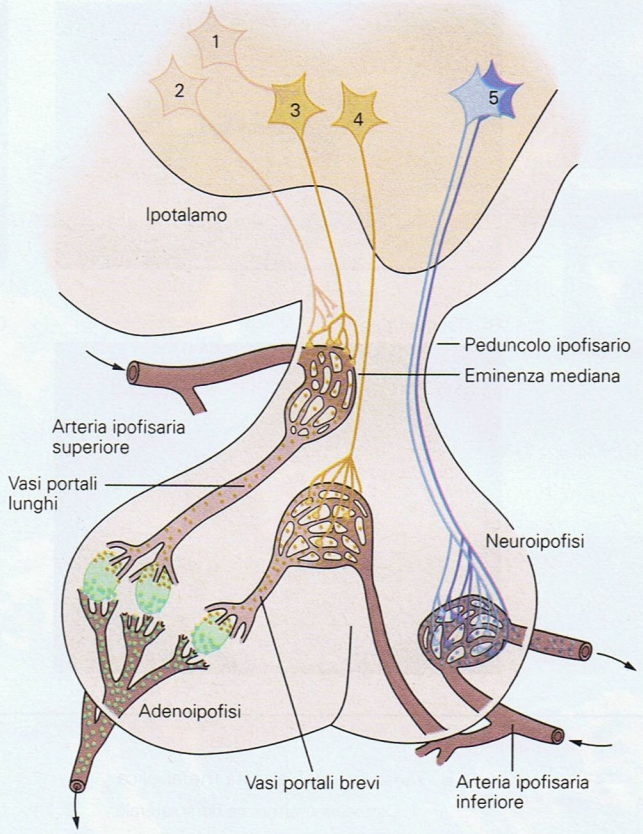


Figura 49.12

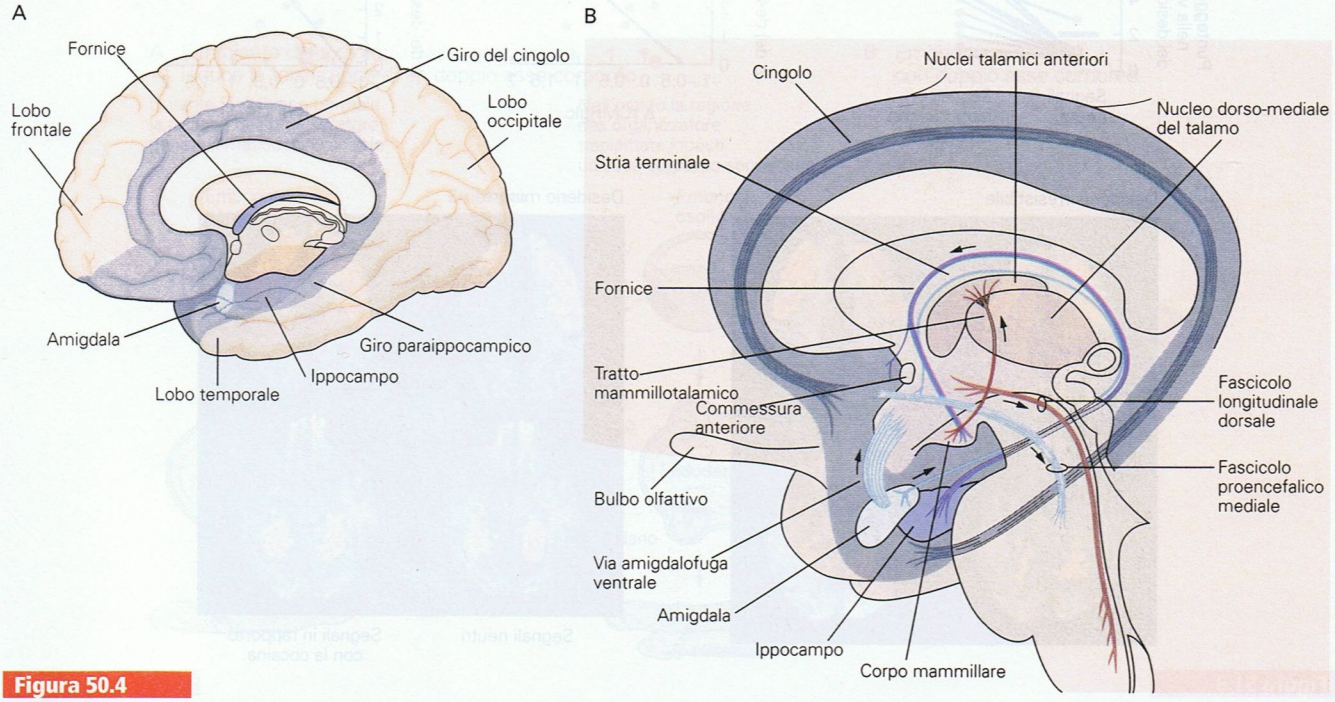


Figura 50.4

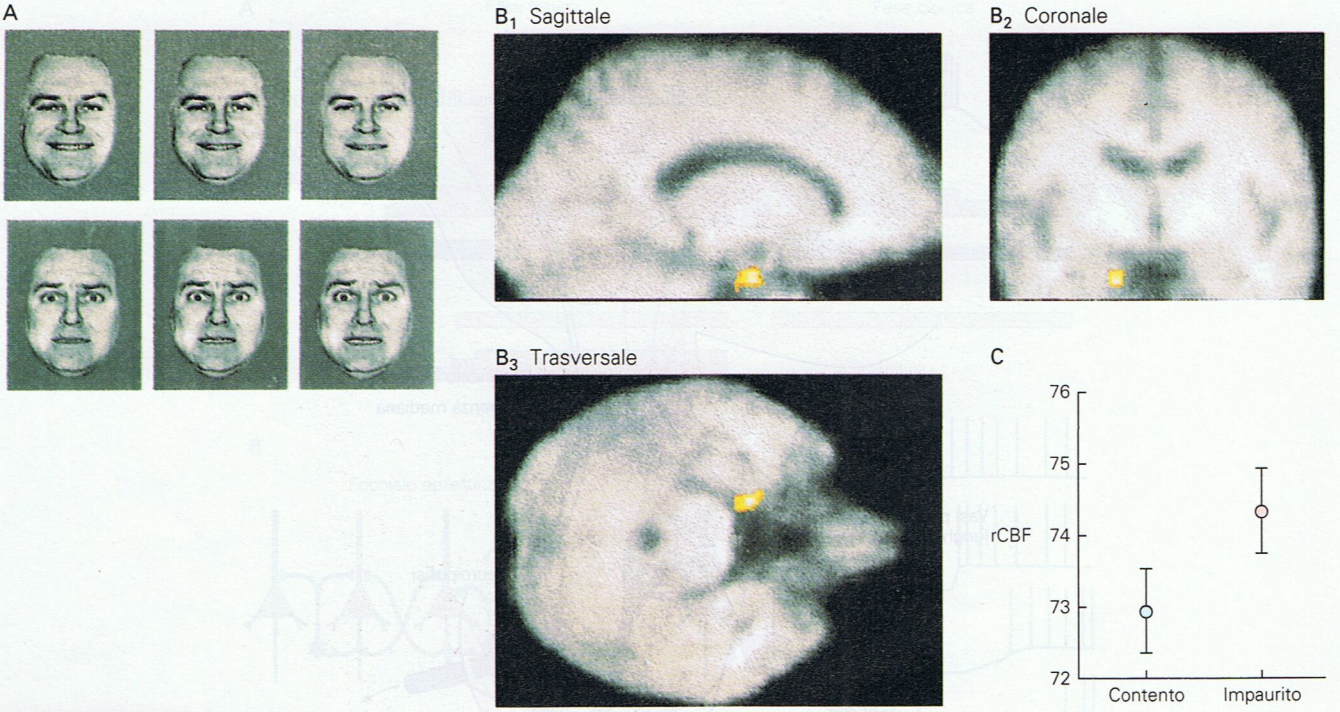


Figura 50.6

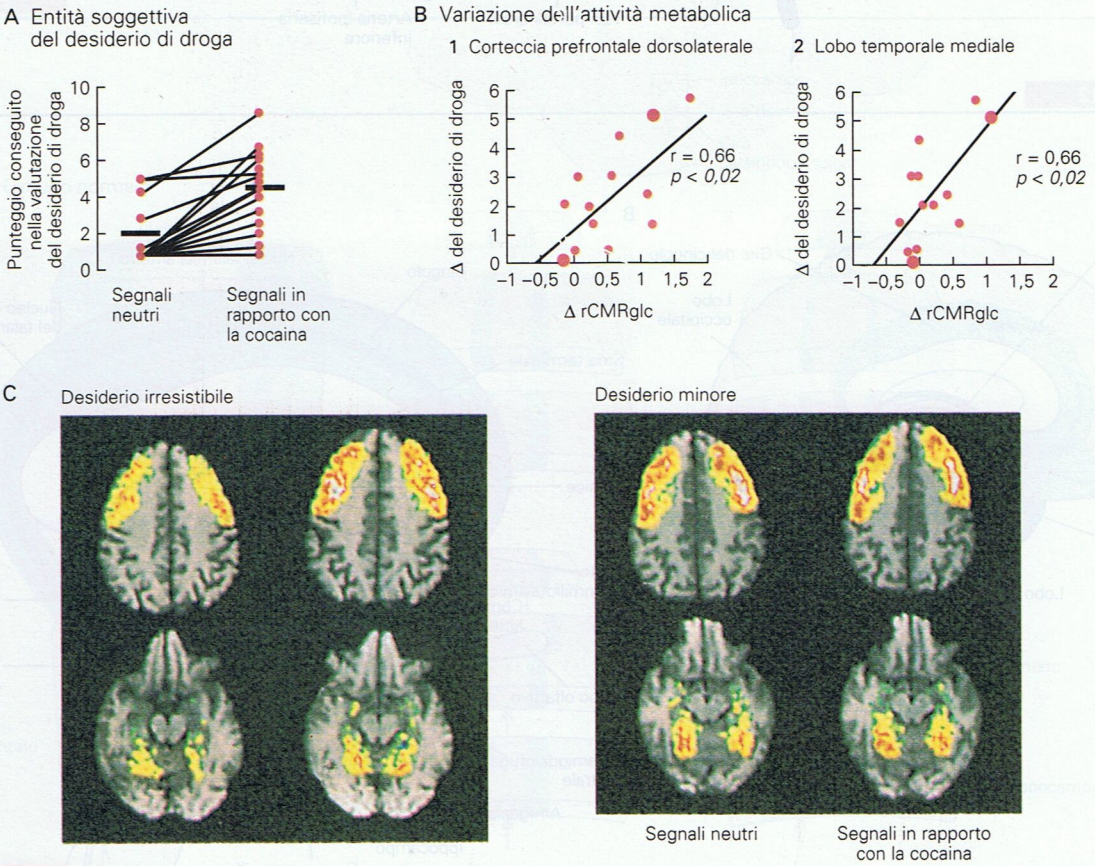
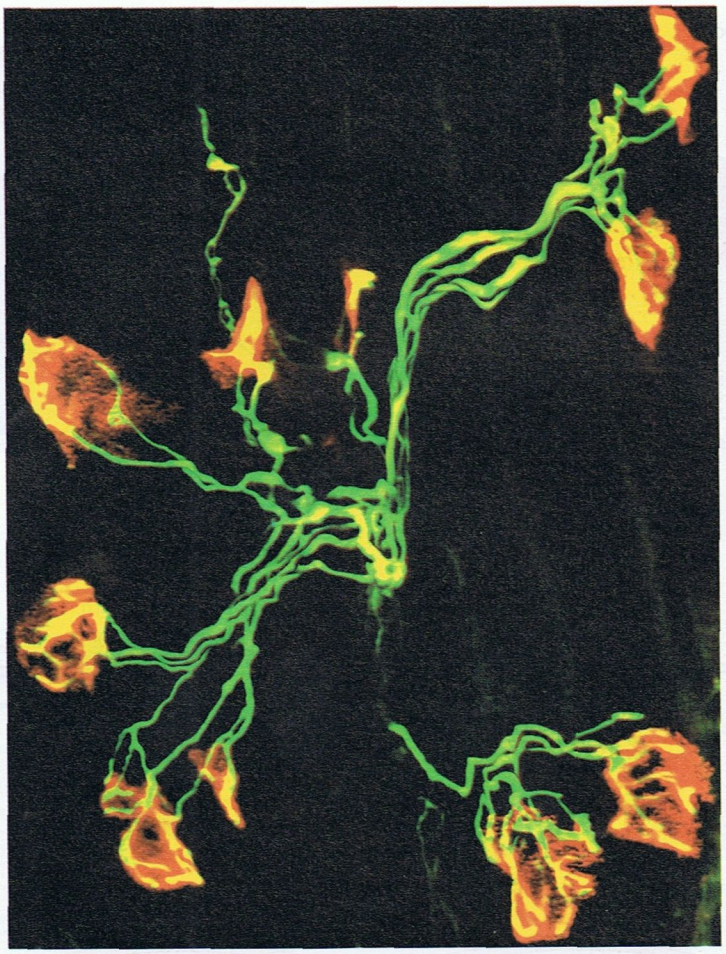


Figura 51.8



Pagina 1005

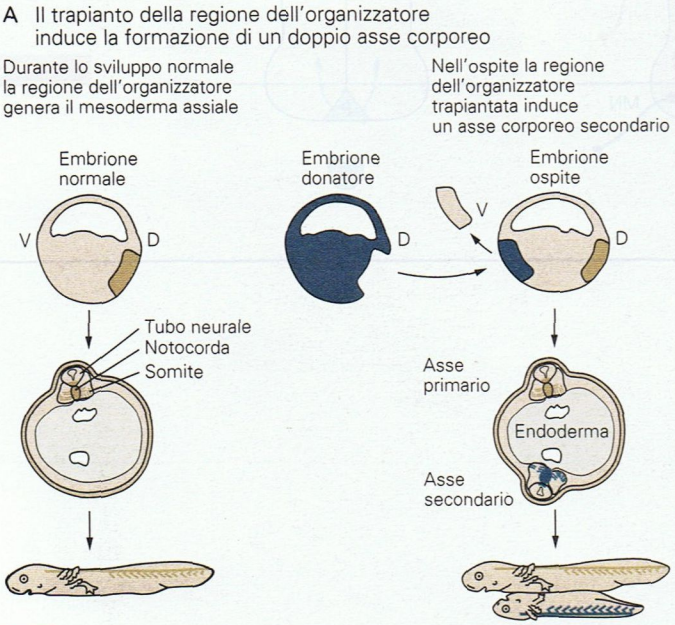


Figura 52.3

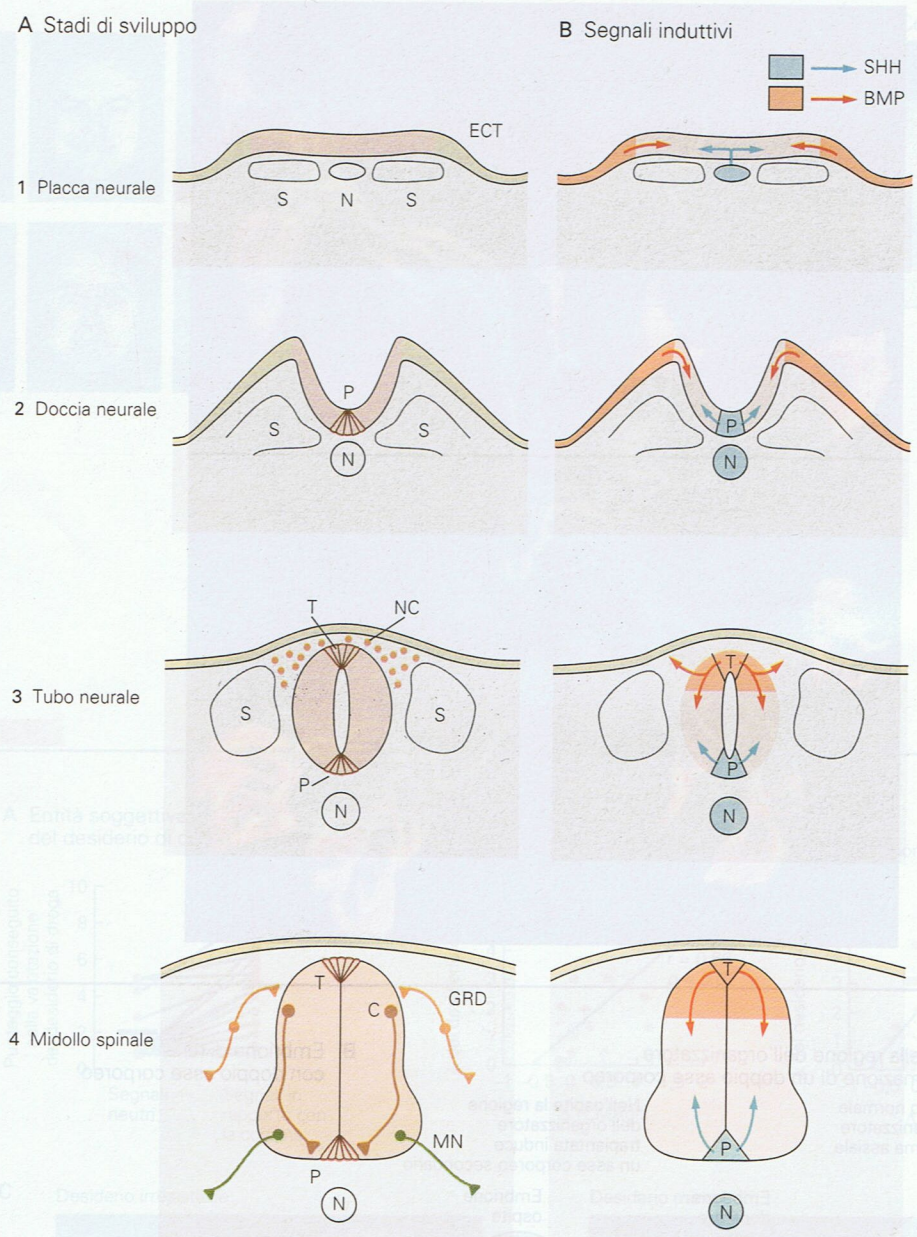

A Stadi di sviluppo
B Segnali induttivi
SHH
BMP
1 Placca neurale
ECT
S
N
S
2 Doccia neurale
P
S
S
N
3 Tubo neurale
T
NC
S
S
P
N
4 Midollo spinale
T
C
GRD
MN
P
N

Figura 52.5

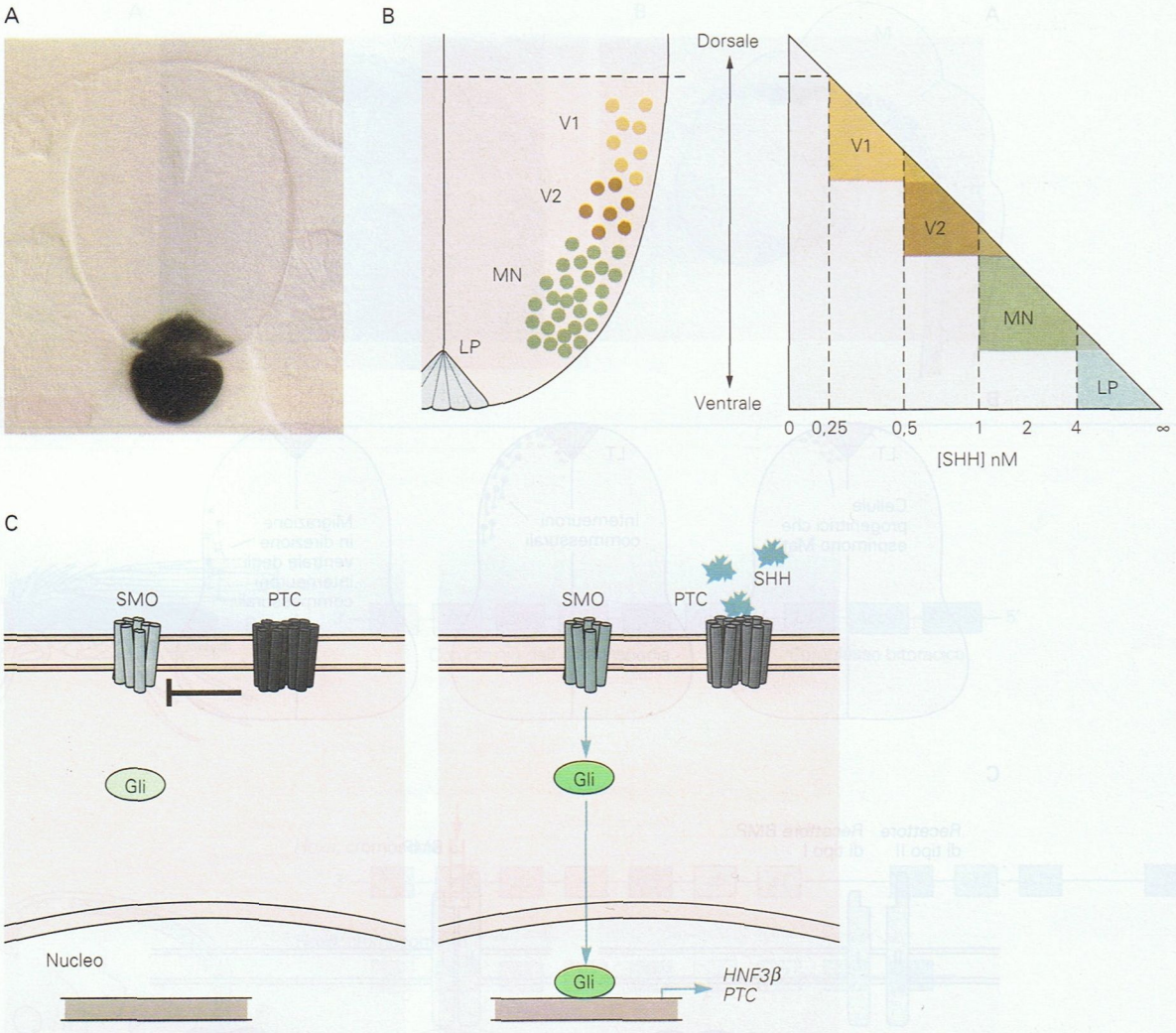

A
B
Dorsale
V1
V2
MN
LP
Ventrale
V1
V2
MN
LP
0 0,25 0,5 1 2 4 ∞
[SHH] nM
C
SMO
PTC
Gli
Nucleo
SMO
PTC
SHH
Gli
Gli
HNF3β
PTC

Figura 52.6

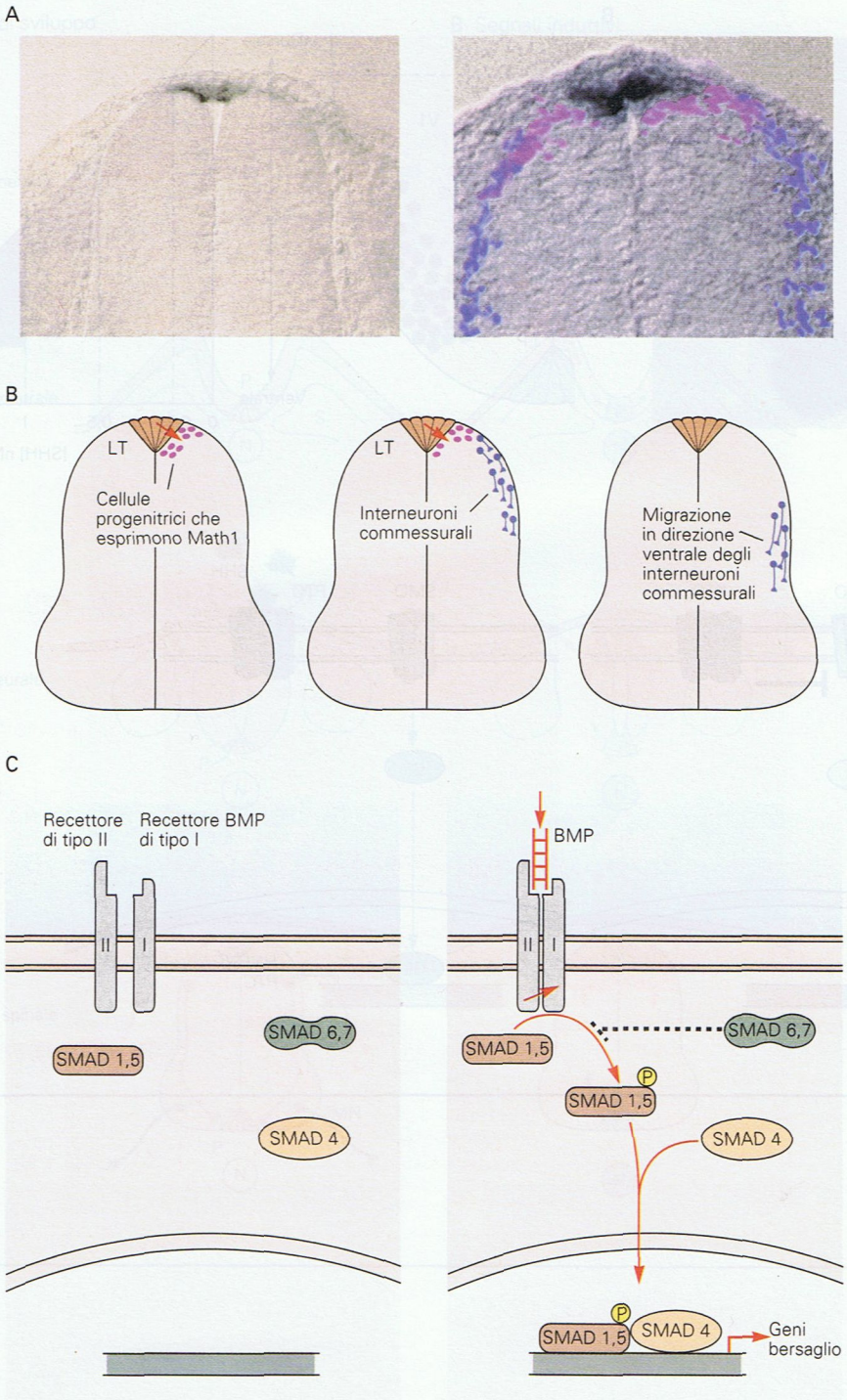

A
B
LT
Cellule progenitrici che esprimono Math1
LT
Interneuroni commessurali
Migrazione in direzione ventrale degli interneuroni commessurali
C
Recettore di tipo II
Recettore BMP di tipo I
II
I
SMAD 6,7
SMAD 1,5
SMAD 4
BMP
II
I
SMAD 1,5
SMAD 6,7
P
SMAD 1,5
SMAD 4
P
SMAD 1,5
SMAD 4
Geni bersaglio

Figura 52.7

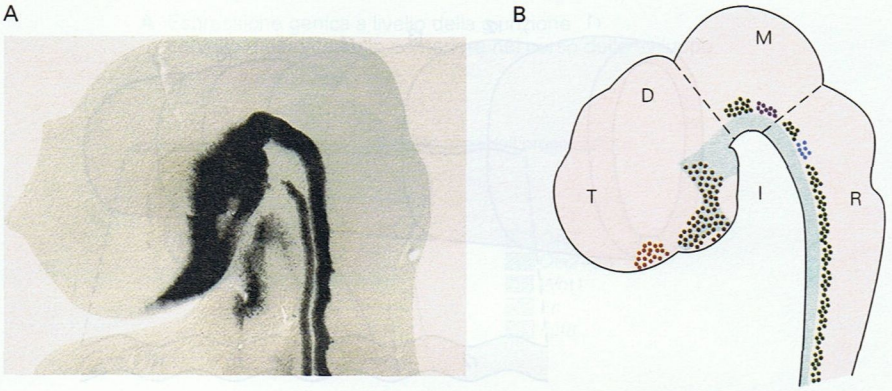


Figura 52.8

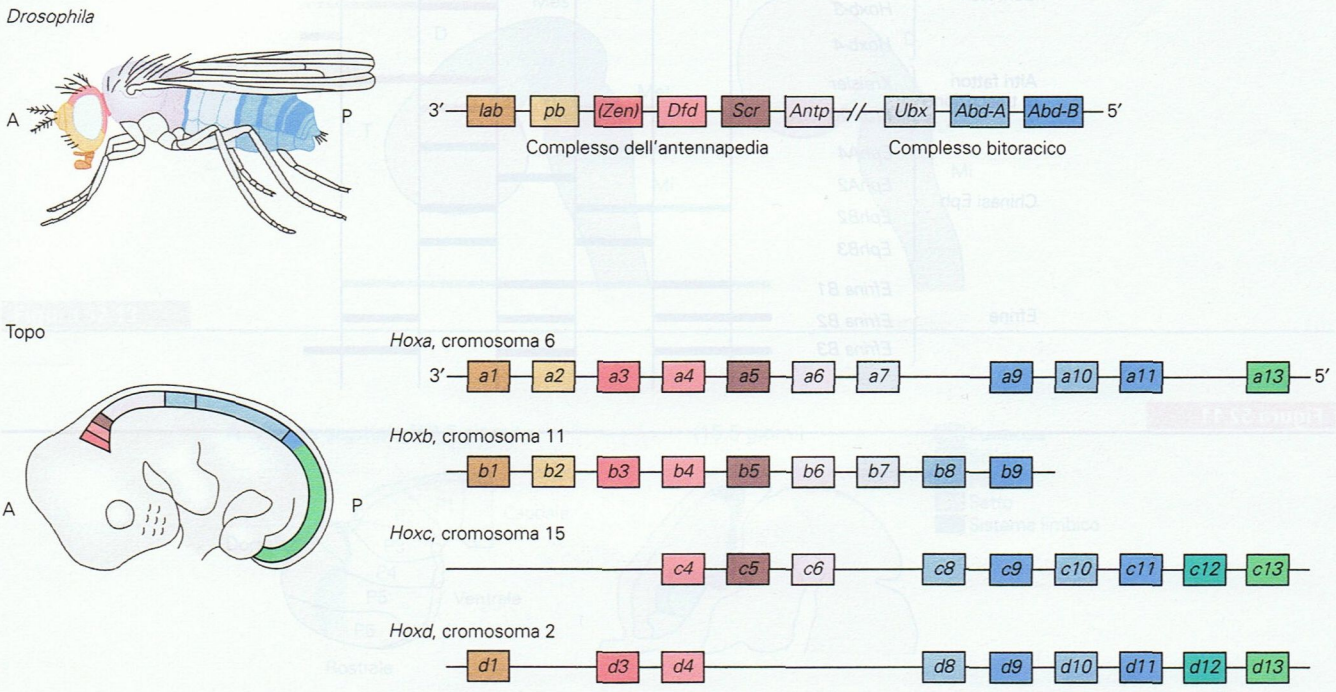


Figura 52.10

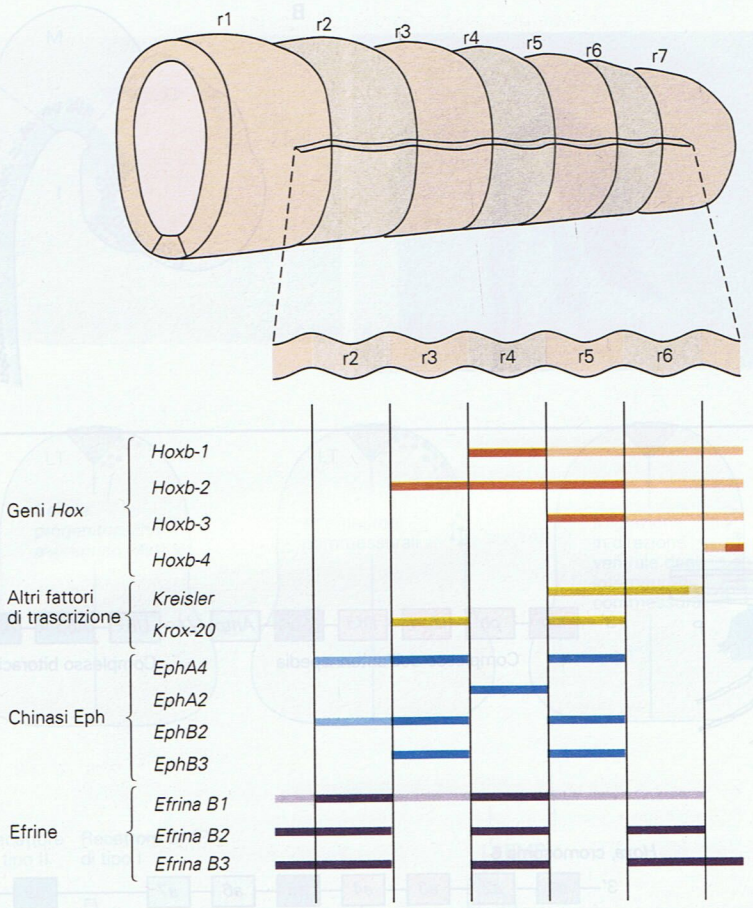

r1
r2
r3
r4
r5
r6
r7
r2
r3
r4
r5
r6
Geni Hox
Hoxb-1
Hoxb-2
Hoxb-3
Hoxb-4
Altri fattori di trascrizione
Kreisler
Krox-20
Chinasi Eph
EphA4
EphA2
EphB2
EphB3
Efrine
Efrina B1
Efrina B2
Efrina B3

Figura 52.11

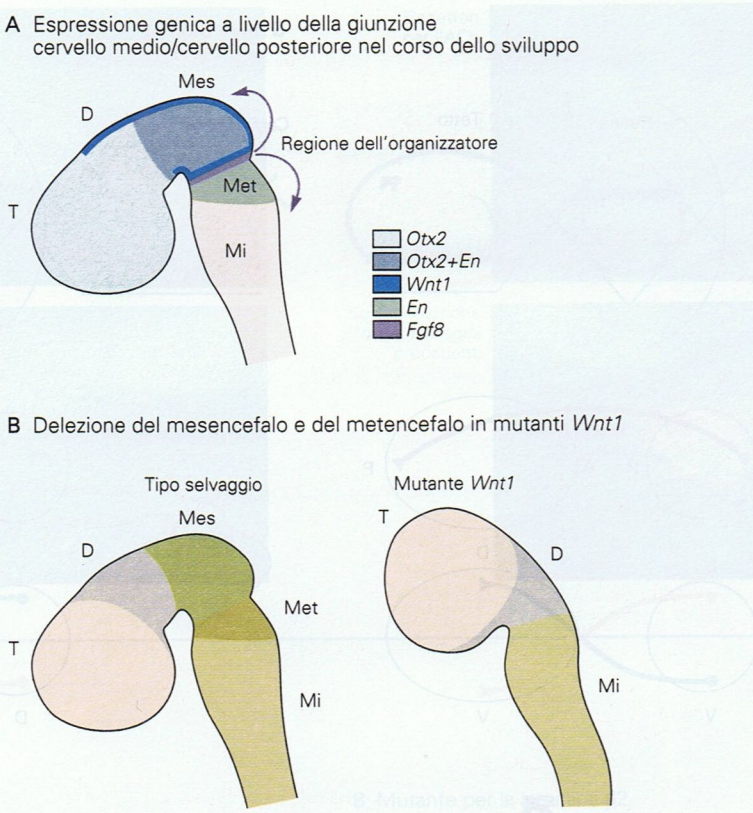


Figura 52.13

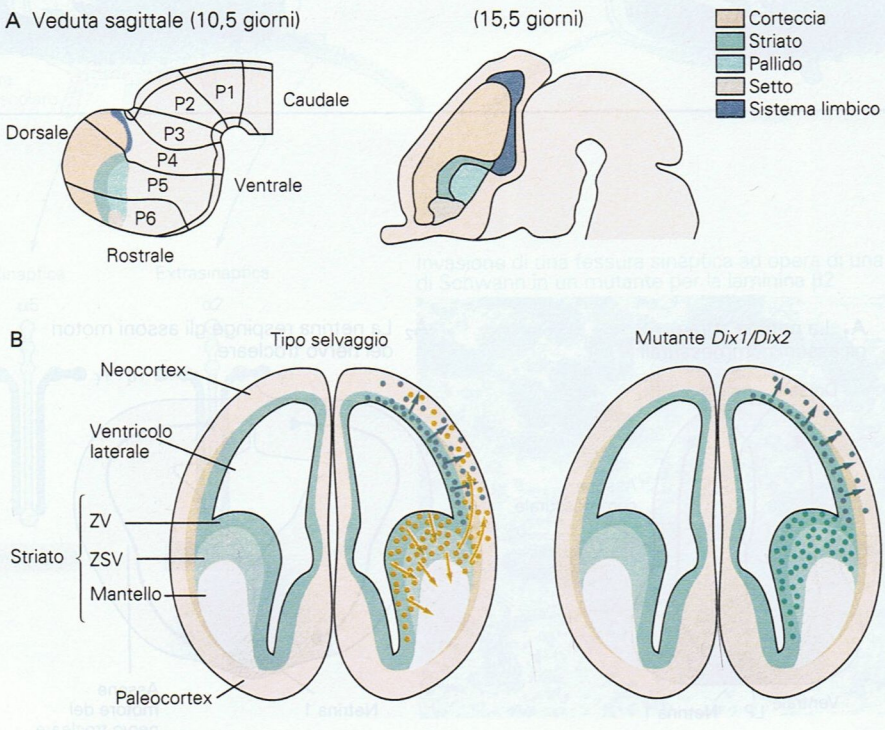


Figura 52.14

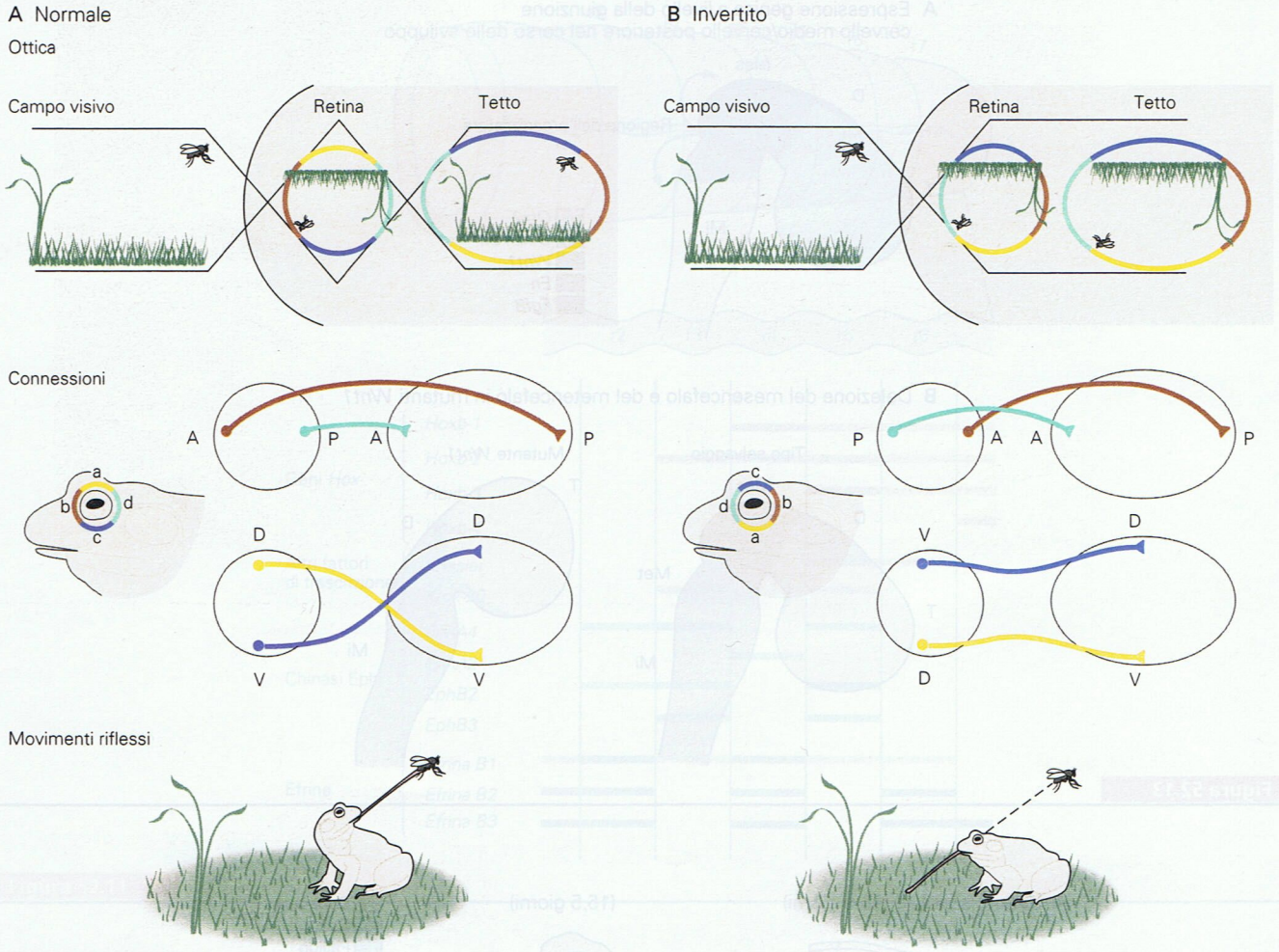


Figura 54.1

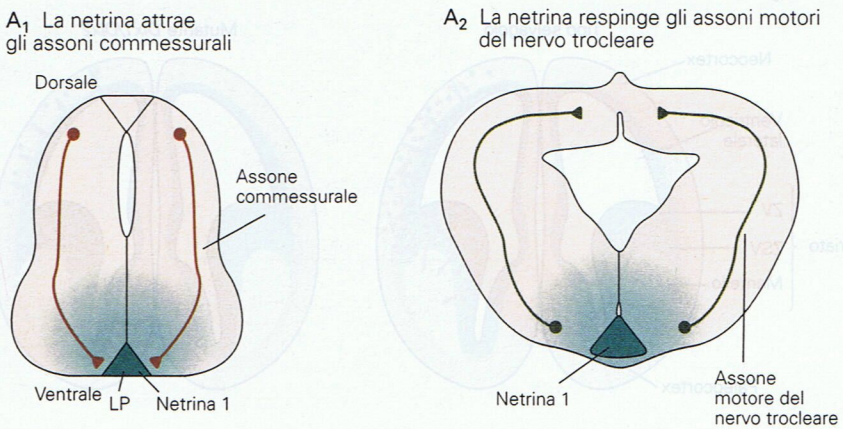


Figura 54.16

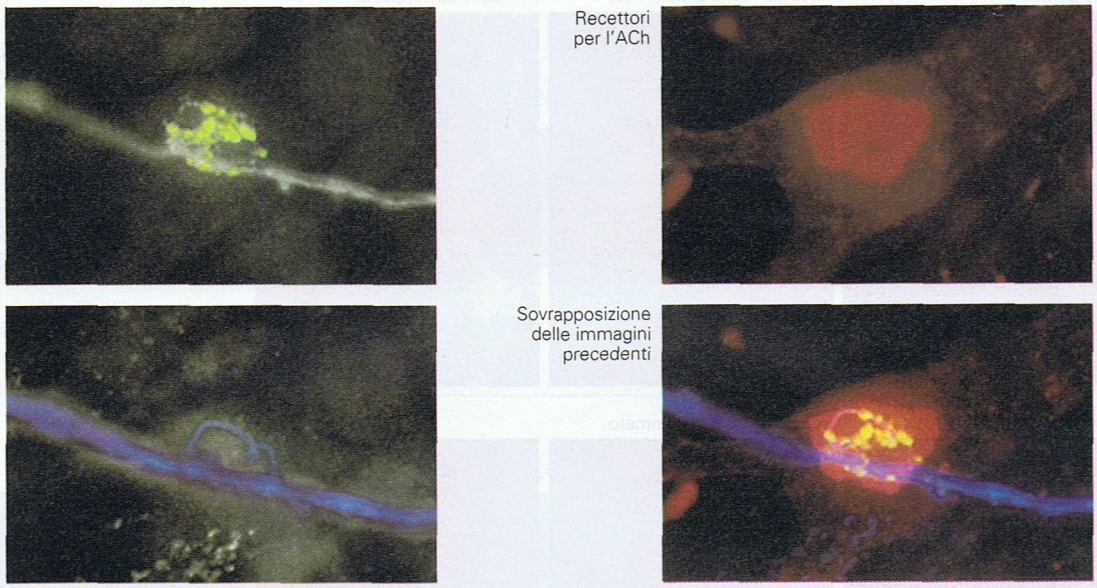


Figura 55.2

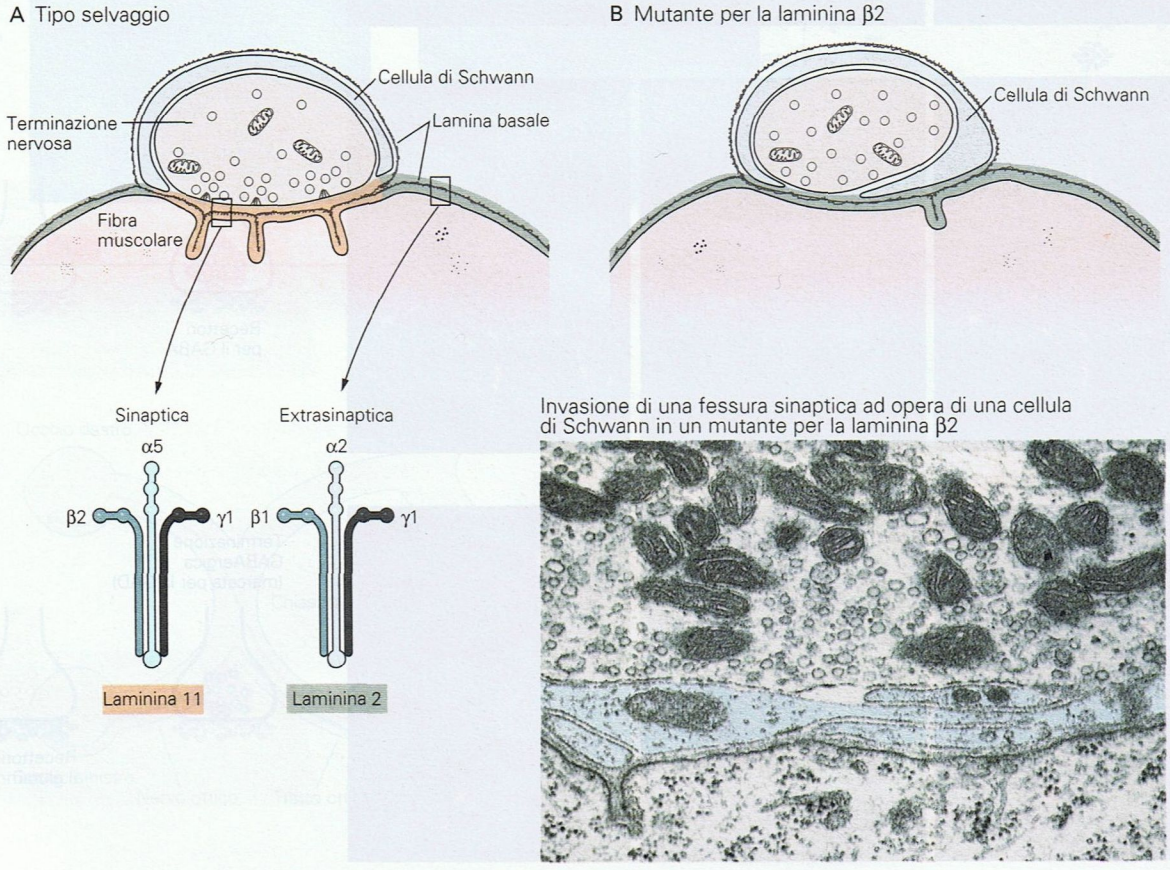


Figura 55.10

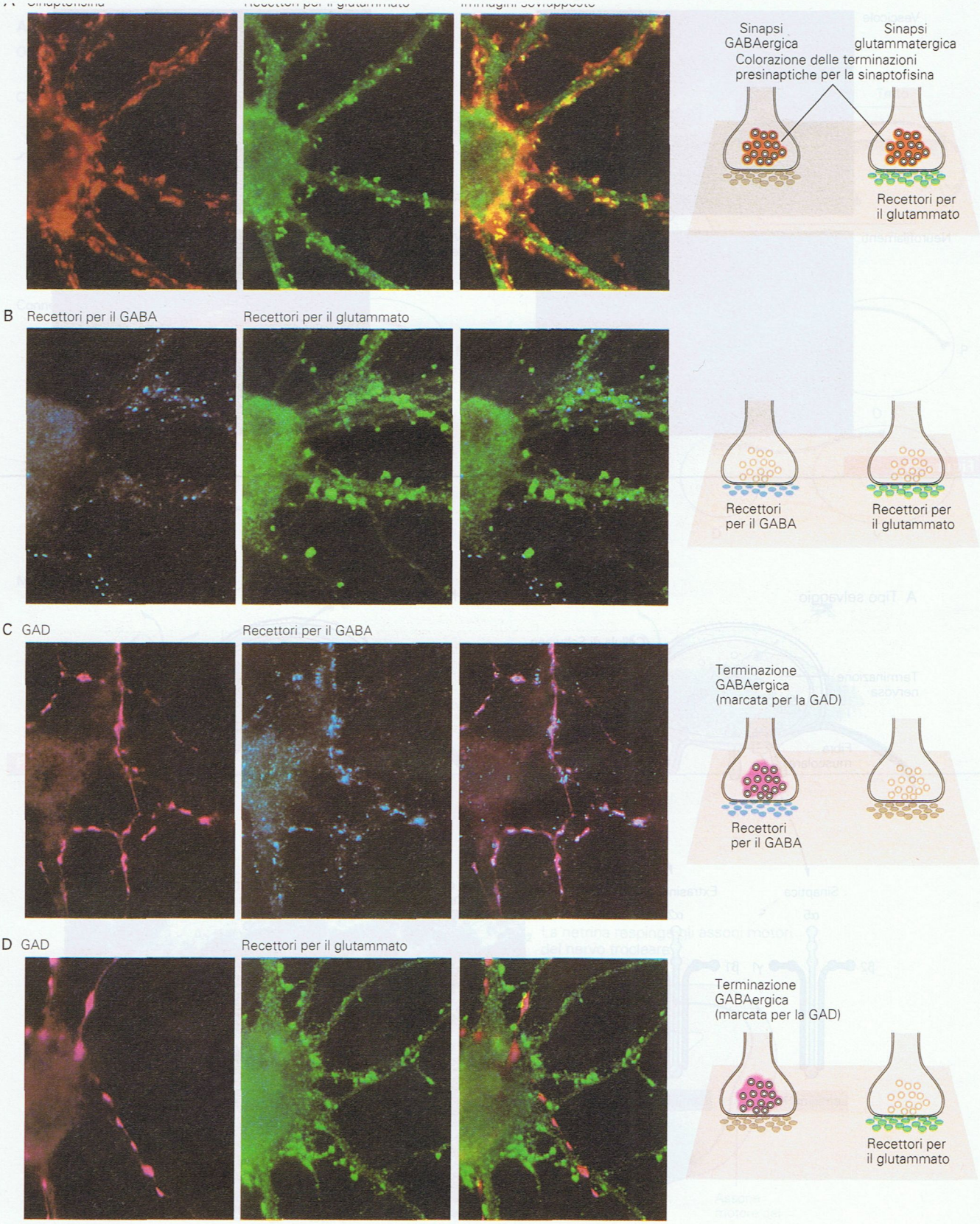

Sinapsi GABAergica
Sinapsi glutammatergica
Colorazione delle terminazioni presinaptiche per la sinaptofisina
Recettori per il glutammato
B Recettori per il GABA
Recettori per il glutammato
Recettori per il GABA
Recettori per il glutammato
C GAD
Recettori per il GABA
Terminazione GABAergica (marcata per la GAD)
Recettori per il GABA
D GAD
Recettori per il glutammato
Terminazione GABAergica (marcata per la GAD)
Recettori per il glutammato

Figura 55.13

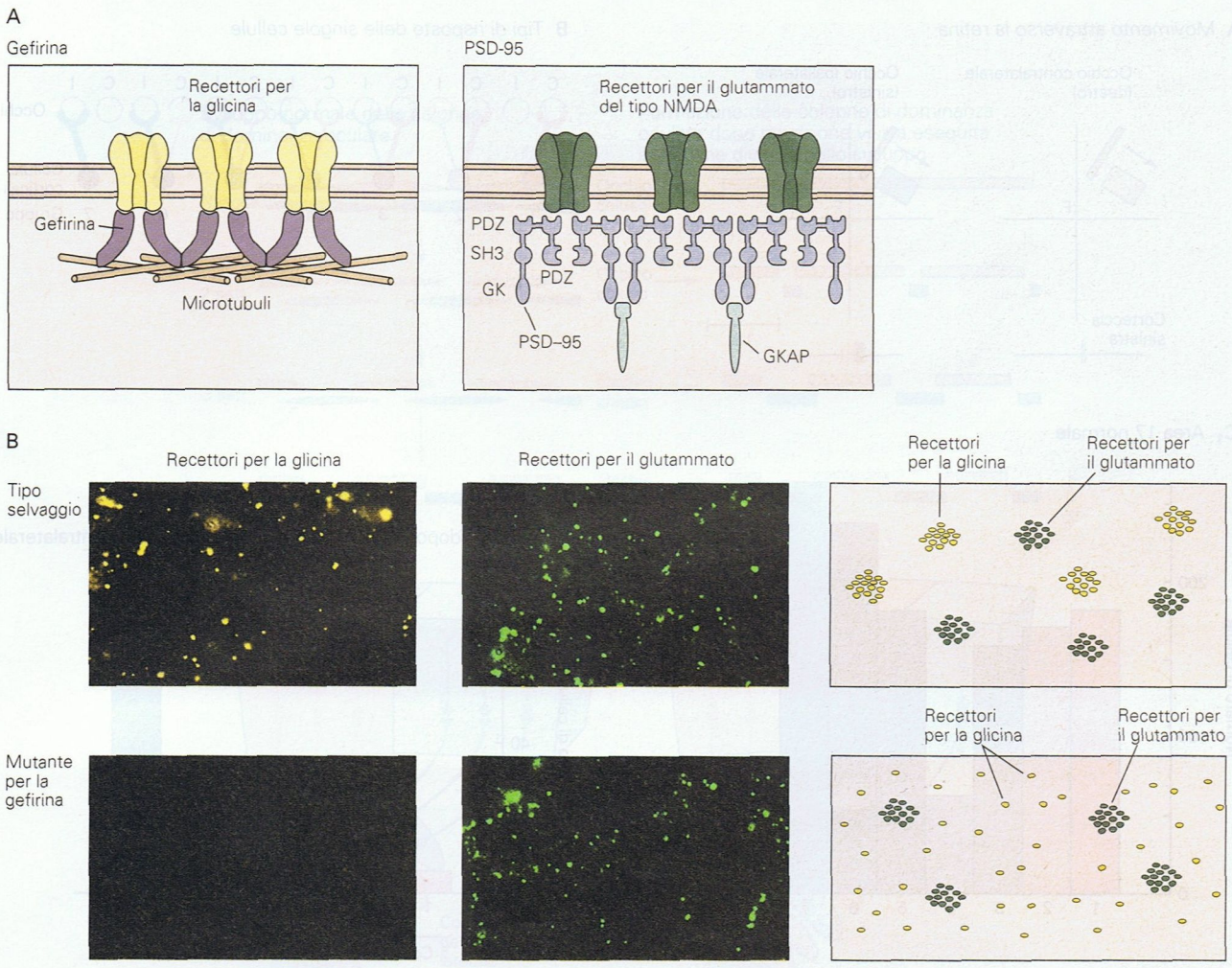


Figura 55.14

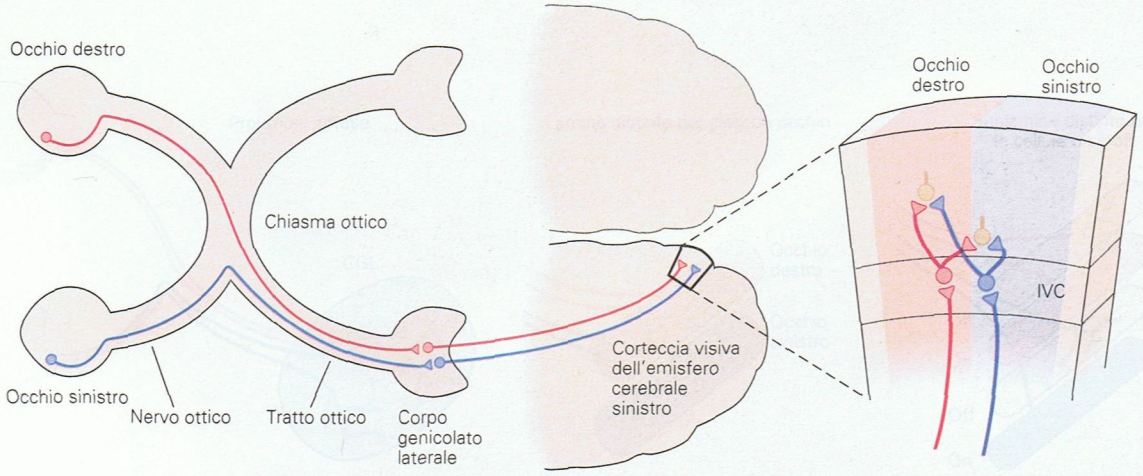
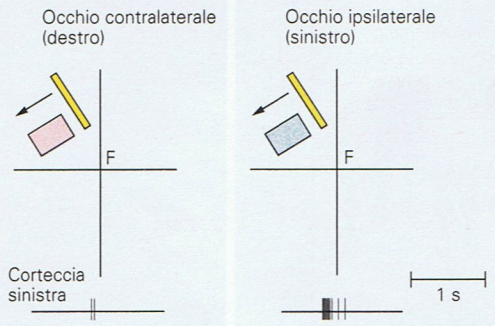
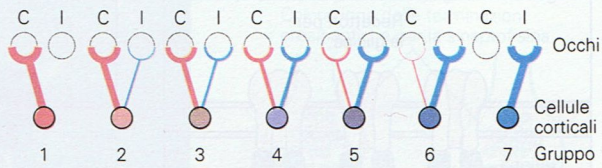


Figura 56.1

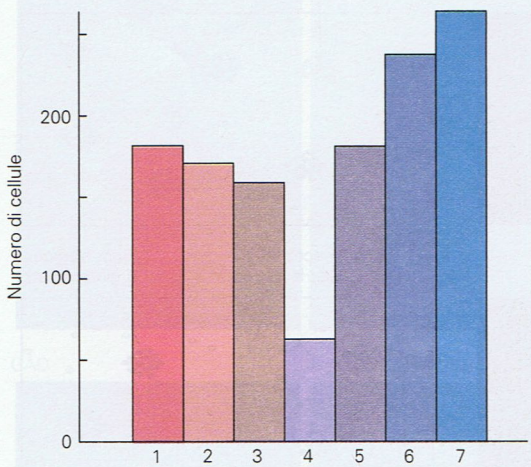
A Movimento attraverso la retina



B Tipi di risposte delle singole cellule



C_1 Area 17 normale



C_2 Area 17 dopo chiusura monoculare dell'occhio contralaterale

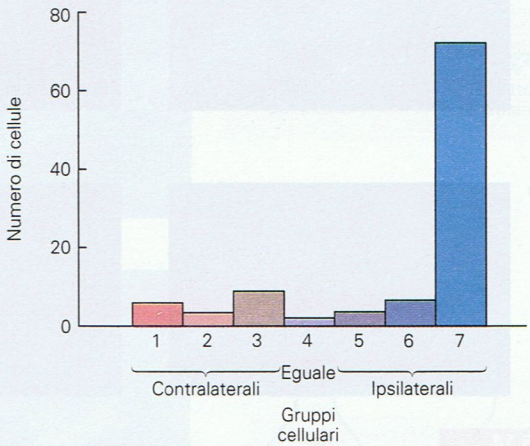


Figura 56.2

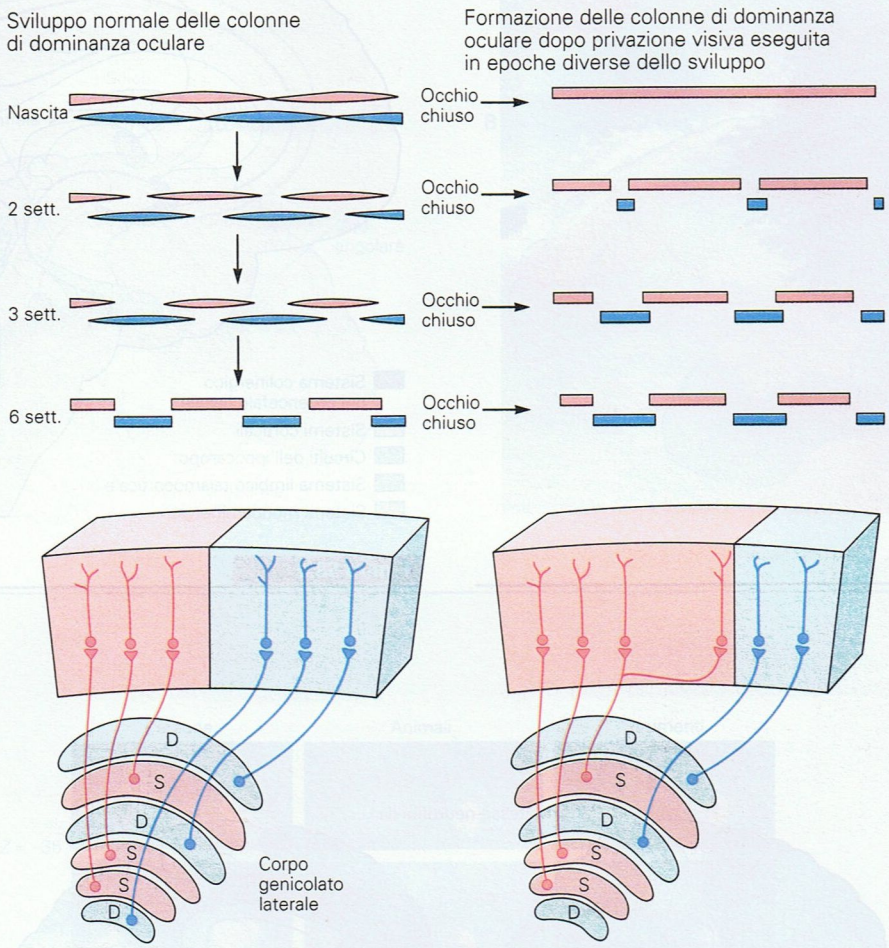


Figura 56.5

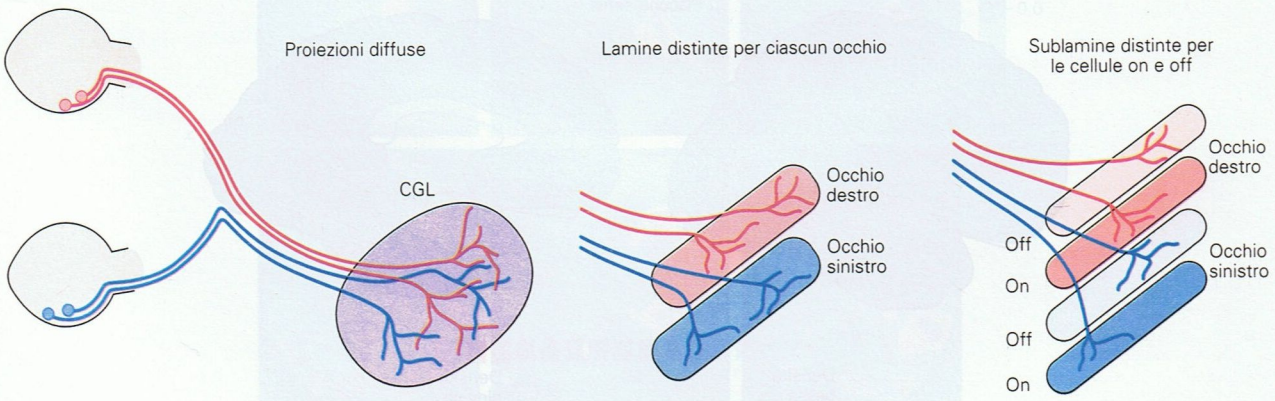


Figura 56.9

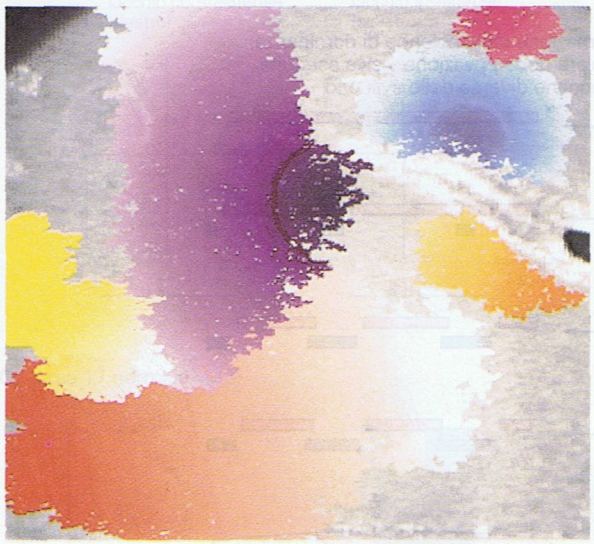


Figura 56.10

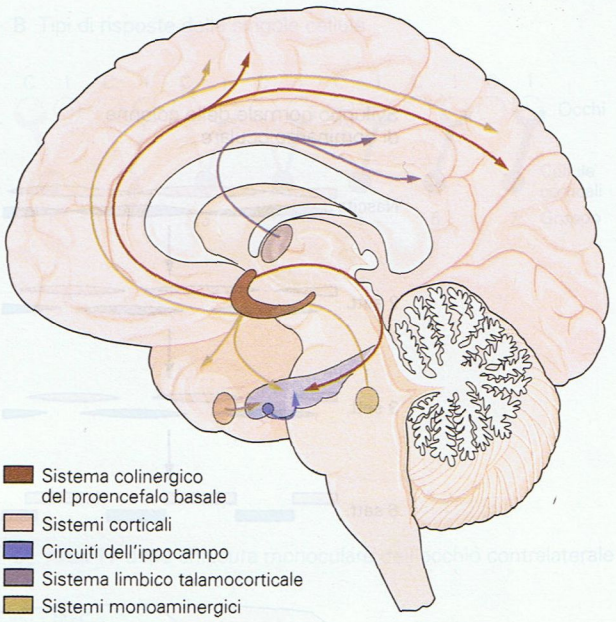


Figura 58.4

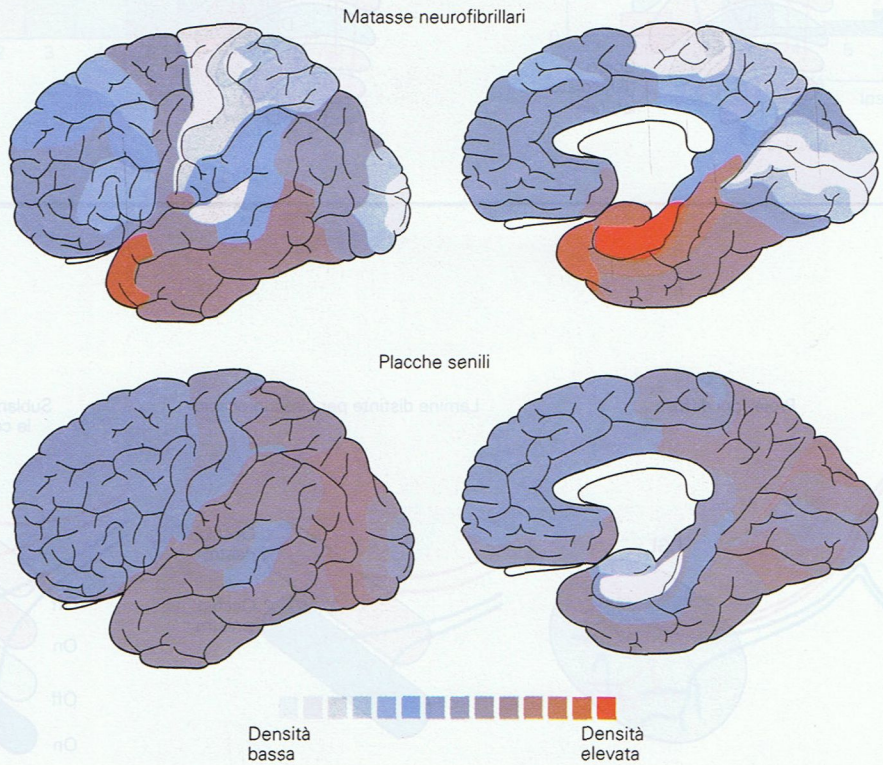


Figura 58.3

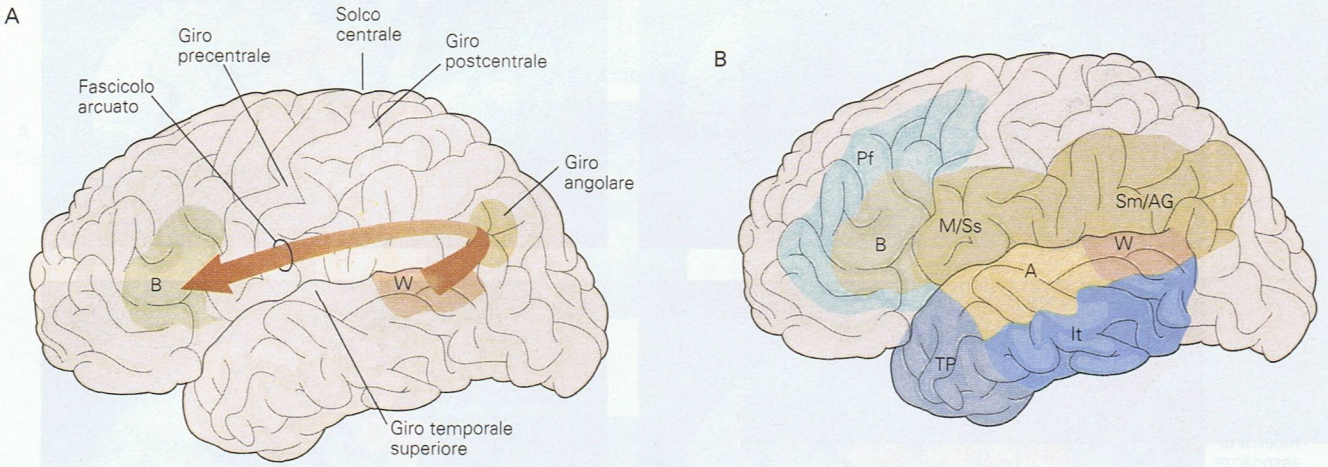


Figura 59.1

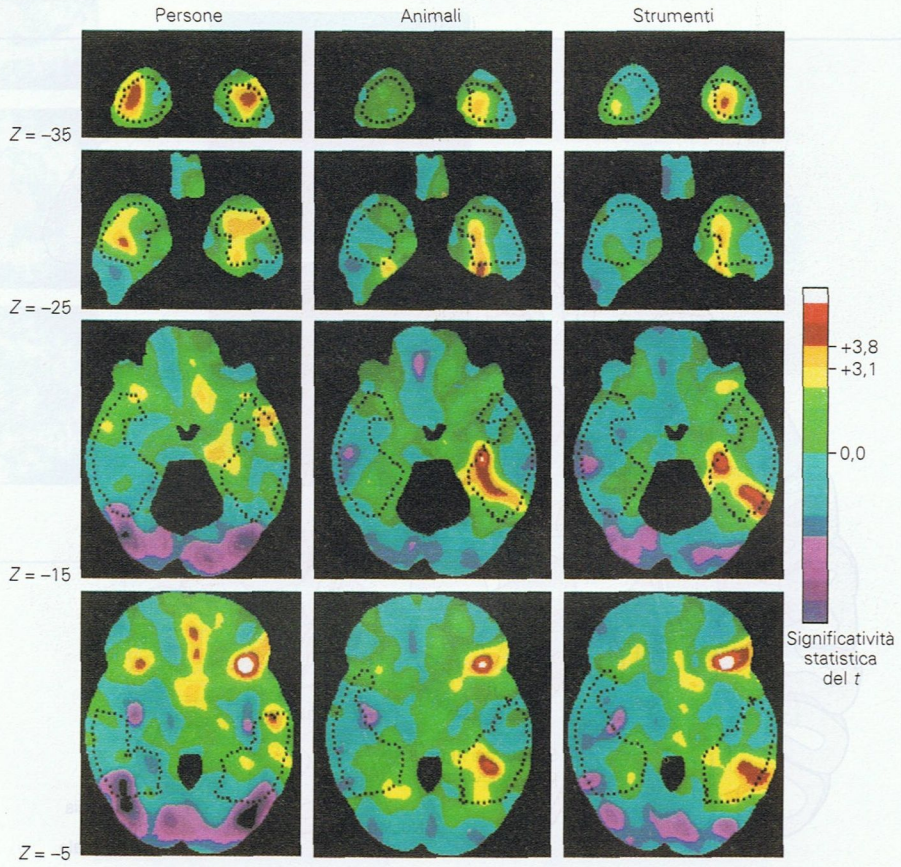


Figura 59.4

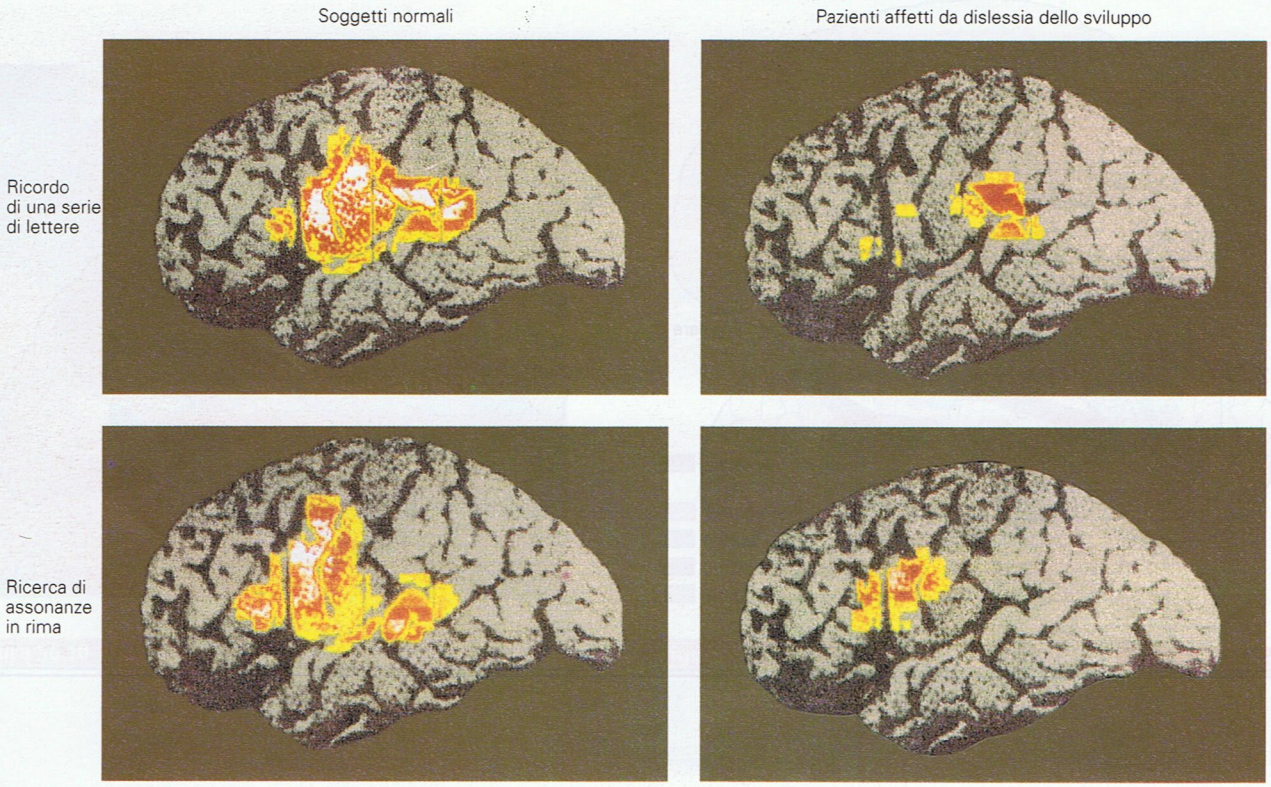


Figura 59.6

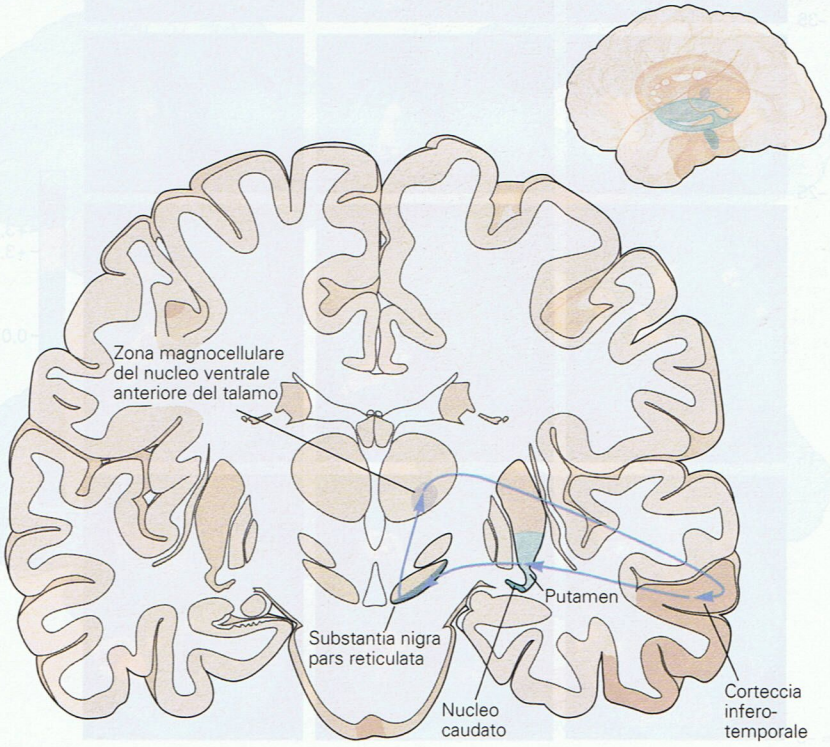


Figura 60.1

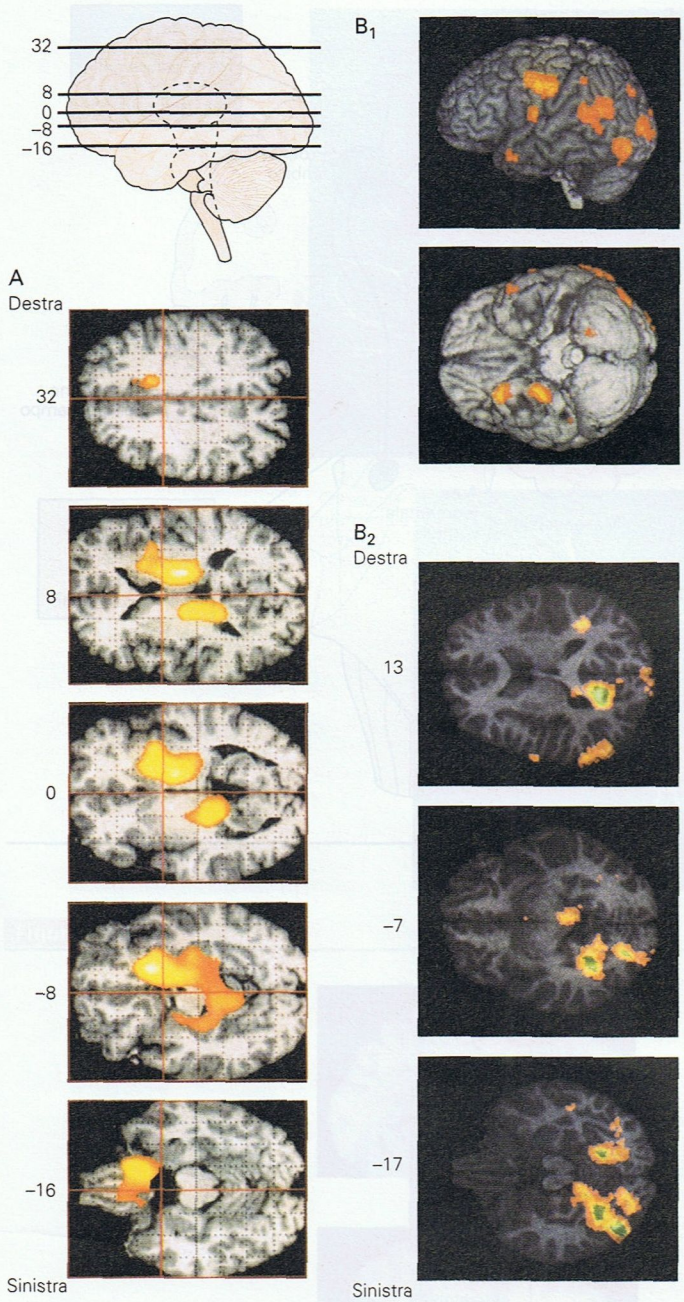


Figura 60.2

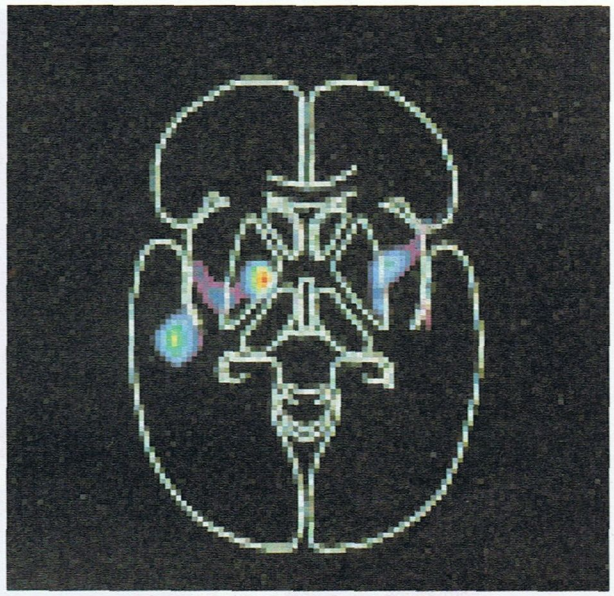


Figura 60.4

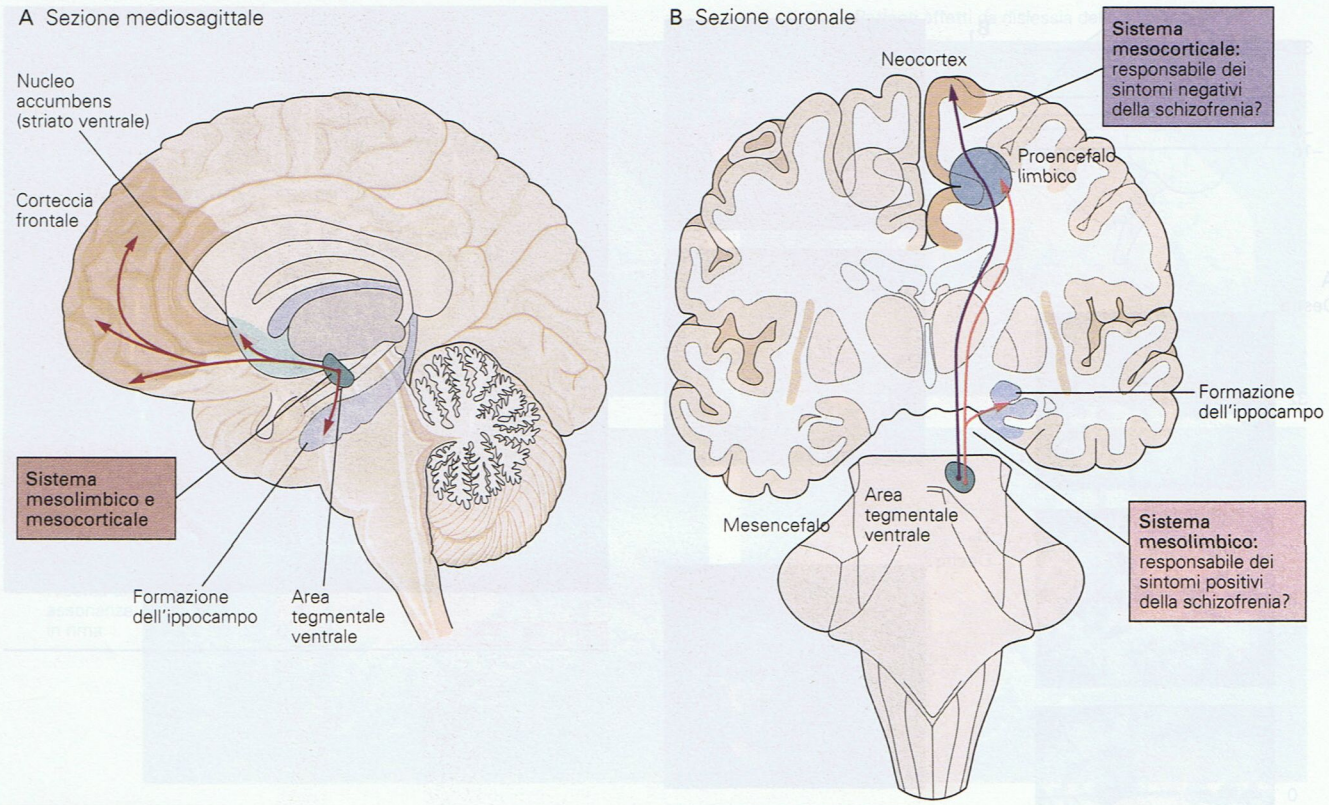


Figura 60.11

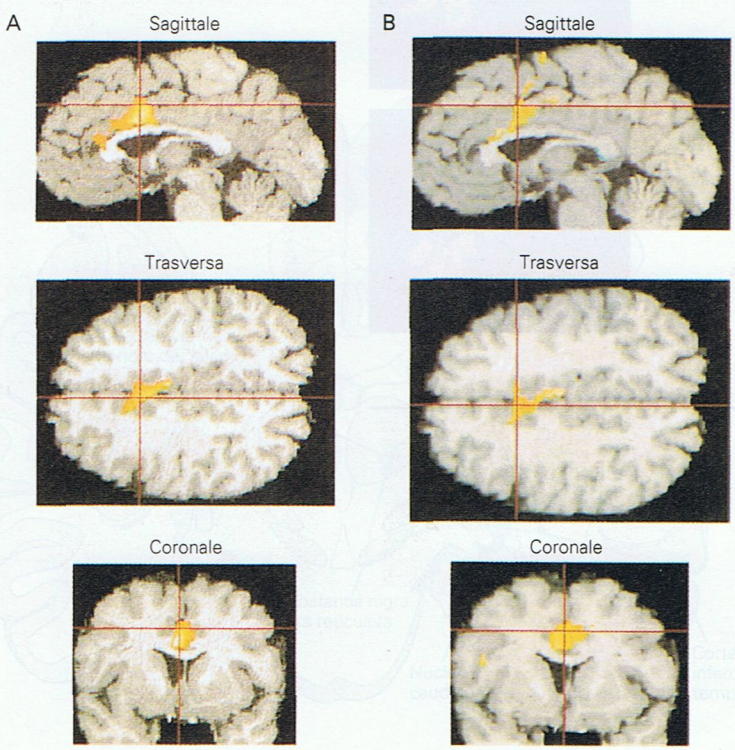


Figura 60.12

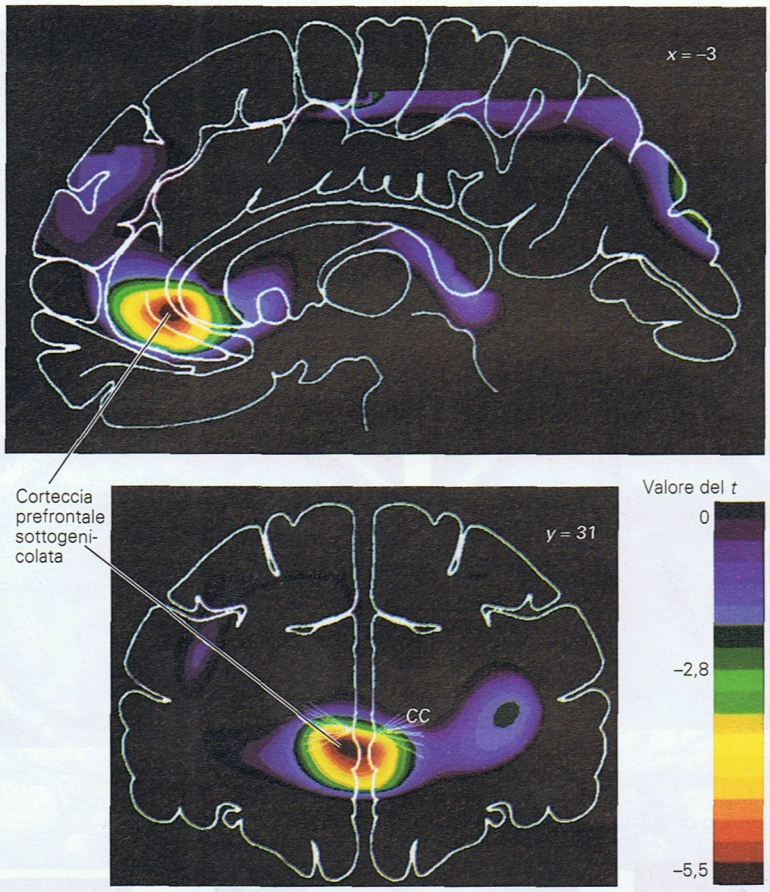


Figura 61.2

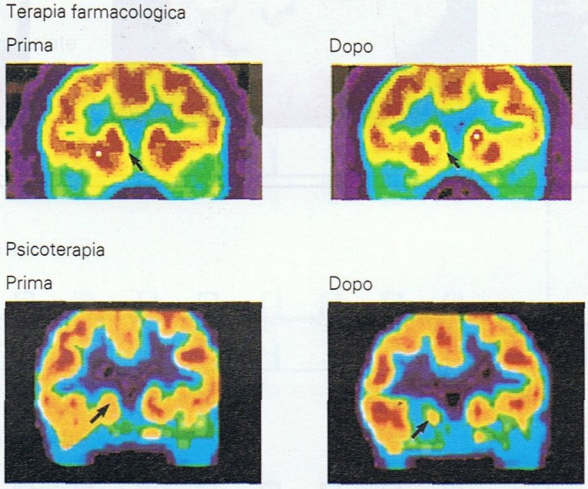
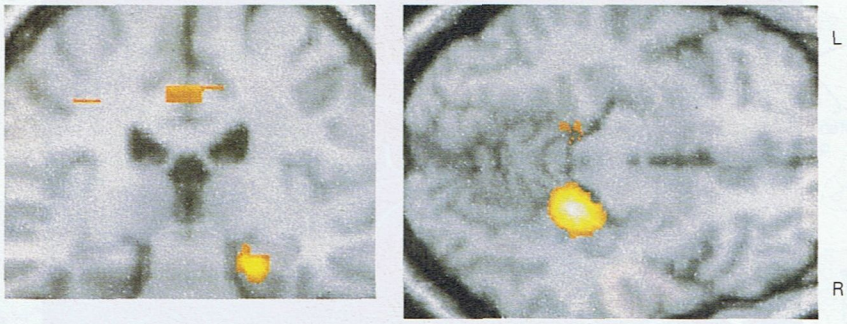
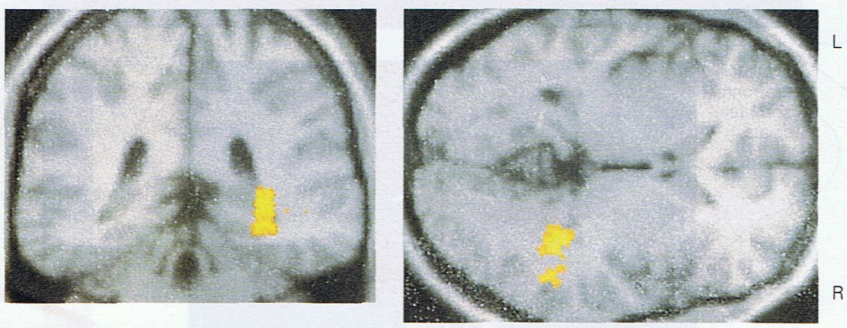


Figura 61.10

A Apprendimento relativo all'ambiente circostante (ippocampo di destra)



B Ricordo di percorsi urbani (ippocampo di destra)



C Ricordo di parole (ippocampo di sinistra)

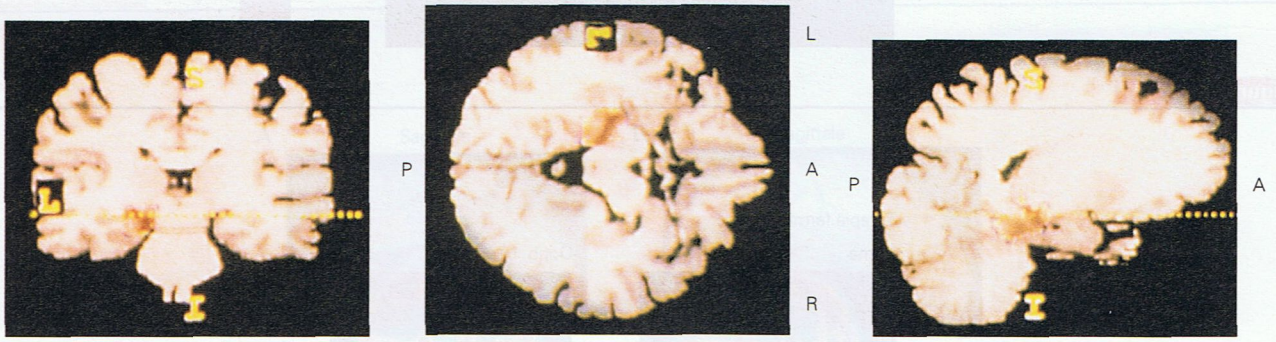
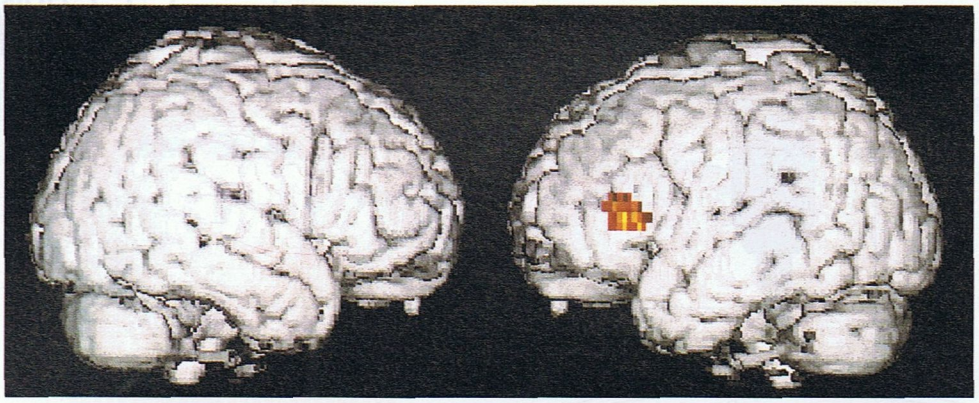


Figura 62.6

A Codificazione di memorie



B Richiamo di memorie

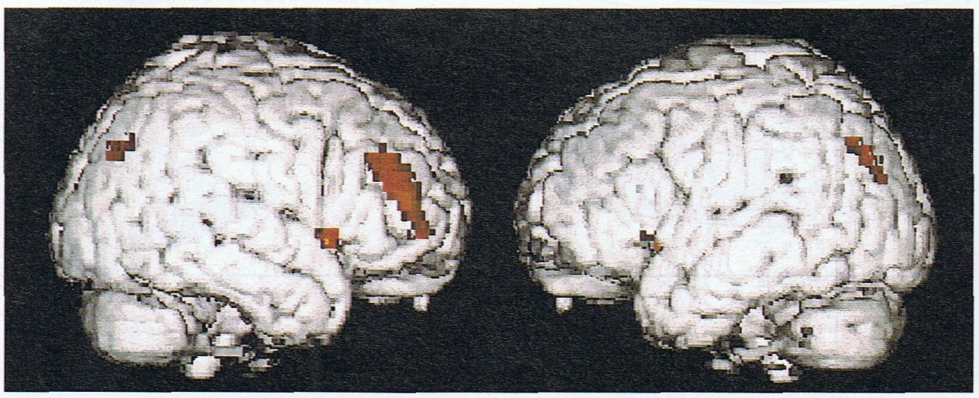


Figura 62.9

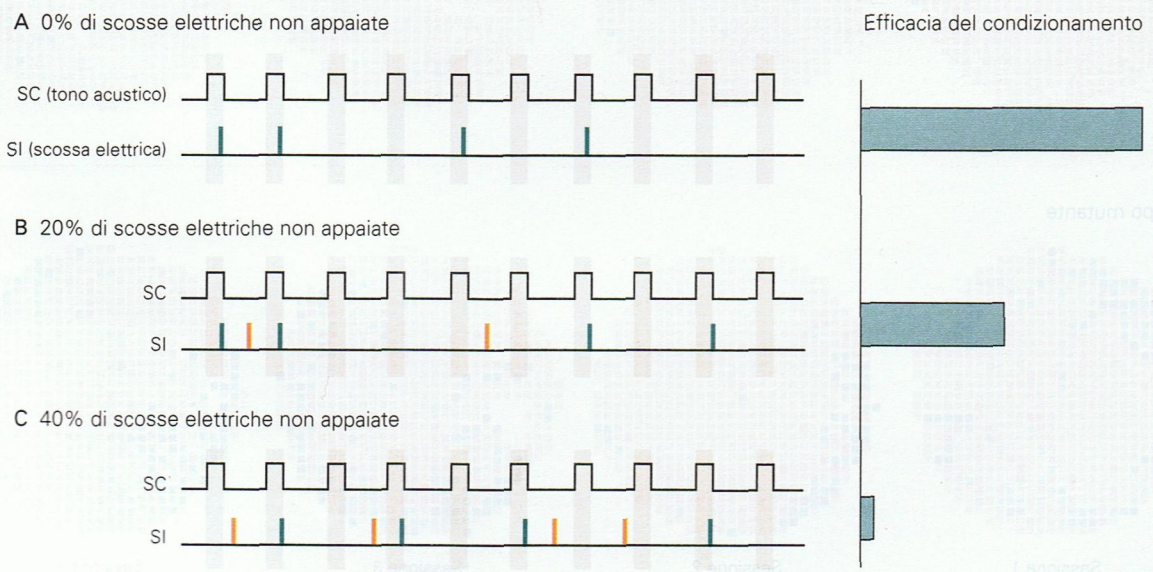


Figura 62.10

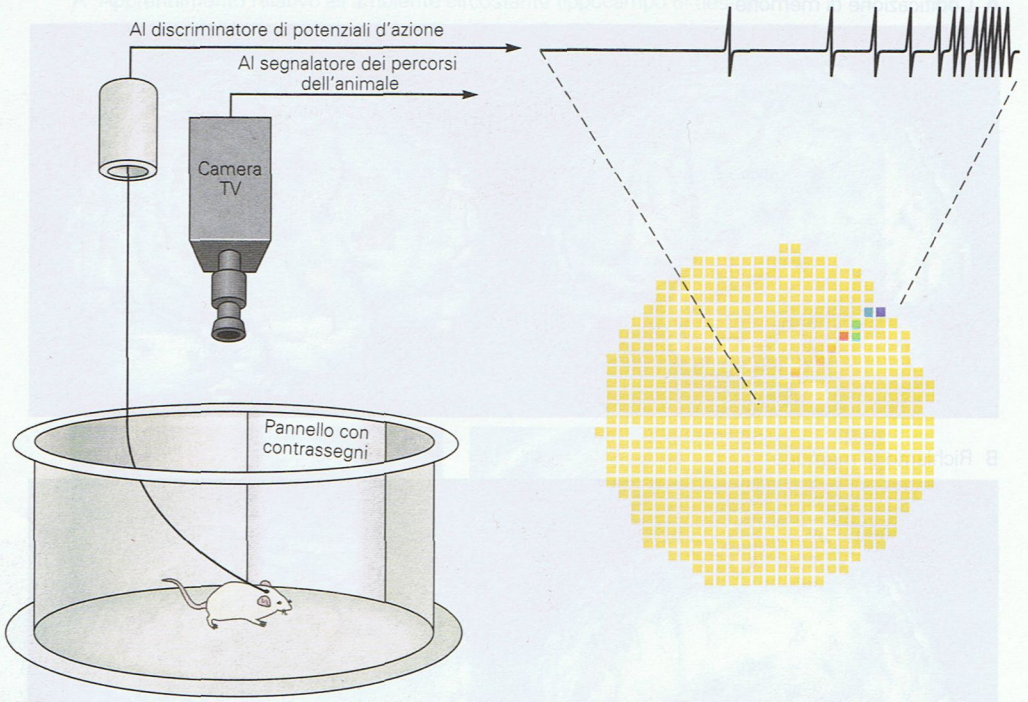
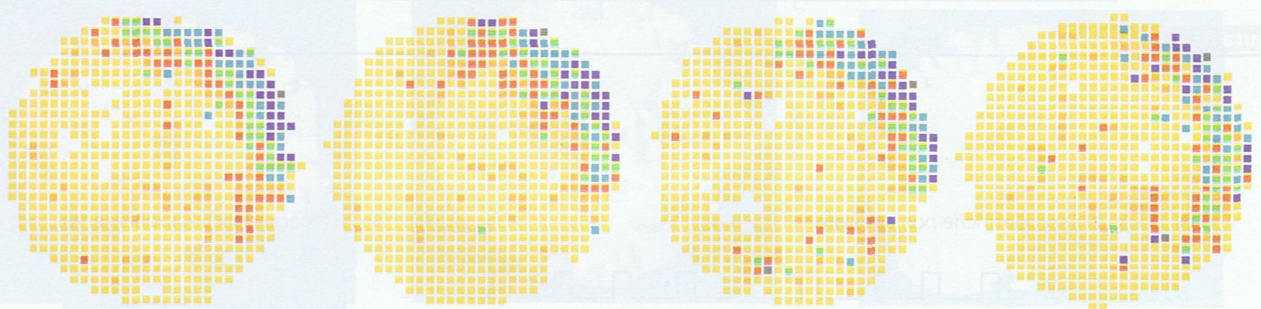


Figura 63.14A

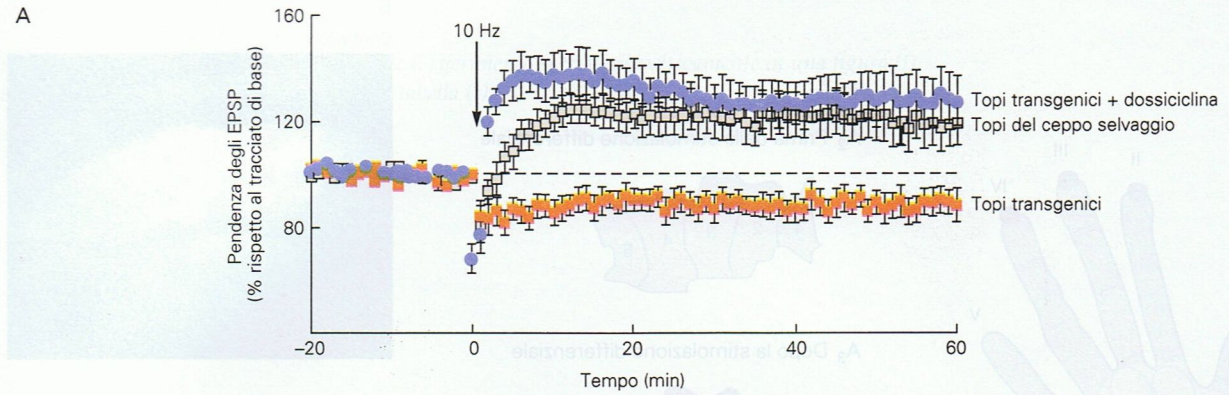
1 Topo del ceppo selvaggio

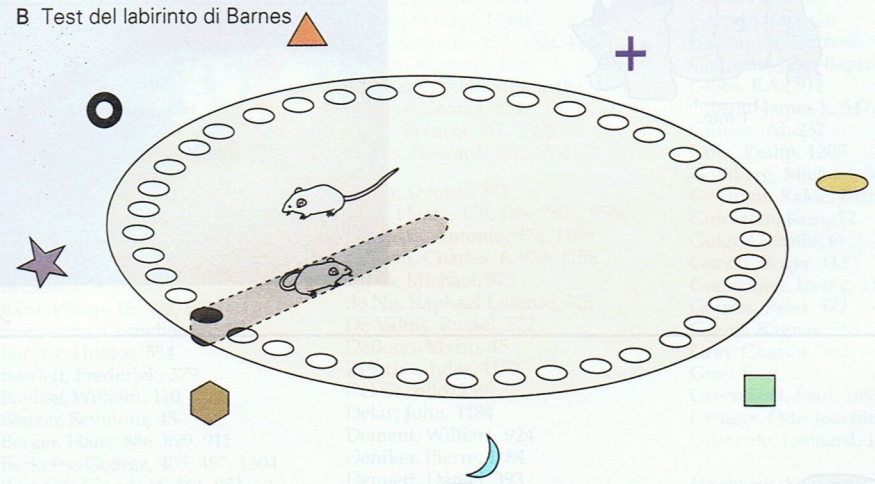


2 Topo mutante

Sessione 1 Sessione 2 Sessione 3 Sessione 4

Figura 63.14B


A
160
120
80
10 Hz
Pendenza degli EPSP
(% rispetto al tracciato di base)
Topi transgenici + dossiciclina
Topi del ceppo selvaggio
Topi transgenici
–20
0
20
40
60
Tempo (min)


B Test del labirinto di Barnes

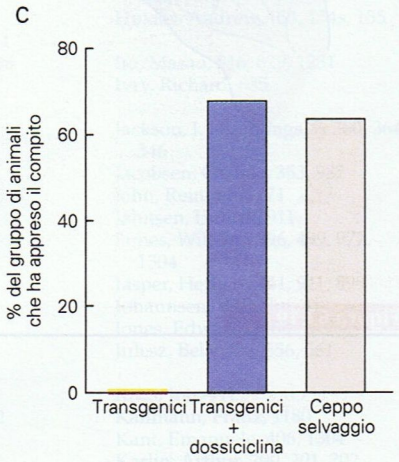

C
80
60
40
20
0
% del gruppo di animali
che ha appreso il compito
Transgenici
Transgenici
+
dossiciclina
Ceppo
selvaggio

Figura 63.18

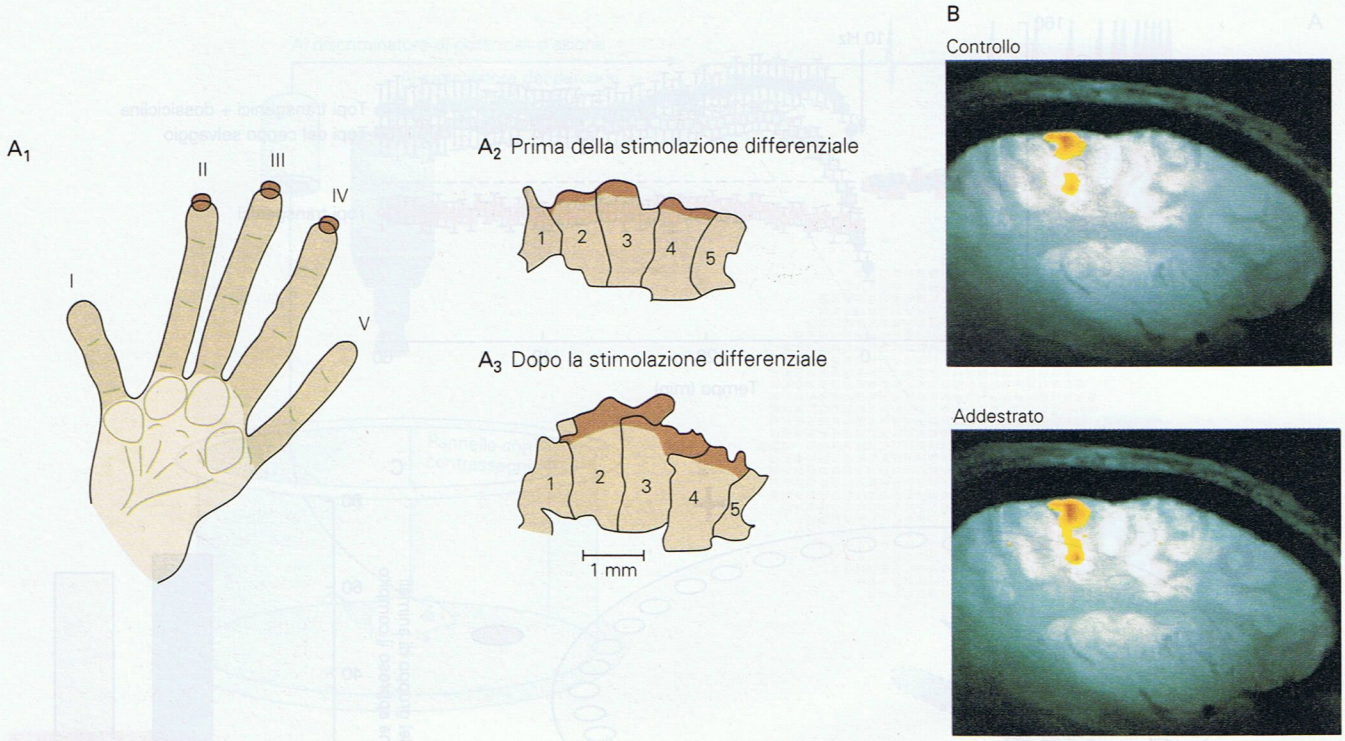


Figura 63.19

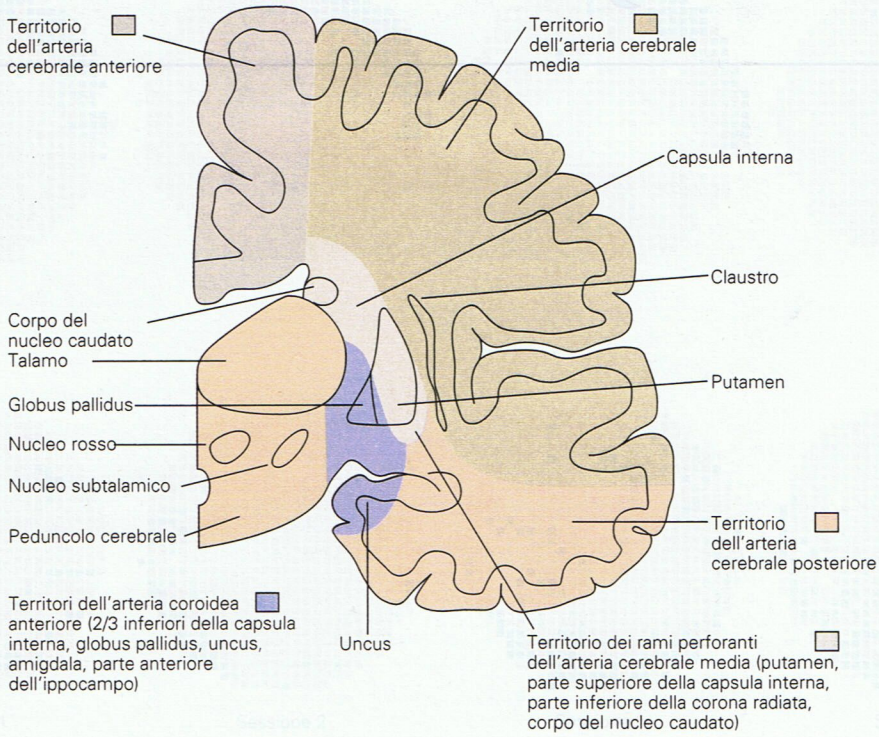


Figura C.2

Indice dei nomi

I numeri seguiti da una lettera indicano che il riferimento si trova rispettivamente in una figura (f), in una nota (n), in una scheda (s) o in una tabella (t).

Adrian, Edgar, 12, 32, 415, 424, 685, 830
Aguayo, Albert, 1101
Albus, James, 836
Alexander, Garret, 357
Allman, John, 491
Alzheimer, Alois, 1139
Amaral, David, 1220
Aristotele, 1304
Armstrong, Clay, 164
Arnold, Magda, 974
Aserinsky, Eugene, 924

Babinski, Jean, 834
Baddeley, Alan, 355
Bard, Philip, 12, 383, 973
Bargmann, Cornelia, 45
Barlow, Horace, 554
Bartlett, Frederick, 379
Bayliss, William, 110
Benzer, Seymour, 45
Berger, Hans, 886, 899, 911
Berkeley, George, 405, 487, 1304
Bernard, Claude, 6, 861, 951
Bezanilla,Francisco, 164
Bishop, Peter, 554
Blakemore, Colin, 554
Blalock, Alfred, 300
Bleuler, Eugen, 1177
Bliss, Timothy, 1248
Bogen, Joseph, 361
Bolshakov, Vadim, 1252
Brikmayer, Walter, 851
Broca, Pierre Paul, 10, 11, 323, 976, 1154, 1215
Brodie, Bernard, 1204
Brodmann, Korbinian, 12
Bronk, Detlev, 685
Brown, Thomas Graham, 730, 731, 726
Bruce, Charles, 357
Brucke, Ernst, 110
Bucy, Paul, 977
Bueker, Elmer, 1044s

Cade, John, 1201
Cahill, Lawrence, 982
Cajal, Santiago Ramón y, 6, 7, 24, 36, 177, 325, 1007, 1059, 1087
Campbell, Kevin, 697
Cannon, Walter B., 861, 951, 973
Caramazza, Alfonso, 13
Carlson, Arvid, 851, 1185
Caron, Marc, 1000
Cartesio, Renato, 1304
Chang, C.C., 300
Changeaux, Jean Pierre, 200, 300
Chomsky, Noam, 379, 1157, 1158
Churchland, Patricia, 394
Clapam, David, 246
Clinton, 383
Cohen, Monroe, 1081
Cohen, Stanley, 1044s
Cole, Kenneth, 152, 153f, 154s
Comte, Auguste, 405
Constantine-Paton, Martha, 1111
Cotzias, George, 851
Crick, Francis, 397, 1305
Curtis, Howard, 152, 153f

Dacey, Dennis, 572
Dale, Henry, 178, 186, 280, , 956s
Damasio, Antonio, 974, 1199
Darwin, Charles, 6, 979, 1158
Davis, Michael, 975
de Nó, Raphael Lorente, 325
De Valois, Russel, 572
DeBono, Mario, 45
Dejerine, Jules, 1170
Del Castillo, 259
Delay, John, 1184
Dement, William, 924
Deniker, Pierre, 1184
Dennett, Daniel, 393
Descartes, René, 6
Desimone, Robert, 561
Detwiler, Samuel, 1043
Dodge, Raymond, 771
Doniach, Tabitha, 45
Dostrovsky, John, 1255
Drachman, Daniel, 300
Du Bois-Reymond, Emil, 6

Ebbinghaus, Hermann, 378
Eccles, John, 178, 209, 210, 211, 217, 1095
Eckhorn, Reinhold, 562
Edelman, Gerald, 1305
Engel, Andrew, 305
Epstein, Alan, 995
Erb, Wilhelm, 693
Erlich, Paul, 6, 186
Evarts, Edward, 37, 753, 781

Falck, Bengt, 329
Fambrough, Douglas, 300
Fanslow, Michael, 975
Fatt, Paul, 191, 258
Fechner, Gustav, 405, 413, 415, 1304
Feldberg, Wilhelm, 299
Fiez, Julie, 835
Fischbach, Gerald, 1081
Flourens, Pierre, 7, 12, 16
Freud, Sigmund, 493
Fritsch, Gustav, 11, 659
Fulton, John, 982
Fuster, Joaquin, 357

Galeno, 6
Gall, Franz Joseph, 6, 7, 9, 10, 16, 1154
Galli, Lucia, 1113
Galton, Francis, 42, 43
Galvani, Luigi, 6
Gazzanica, Michael, 17, 361
Gelineau, Jean-Baptiste, 938
Gibbs, F.A., 911
Gibson, James J., 547s
Gilman, Al, 232
Gold, Philip, 1207
Goldberg, Michael, 560
Goldman-Rakic, Patricia, 357
Goldstein, Kurt, 12
Golgi, Camillo, 6
Gorski, Roger, 1123
Gottesman, Irving, 1181
Gouras, Peter, 572
Granit, Ragnar, 718
Gray, Charles, 562
Gray, E.G., 210
Greengard, Paul, 249
Grüsser, Otto-Joachim, 802
Guarente, Leonard, 1138

Hagbarth, Karl-Erik, 718
Hamburger, Viktor, 1043, 1044s
Hamer, Dean, 1133
Harlow, Harry, 1118
Harlow, Margaret, 1118
Harris, Geoffrey, 1123
Harris, George, 967
Harrison, Ross, 6
Harvew, 300
Hayflick, Leonard, 1138
Head, Henry, 12
Hebb, Donald, 649, 1112
Helmholtz, Hermann, 413, 405, 587, 771
Henneman, Elwood, 711
Hering, Ewald, 571
Hess, Walter, 861, 975
Heston, Leonard, 1181
Hetherington, Albert W., 991
Heuser, John, 264
Hillarp, Nils, 329
Hille, Bertil, 111, 246
Hitzig, Eduard, 11, 659
Hodgkin, Alan, 24f, 135, 152, 153, 154s, 155, 157, 158, 164
Hodgkin, Jonathan, 45
Holmes, Gordon, 348, 490, 834, 838
Hore, Jonathan, 832
Hornykiewicz, Oleh, 851
Horsley, Victor, 899
Hubel, David, 524, 530, 543, 572, 1105
Hughlings Jackson, John, 384, 393, 656, 898
Hume, David, 405
Hunagir, Richard, 249
Huxley, A.F. , 24f, 157, 158, 164, 668
Huxley, Andrew, 153, 154s, 155

Ito, Masao, 816, 829, 1231
Ivry, Richard, 835

Jackson, J. Hughlings, 7, 360, 364, 346
Jacobsen, Carlyle, 353, 982
Jahn, Reinhard, 271
Jahnsen, Henrik, 911
James, William, 396, 499, 972, 1304
Jasper, Herbert, 341, 911, 899
Johannsen, Wilhelm, 41
Jones, Edward, 1183
Julesz, Bela, 496, 556, 561

Kaas, Jon, 491
Kallmann, Franz, 1180
Kant, Emanuele, 406, 1304
Karlin, Arthur, 200, 201, 202
Katz, Bernard, 110, 135, 152, 153, 191, 253,254, 258, 259, 280
Keele, Steven, 835
Kety, Seymour, 1198
Kleitman, Nathaniel, 924
Klüver, Heinrich, 977
Koch, Christof, 397, 1305
Koffka, Kurt, 487
Köhler, Wolfgang, 487
Kondoka, Ron, 44
Konorsky, Jerzy, 36
Kraepelin, Emil, 1176
Krebs, Edward, 235
Kunkel, Louis, 696
Kuypers, Hans, 658

Laborit, Henri, 1184
Landolt, Edwin, 771
Lange, Carl, 973
Langley, John, 6, 186, 956s, 1052
Lashley, Karl, 12
Le Douarin, 1036
LeDoux, Joseph, 975
Lee, C.-Y., 300
Lemon, Roger, 758
Levi-Montalcini, Rita, 1043, 1044s, 1046
Lewis, Ed, 1022s
Lisberger, Stephen, 816
Livingstone, Margaret, 543
Llinás, Rodolfo, 256, 828, 911
Locke, John, 6, 405, 487, 1228
Loewi, Otto, 177, 280, 956s
Lomø, Terje, 1248
Lorenz, Konrad, 1117
Luciani, Luigi, 838
Luria, Alexander, 348

MacLean, Paul, 977
Maffei, Lamberto, 1113
Magoun, Horace, 924, 927
Malooney, Lawrence, 571
Mangold, Hilde, 1012
Marr, David, 499, 530, 816, 836
Marshall, Wade, 12, 383
Marx, Groucho, 1157
Mauthner, 182
Mayford, Mark, 1255
McCarty, Rosaleen, 1222
McCormick, David, 911
McGaugh, James, 982
McGhee, A. Harvey, 299
McGinn, Colin, 393, 1305
McHugh, Thomas, 1260
McLeod, 696
McMahan, Uel, 1083
Mendel, Gregorio, 40
Mendell, Lorne, 711
Mergner, Thomas, 818
Merritt, Houston, 899
Merzenich, Michael, 385
Middleton, Frank, 1178
Miledi, Ricardo, 110, 253,254, 259, 300
Miles, Frederick, 816
Miller, George, 379
Milner, Brenda, 1215
Milner, Peter, 997
Mishkin, Mortimer, 495, 1218
Moniz, Egas, 983
Morgan, Thomas Hunt, 40
Morris, Richard, 1260
Moruzzi, Giuseppe, 924, 927
Mountcastle, Vernon, 379, 802
Movshon, Anthony, 548
Mueller, Paul, 111
Muir, R.B., 758
Müller, Johannes, 6, 408, 424

Nagel, Thomas, 392, 1305
Nashner, Lew, 809
Neher, Erwin, 113s, 195
Neisser, Ulric, 377, 379
Nernst, Walter, 130
Newsome, William, 551
Nüsslein-Volhard, Christiane, 1022s

O'Keefe, John, 1255
Ojemann, George, 13
Olney, John, 916
Optican, Lance, 562
Orlowsky, Grigori, 739

Papez, James, 976, 977f
Pavlov, Ivan, 378, 12, 1228
Penfield, Wilder, 13, 341, 383, 899, 911, 1215
Petersen, Steve, 835
Pettigrew, Jack, 554
Pfeffinger, Paul, 246
Phoenix, Charles, 1124
Platone, 1304
Poggio, Gian, 556
Posner, Michael, 13, 396, 498
Potter, Lincoln, 300
Putnam, Tracey, 899
Pycock, Crystopher, 1190

Quinn, William, 1247

Raichle, Marcus, 835
Ramachandran, Vilayanur, 385
Ranson, Sthephen Walter, 975, 991
Reese, Thomas, 264
Reh, Thomas, 1111
Reichle, Marcus, 13
Reynolds, John, 561
Richmond, Barry, 562
Robinson, David A., 779, 817
Rodbell, Martin, 232
Rosenbaum, David, 654s
Rosenthal, David, 1198
Rotenberg, Alex, 1260
Rothman, James, 271
Rudin, Donald, 111

Sachar, Edward, 1207
Sakmann, Bert, 113s, 195
Schachter, Stanley, 974, 992
Scheller, Richard, 271
Schleiden, Jacob, 24
Schultz, Wolfram, 1000
Schwab, Martin, 1101
Schwann, Theodor, 24
Scoville, William, 1215
Searle, John, 392
Seeburg, Peter, 221
Severin, Fidor, 739
Sherrington, Charles, 7, 32, 223, 408, 644, 664, 685, 702, 734, 804, 1215, 1236
Shik, Mark, 739
Siegelbaum, Steven, 1252
Simon, Herbert, 379
Simpson, John, 300
Singer, Wolfang, 562
Skinner, B.F., 378
Sloviter, Robert, 919
Smith, Eliot, 186
Snider, Ray, 830
Sokolowski, Marta, 44
Spemann, Hans, 1012
Spencer, Alden, 1236
Sperry, Roger, 17, 361, 1054
Spitz, René, 1117
Squire, Larry, 1217
Stevens, Charles, 1252
Stevens, Stanley, 415
Strick, Peter, 835, 1178
Swaab, Dick, 1133
Swets, John, 416s
Sydenham, Thomas, 1176

Takahashi, Joseph, 49
Tanji, Jun, 753
Tanner, Wilson, 416s
Tanzi, Rudy, 1145
Tello, Fernando, 1087
Thompson, Richard, 836, 1231, 1236
Thorndike, Edgar, 378
Tolman, Edwin, 379
Tonegawa, Susumo, 1255
Tononi, Giulio, 1305
Treisman, Anne, 496, 561
Tsien, Joe, 1255
Tulvig, Endel, 1218

Ungerleider, Leslie, 494, 1223
Unwin, Nigel, 201, 202

Vallbo, Åke, 718
Vilis, Tutis, 832
Virchow, Rudolf, 1176
Vogt, Marta, 299
von Frey, Max, 413
von Helmholtz, Hermann, 6

Wagnor, Jackson, 1123
Walker, Mary, 299
Waller, August, 90
Warrington, Elisabeth, 1222
Watson, J.B., 378
Weber, Ernst, 405, 413
Weinberg, Steven, 394
Weinberger, Daniel, 1189
Weischaus, Eric, 1022s
Weiskrantz, Lawrence, 1305
Weiss, Paul, 101, 1053
Wender, Paul, 1198
Wernicke, Karl, 7, 11,12, 16
Wertheimer, Max, 487
Wheatstone, Charles, 554
Wiesel, Torsten, 524, 572, 1105
Woolsey, 383
Wundt, Wilhelm, 405, 1304
Wurtz, Robert, 396, 560

Yeo, Christopher, 836
Young, Thomas, 569

Zotterman, Yngve, 415, 424
Zurif, Edgar, 13
Zeki, Semir, 491, 499, 577

Indice analitico

I numeri seguiti da una lettera indicano che il riferimento si trova rispettivamente in una figura (f), in una nota (n), in una scheda (s) o in una tabella (t).

aberrazione cromatica, 573
abitudine, 1236, 1244f
- meccanismi cellulari dell', 1236f
- memoria a breve termine dell', modificazioni plastiche, 1237
accessi convulsivi ripetitivi, 915
- classificazione internazionale degli, 899t
- diffusione dell'attività neuronale, 908
- epilettici, 898
- generalizzati, 900, 911
- - primari, genesi, 914f
- parziali, 899
- - vie di propagazione degli, 913f
- prolungati e lesioni cerebrali, 915
- ruolo ipotetico del giro dentato, 920f
accesso epilettico:
- assenza, 900
- aure, 901
- focolaio dell', 905, 909f
- grand mal, 901
- localizzazione del focolaio, 913
- neuroni dei focolai epilettici, 905
- parziale, 904
- - esordio, 912f
- petit mal, 900
accidente vascolare, 1289
accomodazione, 774
accrescimento dei neuriti e molecole che mediano l'adesione fra le cellule, 1063, 1064f, 1065f
accuratezza del movimento di raggiungimento, 657f
acetil-coenzina A, 282
acetilcolina (ACh), 81, 110, 177, 189, 258, 282, 285
- aggregazione dei recettori per l':
- - agrina, 1081
- - cellule muscolari, 1081f
- - giunzione neuromuscolare, 1080f
- canale dipendente dall', 195
- - proprietà molecolari del, 198
- canale K^+ attivato dall', 247
- canali attivati dall', apertura di tutto-o-nulla.196f, 197f
- fascicolazioni e, 691
- identificazione degli anticorpi verso il recettore per l', miastenia, 300
- liberazione dell', nella giunzione neuromuscolare, 303f
- neurotrasmettitore del sistema nervoso autonomo, 960
- reazione autoimmune diretta contro il recettore per l', miastenia, 305f
- recettore per l', 1085f
- - e attività nervosa, 1085
- - muscarinico per l', 230, 242
- - nicotinico per l', 220, 221, 199
- sintesi dei recettori per l', e neuroregulina, 1083
- velocità del turnover dei recettori per l', miastenia, 304f
acetilcolinesterasi, 190
acido:
- γ-aminobutirrico (GABA) , 210, 285
- arachidonico, 237, 239f
- - idrolisi di fosfolipidi, 236
- - metabolismo dell', e secondi messaggeri, 238
- - metaboliti dell', 244
- glutammico decarbossilasi, 285f
acilazione, 94
acinesia, 850
acqua, 109
- molecole d', come dipoli, 109
acromatopsia, 493, 579
actina, 74, 670
- filamenti di, 668
acuità olfattiva nell'Uomo, 627
adattamento:
- alla luce, calcio e, 510s
- dei recettori a rapido adattamento, 419f
addensamento dei recettori, sinapsi centrali, 1094f
addestramento , 1262f
adenina, 285
adenosina, 285
adenosin-:
- monofosfato ciclico (AMPc), secondi messaggeri non gassosi, 231
- trifosfato (ATP), recettori dell', 222
afasia, 10, 15, 1155
- come disturbo recettivo, 11
- di Broca, 1163
- di conduzione, 11, 1166
- di Wernicke, 1166f
- diagnosi differenziale delle principali forme di, 1162f
- dipendente dall'interruzione delle vie nervose, 11
- globale, 1167
- ricerche sull', 1160
- transcorticale, 1167
afferenze:
- alla corteccia somatosensitiva, organizzazione in colonne, 450
- corticali, sindrome dell'arto fantasma e riorganizzazione delle, 385
- del riflesso flessorio, 730
- retiniche a livello del talamo, 1112
- sinaptiche del motoneurone, localizzazione delle , 80
- sinaptiche e cellule postsinaptiche, 1097f
aggiustamenti posturali e movimenti anticipatori, 806
aggregazione dei recettori per l'acetilcolina:
- agrina, 1081
- cellule muscolari, 1081f
- giunzione neuromuscolare, 1080f
agnosia, 493
- visiva, 494t
- - appercettiva, 1222
- - associativa, 1222
agrafia, 1170
agrina, azione, 1082f
alcool, 221
alessia, 1170
alfabeto molecolare della memoria, 1262
allele:
- del tipo selvaggio, 42
- mutante, 42
alleli, 40
allodinia, 468
allometria, 805
allucinazioni uditivo-verbali, aumento dell'attività cerebrale nel corso di, 1179s
alterazione:
- della percezione dei colori, mutazioni dei geni dell'opsina e, 54
- della percezione del movimento, 551f
- schizotipica della personalità, 1177
alterazioni:
- del campo visivo e lesioni delle vie ottiche, 538f
- delle proteine della mielina e conduzione dei messaggi nervosi, 85s
- di singoli geni ed effetti su comportamenti complessi del topo, 49
Alzheimer:
- demenza di, 1137, 1140
- malattia di, 21
- morbo di, vedi morbo di Alzheimer,
amaro, gusto dell', 630
amfetamina, 286
amigdala, 8s, 329
- complesso dell', 962
- elaborazione a livello dell', delle risposte emozionali apprese con l'esperienza, 979
- emozioni e, 15
- implicazione nell'esperienza emozionale, 977, 978f
- intervento dell', nelle forme di apprendimento implicito, 1231
amiloide, 1142
- vedi anche morbo di Alzheimer
amine biogene, 285
- neurotrasmettitori costituiti da, 282
amiotrofia, 690
amnesia delle origini, 1224
amorfosintesi, 351
AMP-ciclico:
- attivazione della cascata enzimatica dell', 249f
- ciclo dell', 234f
- via dell', 235f
- - e messaggero citoplasmatico polare e diffusibile, 232
ampere, definizione, 1269
amplificazione dei suoni nella coclea, 593f
ampolle dei canali semicircolari, 795f
analgesia:
- da oppioidi, 477
- da stimolazione elettrica del sistema nervoso centrale, 477
- indotta da stress, 483
- indotta dalla stimolazione, 477
analisi:
- dei caratteri multigenici, 61s
- dei circuiti (elettrici), regole, 1270
- dei colori, aree corticali, 491
- dei flussi di corrente, tecnica del patch-clamp per l', 195
- del linguaggio, udito e, 602
- del movimento:
- - aree corticali, 491
- del suono, nuclei cocleari, 596
- dell'associazione genetica, 57, 59
- dell'attenzione visiva, 499
- delle forme, aree corticali, 491
- delle immagini nel campo visivo, 546
- delle informazioni visive nella retina, 502
- distribuita, funzioni cerebrali, 11
- neurobiologica, stato di coscienza e, 392
- senso della profondità, aree corticali, 491
- sensoriali, 364
- visiva:
- - corteccia cerebrale e, 495f
- - nella corteccia cerebrale, vie visive, 496f
anatomia:
- della barriera emato-encefalica, 1276
- funzionale della coclea, 586
androgeni, sindrome da insensibilità agli, 1123
aneurismi sacculari, rottura di, 1302
angiogrammi, 1294f
anomalie congenite, visione dei colori, 577

anosmia:
- specifica, 627
- totale, 627
ansa di Meyer, 539
anticipo genetico, 55
antidepressivi, effetti della somministrazione di, sul sistema serotoninergico, 1206t
antipsicotici:
- atipici, 1185
- tipici, 1185
apertura dei canali:
- dei cloro ioni e inibizione delle cellule postsinaptiche, 219
- ionici selettivi per i Cl^-, attività inibitoria delle sinapsi chimiche e, 216f
- voltaggio-dipendenti per il sodio, 164
apertura, problema dell', cellule di MTe, 547
aponevrosi, 668, 672
apoplessia cerebrale, 1289, 1292, 1303
apparato:
- del Golgi, 288
- - rimaneggiamento delle proteine secretorie nell' 98
- di blocco del voltaggio, 154s
apprendimento, 1153, 1214
- associativo, 1230
- implicito, forme di, intervento del cervelletto e dell'amigdala nell', 1231
- mappe somatotopiche determinate dall', modificazioni, 1263
- meccanismi cellulari dell', 1235
- modificazione neurologiche, 1263
- motorio, 813f
- per prova ed errore, 1229
- semantico, 1231
approccio cellulare per la comprensione del funzionamento del cervello, 378
aprassia simpatica, 352
aprosodie, 15
arborizzazione delle fibre genicolocorticali, 1110f
area:
- di Broca, 10f, 11, 13, 15, 356s
- di rappresentazione della mano a livello della corteccia somatosensitiva, 388f
- di Wernicke, 10f, 11, 15
- - lesioni dell', disturbi dell'analisi:
- - - lessicale, 13
- - - sintattica, 13
- infralimbica, 963
- mediotemporale (MT), movimento, rappresentazione nell', 546
- premotoria e piano motorio, 759
- preottica, nucleo sessualmente dimorfico dell', 1125
- pretettale del mesencefalo e controllo dei riflessi pupillari, 521
- uditiva primaria, 602
- visiva secondaria (V2), 576
aree:
- associative:
- - della corteccia prefrontale come esempio di funzionamento delle aree associative, 352
- - interazioni fra, 359
- - - e cognizione, 359
- - - e comprensione, 359
- - - e coscienza, 359
- - motrici multimodali, 347
- - multimodali:
- - - area associativa anteriore, 347
- - - area associativa limbica, 347, 348
- - - area associativa posteriore, 347
- - - aree corticali sensoriali, 347
- - parietale e prefrontale, 360f, 364f
- - prefrontali:
- - - lesioni delle, e comportamento, 359
- - - lesioni delle, interferenza con attività motorie, Scimmia, 353
- cerebrali importanti per il linguaggio, 1168
- corticali:
- - di ordine superiore, neuroni delle, e rilevazione delle caratteristiche degli stimoli, 457
- - premotorie, 748
- - sensoriali, aree associative multimodali, 347
- della corteccia somatosensitiva, 385f
- di Brodmann, 383
- funzionali della corteccia cerebrale, 348t
- motorie:
- - corticali, 745f
- - della corteccia cerebrale, 744
- premotorie laterali, 763
- somatosensitive cerebrali, lesioni delle, e insorgenza di deficit sensitivi specifici, 462
- uditive sulla superficie superiore della corteccia temporale, Scimmia, 601f
- visive, Scimmia, 556f
arrestina, 507
arteria:
- carotide, occlusione dell', 1296
- cerebrale:
- - anteriore, infarto nel territorio dell', 1292f, 1295
- - media, infarto nel territorio dell', 1293
- - posteriore, infarto nel territorio dell', 1293f, 1295
- coroidea anteriore, occlusione dell', 1295
arterie perforanti, occlusione delle, 1295
arti:
- neuroni sensitivi primari degli, 337
- regolazione dei movimenti degli, e spino-cerebello, 830
articolazione:
- azione di un muscolo a livello di un', 678
- muscoli dell', e interneuroni inibitori, 709
- variazioni rapide del momento di forza di un', 678
- verbale, 1226
articolazioni:
- azioni dei muscoli a livello di più, 680
- influenza del muscolo sul movimento di più, 682f
- momenti di forza delle, sistema nervoso e, 678
- rigidezza delle, forza muscolare e, 679
arto fantasma, 389f
- sindrome dell', e riorganizzazione delle afferenze corticali, 385
aspro, gusto dell', 632
associazione genetica, analisi dell', 57, 59
assolemma, 78f
assone, 6, 22, 23f
- conduzione passiva della depolarizzazione lungo l', 148f
- cono d'emergenza dell', 6, 23, 80
- del sistema nervoso centrale, 84f
- di un motoneurone spinale, 80f
- di un neurone sensitivo, 73f
- guaina mielinica isolante, 78f
- motore e differenziazione della cellula muscolare postsinaptica, 1087
- potenziali d'azione, 23
- segmento iniziale, 23
- sezione trasversa di un, 84f
- struttura del citoscheletro di un, 75f
- trasporto anterogrado, 103
- zona d'innesco, 32
assoni:
- dei neuroni:
- - dei gangli delle radici dorsali, mappa della superficie corporea, 337
- - postgangliari, 952
- - pregangliari, 952
- di grandi dimensioni e eccitazione, 148
- guida ai loro bersagli, 1052
- in via di accrescimento, 1057f
- mielinici, 162
- motori, percorso che li porta ai muscoli, 1059
- retinici, 1055
- simpatici:
- - postgangliari, organizzazione anatomica, 953f
- - pregangliari, organizzazione anatomica, 953f
assoplasma, resistenze dell', e della membrana, ed efficienza della conduzione dei segnali elettrici, 145
assotomia, 1096
assuefazione, stati di, 987
astereognosia, 389
astrociti, 21, 22f
- di reazione, 1098
atassia:
- di Friedreich, 55
- periodica, 169
- spino-cerebellare, 55
ATP, 285
atrofia:
- del lobo anteriore del cervelletto, 809f
- muscoli, 686
attacchi:
- di timor panico, 1208
- epilettici, 15
attacco cataplettico, 938
atteggiamento posturale, 807
attenzione:
- selettiva, 396
- - risposta dei neuroni di V4 e, 562f
- visiva:
- - analisi dell', 499
- - corteccia parietale e, 782
- - processo dell', 559
attivazione:
- della cascata enzimatica dell'AMPc, 249f
- della protein-chinasi Ca^{2+}/calmodulino-dipendente, 238
- ripetuta del muscolo, fatica, 673
attività:
- cerebrale:
- - concentrazione ematica di ossigeno come indice dell', 371
- - metodi di visualizzazione funzionale e osservazione diretta dell', 362
- dei neuroni corticospinali e forza muscolare, 754
- di anti-accomodazione, 244
- eccitatoria delle sinapsi chimiche, 212f
- elettrica della cellula, trasformazione di uno stimolo fisico in, neuroni sensitivi, 31f
- elettroencefalografica, paziente affetto da epilessia, 904f
- fisiologiche dei recettori:
- - ionotropici, 241
- - metabotropici, 241
- inibitoria delle sinapsi chimiche e apertura di canali ionici selettivi per i Cl^-, 216f
- integrativa del sistema nervoso, 223
- locomotoria di topi mutanti clock, registrazione, 49f
- motorie ripetitive ritmiche, 645
- muscolare, facilitazione dell', a opera dei potenziali d'azione corticali, 755s
- nervosa, trasduzione dell'energia dello stimolo in, 411f
- presinaptica sincrona, 1113
- ritmica del cammino, 730f
- set-related dell'area premotoria, 763
- sinaptica:
- - eccitatoria, 211
- - eccitatoria dei neuroni del midollo e del cervello, 213f
- - inibitoria e canali selettivi per il cloro attivati dal GABA e dalla glicina, 217
- sinaptiche:
- - mediate dai processi di fosforilazione, 249
- - modulatorie:
- - - legate ai sistemi di secondo messaggero, 242f
- - - recettori metabotropici, 241
autorecettori, 281
azione:
- anticipatoria, 806
- circuiti spinali, tronco dell'encefalo e, 658
- dei muscoli, unità motrici e, 664
- delle protein-chinasi, 250f
- di un muscolo a livello di un'articolazione, 678
azioni riflesse, interneuroni inibitori e, 710f

Babinski, segno di, 686
ballismo, 850
barbiturici, 221
barriera:
- delle cellule endoteliali del microcircolo cerebrale, 1280f
- emato-encefalica, 21, 1276
- - alterazioni della, 1282
- - anatomia della, 1276
- - base anatomica della, 1278f
- - espressione delle proprietà della, 1281
- - metabolica, 1281
- - proprietà di trasporto della, 1278
- - selettività della, 1277
- emato-liquorale, flusso di molecole, 1285f
Barrington, nucleo di, 958
basi:
- genetiche e anatomiche dell'omosessualità, 1132
- molecolari:
- - dei diversi canali ionici per il calcio, 258t
- - della generazione dei neuroni, 1030
- nervose:
- - dei processi cognitivi, 313
- - della visione stereoscopica, 555f

bastoncelli:
- e coni, differenze fra, e fra i rispettivi sistemi neurali, 504t
- pigmento visivo dei, rodopsina, 506
- regioni funzionali:
- - segmento esterno, 505
- - segmento interno, 505
- - terminazione sinaptica, 505
- rilevazione di stimoli luminosi di bassa intensità, 504
- sensibilità spettrale, 571f
- struttura, 505f
batteriorodopsina, 118
Becker, distrofia muscolare di, 697
Bell, paralisi di, 867
benzodiazepine, 221
- azione sul canale del GABA, 1210f
bersagli sinaptici, riconoscimento dei, 1093
bilancio energetico dei mammiferi, meccanismi di regolazione, 993f
blob, 495, 527
- nella corteccia visiva:
- - organizzazione dei, 533f, 535f
blocco:
- del voltaggio:
- - apparato di, 154s
- - calcolo delle conduttanze di membrana in un esperimento di, 157s
- - esperimento di, 155f, 158f
- - tecnica di, 153, 154s, 155s, 192
- - vedi anche apparato, canali ionici, esperimento, tecnica
- neuromuscolare facilitante, 305
bottone:
- gustativo, 628, 631f
- presinaptico:
- - vescicole sinaptiche, 190
- - zone attive, 190
- sinaptico, 80, 189
bottoni gustativi, Uomo, 630f
botulismo, disturbi della trasmissione neuromuscolare, 305
bradicinesia, 850
Broca, area di, 10f, 11, 13, 15, 356s
Brodmann:
- aree di, 383
- metodo citoarchitettonico, 12
- schema della corteccia di, 12f
buio, corrente al, 509s
bulbo, 8s
- fibre afferenti, 438
- olfattivo, 623
- - dei roditori, distribuzione spaziale delle informazioni sensoriali nel, 625f
- - e segnali dai neuroni sensoriali olfattivi, 624f
- - glomerulo del, 624f
- sistema nervoso centrale, regioni principali, 318
bungarotossina, 303
α-bungarotossina, 199, 200

Ca^{2+}:
- andamento temporale dell'ingresso dei, nella cellula presinaptica e trasmissione sinaptica, 257f
- canali attivati da alto voltaggio, 258
cacosmia, 627
Caenorhabditis elegans, 45
Cajal, principi dell'organizzazione cerebrale di, 24
- polarizzazione dinamica, principio della, 24
- specificità delle connessioni, principio della, 25
calcineurina, 94, 250
calcio, 110
- basi molecolari dei diversi canali ionici per il, 258t
- canale K^+ attivato dal, 160
- canali per il, giunzione neuromuscolare, 259f
- canali voltaggio-dipendenti per il, 166
- e adattamento alla luce, 510s
- libero, concentrazione intracellulare del, regolazione, 274
- - sinapsi asso-assoniche 275
- nella cellula, ingresso di, e liberazione dei neurotrasmettitori, 255, 256f
- neurotrasmettitori e, 274
- sensore del, liberazione dei neurotrasmettitori, 256
calcolo delle conduttanze di membrana in un esperimento di blocco del voltaggio, 157s
cammino:
- attività ritmica del, 730f
- contrazioni muscolari nel, 728, 729f
- fase di oscillazione del, 737f
- generatori spinali di schemi motori, 741
- guidato dalla vista, 741
- iniziare il, 738
- schema motorio del, 730
- schemi del:
- - regolazione, 734
- - segnali propriocettivi e, 734
- spontaneo, preparati pre-mammilari, 728s
- studio del controllo nervoso del, 726s
campi:
- cerebrali:
- - associati, teoria dei, 12
- - teoria dell'azione di massa, 12
- di memoria, 357
- oculari:
- - frontali, 782
- - - lesioni dei, 783
- - supplementari, 783
- recettivi:
- - corticali e modalità di utilizzo della mano, 454
- - dei neuroni:
- - - corticali, proprietà, 449
- - - della corteccia somatosensitiva primaria, 449f
- - - sensoriali, proprietà dei, 412
- - delle cellule:
- - - bipolari, antagonismo centro-periferia, 514s
- - - gangliari retiniche, 510, 576f
- visivi corticali e proiezioni della retina, rapporti fra, 537f
campo:
- recettivo:
- - dei recettori che mediano il senso del tatto, 413f
- - di un neurone di ordine superiore dei nuclei delle colonne dorsali, 457f
- - di una cellula complessa della corteccia visiva primaria, 531f
- - di una cellula semplice della corteccia visiva primaria, 529f, 530f
- visivo:
- - alterazioni del, e lesioni delle vie ottiche, 538f
- - e macchia cieca, 503
- - mappa bidimensionale del, 492s
- - movimento nel, 545f
- - proprietà di una regione del, rappresentazione in ipercolonne, 534
- - zone binoculari, 519f
- - zone monoculari, 519f
canale:
- a rettificazione ritardata, 160
- ad attivazione lenta, 160
- batterico della famiglia dei canali K^+ a rettificazione entrante, struttura cristallina ai raggi X di un, 124f
- conduttanza di un, 114
- della gramicidina, 111
- dipendente dall'acetilcolina, 195
- - proprietà molecolari del, 198
- ionico:
- - caratteristiche della corrente, 112f
- - della placca motrice, permeabilità al sodio e al potassio, 192
- - nicotinico attivato dall'ACh, modello tridimensionale del, 201f
- K^+:
- - attivato dal calcio, 160
- - attivato dall'ACh, 247
- - di tipo A, 160
- - di tipo M, 160
- - di tipo S, 247f
- - - registrazioni dell'attività del, 246f
- - modalità d'accesso del, 169f
- - proprietà elettriche di un singolo, 135f
- - voltaggio-dipendente, 194
- selettivo per il potassio, struttura di un, 122
- voltaggio-dipendente per il sodio, selettività del, 165
canali:
- ad accesso variabile, 115
- anionici, 113
- apertura e chiusura dei:
- - controllata da diversi stimoli, 115
- - e modificazioni della loro conformazione, 114
- attivati dall'ACh, 194
- - apertura di tutto-o-nulla, 196f, 197f
- attivati dall'ATP, 220f
- Ca^{2+} attivati da alto voltaggio, 258
- cationici voltaggio-dipendenti, studi di biologia molecolare dei, 166
- cromatici, corteccia cerebrale, 574
- dei cloro ioni, apertura dei, e inibizione delle cellule postsinaptiche, 219
- del potassio e del sodio, ricostruzione del potenziale d'azione, a partire dalle proprietà dei, 157
- delle giunzioni comunicanti, 180
- di tipo h, 160
- dipendenti da forze meccaniche, 109
- dipendenti da ligandi, 109
- - stati di refrattarietà, 117
- e scambiatori ionici, 1280
- ionici, 107
- - apertura diretta dei, e proteine G, 248f
- - attivati da ligandi, 222
- - azione dei neurotrasmettitori sui, 186f
- - caratteristiche comuni, 112
- - connessi con i processi di trasduzione, 610
- - corrente che attraversa i, potenziale d'inversione, 193
- - determinazione della struttura dei, 118
- - e genesi dei messaggi nervosi, 107
- - eccitamento sinaptico prodotto dai, 241t
- - effetti su dei neurotrasmettitori, 251f
- - famiglie di, 120f
- - fenomeni di occlusione 114
- - modelli fisici diversi per l'apertura e la chiusura dei, 115f
- - modulazione dei, e proteine G, 245
- - passivi delle cellule gliali e ioni potassio, 130
- - passivi e potenziale di membrana di riposo, 128
- - per il calcio, basi molecolari dei diversi, 258t
- - proprietà funzionali dei, 122f
- - raggruppamento in famiglie dei geni che codificano i, 120
- - rappresentati da un conduttore e da una batteria in parallelo, 136
- - recettori postsinaptici e accesso ai, 188
- - regolati da ligandi chimici, 116
- - secondi messaggeri e apertura e chiusura dei, 241
- - semicircolari, 793, 796f, 797f
- - - ampolle dei, 795f
- - sensibili alle variazioni del potenziale di membrana, 116
- - struttura, 118f
- - studio con metodi funzionali, 111
- - voltaggio-dipendenti:
- - - esperimento di blocco del voltaggio e attivazione consecutiva di due tipi diversi di, 155f
- - - meccanismi d'accesso dei, e controllo di diversi fattori citoplasmatici, 161
- K^+:
- - chiusura dei, protein-chinasi AMPc-dipendenti e, 244
- - di tipo M, 243
- - di tipo S, registrazioni dell'attività, 246f
- - e Na^+ voltaggio-dipendenti, sostanze che bloccano i, 156f
- Na^+, 158f
- - voltaggio-dipendenti, 159f, 190
- - - contributo dei, alla liberazione dei neurotrasmettitori, 255f
- passivi, 109
- - K^+ della membrana, 136f
- regolati:
- - dai neurotrasmettitori e canali voltaggio-dipendenti, 198
- - dall'ACh, 115
- selettivi:
- - per i K^+, famiglie di, 121f
- - per il cloro attivati dal GABA e dalla glicina, attività sinaptica inibitoria e, 217
- sodici voltaggio-dipendenti, 32
- transizione dallo stato aperto a quello chiuso, 117
- verifica dell'attendibilità dei modelli strutturali teorici dei, 119
- voltaggio-dipendenti, 109, 116, 194
- - apertura di tutto-o-nulla, 163
- - correnti di sodio e di potassio attraverso i, 153
- - del sodio, del calcio e del potassio, proprietà funzionali dei, 168
- - e canali regolati dai neurotrasmettitori, 198
- - ed efficienza nella trasmissione dei messaggi, 160

– – in stato refrattario, 116f
– – insorgenza dei potenziale d'azione dovuta a flussi ionici attraverso i, 152
– – modello molecolare comune dei, 170f
– – mutazioni a carico dei, e malattie neurologiche, 169
– – per il calcio, 166
– – per il potassio, 166
– – – il sodio e il calcio, 166
– – per il sodio, 166
– – – apertura dei, 164
– – relazioni tra proprietà funzionali dei, e struttura molecolare,162
– – stato di inattivazione, 117
– – stati di conduttanza, 163
– – varietà dei, e meccanismi genetici, 168
capacità:
– cognitive cerebrali, 346
– della membrana:
– – e andamento temporale dei segnali elettrici, 143
– – e velocità di variazione del potenziale di membrana, 144f, 145f
– – resistenza assiale e velocità di propagazione della depolarizzazione, 149f
– rigenerative del sistema nervoso:
– – centrale, 1099
– – periferico, 1099
Capgras, sindrome di, 984
capsaicina, 468
– recettore per la, 468
caratteri:
– multigenici, 56
– – analisi dei, 61s
– quantitativi, ricerca dei loci di, 61s
caratteristiche:
– anatomiche del midollo spinale, 335f
– dei segnali locali e propagati, 32t
– di scarica dei meccanocettori degli strati cutanei superficiali, 434f
– spaziali degli oggetti, 432, 433f
carnosina, 284
carte usate nel Wisconsin Test, 354s
cataplessia, 938
catecolamine, neurotrasmettitori della famiglia delle, 282
cationi presenti nel liquido extracellulare, 112
cecità per i colori, 577
cellula:
– a sacchetto, corpo cellulare di una, 293f
– ciliata:
– – di vertebrato, 608f
– – potenziale di recettore di una, 591
– – risonanza elettrica di una, 615f
– – sinapsi afferente di una, 616
– comando, 35
– complessa, campo recettivo di una, della corteccia visiva primaria, 531f
– corredo di geni, 39
– cortico-motoneuronale, attività di una, 760f
– costante di spazio della, 223
– di Mauthner, 182
– di Renshaw, 80
– endocitosi, 99
– muscolare, 1079f
– – membrana della, legame dell'ACh alla, 200f
– – postsinaptica:
– – – assone motore e differenziazione della, 1087
– – – differenziazione della membrana, 1080
– nervosa, 1079f
– – circuito elettrico equivalente di una, 157s
– – zone morfologiche, 22
– – – assone, 22
– – – corpo cellulare, 22
– – – dendriti, 22
– – – terminazioni presinaptiche, 22
– piramidale:
– – adulta, varietà delle forme delle spine dendritiche, 83f
– – CA1, dendriti di una, 82f
– – reticolo endoplasmatico, 72f
– postsinaptica, 24
– – contatti sinaptici, 225f
– potenziale di riposo di una, 132f
– presinaptica, 24
– – andamento temporale dell'ingresso dei Ca^{2+} nella, 257f
– resistenza d'ingresso della, e ampiezza della depolarizzazione, 143
– semplice, campo recettivo di una, della corteccia visiva primaria, 529f, 530f
– sensoriale olfattiva, 621f
– trasformazione di uno stimolo fisico in attività elettrica della, neuroni sensitivi, 31f
cellule:
– a canestro, 327
– a cespuglio dei nuclei cocleari ventrali, 597
– a opponenza doppia, 575
– a pennacchio, 624f
– attivanti:
– – il sonno non-REM, 928
– – il sonno REM, 930, 931
– – lo stato di veglia, 931
– bersaglio e fattori neurotrofici, 1045
– – campi recettivi, 516
– – – antagonismo centro-periferia, 514s
– – centro-off, 514s
– – centro-on, 514s
– – connessioni eccitatorie con cellule gangliari, 516
– – vie dirette o indirette per la ritrasmissione dei segnali provenienti dai coni, 514
– burst, 779
– CA3, sinapsi formate da, su un neurone CA1, 82f
– ciliate, 583, 593, 607, 791
– – adattamento della trasmissione meccanoelettrica nelle, 613
– – del labirinto vestibolare, 792f
– – dell'utricolo, 794
– – della coclea, 591f
– – – curve tonali delle, 592f
– – – innervazione da cellule gangliari, 594
– – e frequenze stimolanti, 613
– – e stimoli protratti nel tempo, 612
– – e trasduzione meccanoelettrica delle, 611f
– – esterne, 593, 594
– – – organo del Corti, 590
– – interne, 594
– – – organo del Corti, 590
– – modello dell'adattamento delle, 614f
– – potenziali di recettore delle, 609
– – sensibilità delle, e capacità di rispondere agli stimoli, 612
– – sensibilità meccanica delle, 609f
– – trasmissione sinaptica originata dalle, 615
– complesse, 528
– del Golgi, 826
– del Purkinje, 25f, 240, 824
– della corteccia motrice, attività delle, 762f
– della cresta neurale, 1015
– – differenziazione delle, 1036
– – vie di migrazione delle, embrione di Pollo, 1035f
– della glia, 183
– della linea germinale, cromosomi delle, 40
– della linea somatica, cromosomi delle, 40
– delle colonne della corteccia visiva, 536f
– di Deiters, 590
– di MT e problema dell'apertura, 547
– di origine dei recettori periferici del sistema somatosensitivo, neuroni dei gangli delle radici dorsali, 425
– di Schwann, 21, 22f, 84, 88, 184, 1078f
– di V2, 557
– di V4, 557
– dopaminergiche fetali impiantate nel cervello di un paziente affetto da morbo di Parkinson, 374f
– dotate di proiezioni lunghe, tronco dell'encefalo, 879
– eccitabili, 29
– endoteliali dei capillari cerebrali, caratteristiche ultrastrutturali, 1277f
– falangee, 590
– gangliari:
– – centro-off, 511
– – centro-on, 510
– – dei primati:
– – – cellule M, 513, 573
– – – cellule P, 513, 573
– – della retina, 512f
– – innervazione, cellule ciliate della coclea, 594
– – neuroni di uscita della retina, 509
– – retiniche:
– – – campi recettivi delle, 510, 576f
– – – dei primati, 513
– – – e contrasti di luminosità, 511
– – – e mutamenti rapidi delle immagini visive, 511
– – – specializzazioni, 513
– – – struttura, 510
– – – – centro del campo recettivo, 510
– – – – periferia, 510
– gliali, 21, 84, 184
– – canali ionici passivi delle, e ioni potassio, 130
– – classi:
– – – macroglia, 21
– – – microglia, 21
– – del sistema nervoso centrale, differenziazione delle, 1037
– – destino delle, 1035
– – funzioni:
– – – fagocitarie, 21
– – – vitali, 21
– – liberazione di fattori di crescita, 21
– – tipi cellulari principali, 22f
– gustative del cavo orale, 628
– – sensibilità delle, alle caratteristiche degli stimoli, 524t
– mitrali, 624f
– multipolari, 25f
– muscolari, aggregazione dei recettori per l'acetilcolina, 1081f
– nervose, 21, 215
– – canali passivi selettivi per diverse specie ioniche, 130
– – citosol, 72
– – classificazione, 25f
– – – cellule bipolari, 25f
– – – cellule multipolari, 25f
– – – cellule unipolari, 25f
– – come fonte di messaggi specifici, 35
– – connessione in reti nervose, 26
– – differenze fra, in base al diverso corredo molecolare, 34
– – differenziazione delle, 1012
– – e comportamento, 20
– – e messaggi trasmessi dal sistema nervoso, 22
– – e processi cognitivi, 377
– – effetti competitivi delle correnti eccitatorie e inibitorie, 227f
– – generazione e sopravvivenza, 1030
– – plasticità delle, 177
– – – connessioni fra singole, e modificazioni comportamentali, 36
– – struttura delle, 20
– neuronali, destino delle, 1035
– non piramidali, corteccia, 527
– omnipause, 778, 779
– piramidali, 25f, 82
– – corteccia, 527
– – dell'ippocampo, frequenza di scarica delle, 1254f
– – delle regioni CA1 e CA3 dell'ippocampo, 81f
– postsinaptiche:
– – afferenze sinaptiche e, 1097f
– – apertura dei canali dei cloro ioni e inibizione delle, 219
– progenitrici, piano di divisione delle, 1040
– pseudounipolari, 26
– semplici, 528
– sensoriali, fascetti di ciglia delle, 608
– serotoninergiche che inducono la fine del sonno REM, 930
– stellate, 596
centro della:
– fame, 991
– sazietà, 992
cerebro-cerebello:
– e funzioni cognitive, 835
– e valutazione delle informazioni sensoriali, 833
– ed esecuzione dei movimenti, 833
– lesioni del, 834
cervelletto, 8s, 821
– caratteristiche macroscopiche, 822f
– cellule di Purkinje, 25f
– corteccia cerebellare, 822
– e accuratezza degli schemi locomotori, 741
– e apprendimento motorio, 835
– e processo di adattamento del riflesso vestibolo-oculare, 816
– emisferi cerebellari, 823
– fibre muscoidi, 827f
– fibre parallele, 826f, 827f
– fibre rampicanti, 827, 828
– folia, 822
– integrità del, e controllo posturale, 809
– intervento del, nelle forme di apprendimento implicito, 1231
– irrorazione, 1296
– lobo flocculo-nodulare, 822

- nucleo del fastigio, 822
- nucleo dentato, 822
- nucleo interposito, 822
- peduncolo cerebellare inferiore, 822
- peduncolo cerebellare medio, 822
- peduncolo cerebellare superiore, 822
- regioni, 822
- sistema nervoso centrale, regioni principali, 320
- suddivisione anatomica in lobi, 823f
- suddivisioni funzionali, 824f
- verme, 823

cervello, 9
- anteriore, 1011, 1026f
- - sviluppo del, 1024
- attività sinaptica eccitatoria dei neuroni del midollo e del, 213f
- cellule dopaminergiche fetali impiantate nel, 374f
- costruzione dell'immagine visiva, 486
- di primati non umani di età avanzata, alterazioni cellulari nel, 1145f
- differenziazione sessuale controllata da meccanismi ormonali, 1123
- e comportamento, 5
- - funzione cerebrale, 5
- e rappresentazione ordinata dello spazio personale, 381
- funzionamento del, approccio cellulare per la comprensione del, 378
- invecchiamento e modificazioni funzionali e strutturali del, 1138
- medio, 1011, 1023, 1025f
- posteriore, 1011
- - geni Hox, 1021
- - motoneuroni del, 1024
- - organizzazione dei motoneuroni del, 1020f
- rappresetazione dei processi mentali nel, 16

chaperoni, 96
Charcot-Marie-Tooth:
- malattia di, 86s, 87s
- morbo di, 692, 698

chemiospecificità, ipotesi della, 1054
chemocettori:
- potenziali di recettore dei, 410
- visceri, 438

chinasi A, proteine di legame della, 235
chinesina, 103
- come motore molecolare del trasporto assonale anterogrado, 103f

chinociglio, 608
cibo:
- assunzione di, controllo, 991, 993
- - genetico dell', 994

cicatrice gliale, 1098
ciclo:
- dell'AMPc, 234f
- giorno-notte e regolazione dell'espressione dei geni che controllano i ritmi biologici, 48f

ciclossigenasi, vie metaboliche della, 238
cinematica del movimento, 650
cintura desmosomica, 607
circolazione cerebrale, 1289
circuiti:
- analisi dei, regole, 1270
- cerebellari, 823
- con resistenze e capacità in parallelo, 1275
- con resistenze e capacità in serie, 1274
- di controllo a:
- - feed-back, 645f
- - feed-forward, 645f, 647
- motori:
- - che controllano i movimenti saccadici, 777
- - midollo spinale, 653
- - proencefalo, 653
- - ruolo dei, 847
- - tronco dell'encefalo, 653

circuito:
- elettrico equivalente di una cellula nervosa, 157s
- equivalente:
- - del potenziale di placca, 204f
- - della membrana, 140
- - di neurone, 139s
- - per il calcolo del potenziale di membrana di riposo, 138s
- oculomotorio, 850
- scheletromotorio, 847

citochine, 1046
citologia dei neuroni, 70
citoplasma del dendrite, 146
citoscheletro:
- e forma dei neuroni, 74
- trasporto assonale lento, proteine del citosol ed elementi del, 104

citosol, proteine sintetizzate nel, 95
Cl^-, 130
Clarke, colonna di, 442
classificazione funzionale delle fibre dei nervi cranici, 872t
clatrina, 1277
clock:
- mutazione autosomica semidominante, 49
- proteina, dominio PAS, 49

clonazione:
- dei geni per le netrine, 1069
- posizionale del DNA, 695

cloro ioni, apertura dei canali dei, e inibizione delle cellule postsinaptiche, 219
clorpromazina, 1186f
coattivazione alfa-gamma, 715, 717
cocaina, 1001f
- tendenza incontrollabile all'assunzione di, 998s

coclea, 583, 585f, 588f
- amplificazione dei suoni nella, 593f
- amplificazione meccanica dell'energia sonora, 592
- anatomia funzionale della, 586
- cellule ciliate della, 591f
- - curve tonali delle, 592f
- - innervazione da cellule gangliari, 594
- dell'Uomo, organo del Corti della, 589

codice della linea attivata, modalità sensoriale e, 408
codificazione delle informazioni sensoriali, 405
coefficiente di ripartizione olio-acqua, 1279f
cognizione:
- interazioni fra aree associative, 359
- strutture nervose in relazione con la, 1224f

colchicina, 103
collaterali di Schaffer, 82
collegamento, problema del, nel sistema visivo, 560
collicolo superiore, 1056
- e movimenti saccadici dell'occhio, 521
- regione rostrale del, e fissazione visiva, 782

colonna:
- afferente:
- - somatica speciale, 870
- - viscerale, 870
- di Clarke, 442
- motrice:
- - somatica generale, 872
- - viscerale generale, 872
- - viscerale speciale, 872

colonne:
- cellule delle, 536f
- corticali, mappe somatotopiche delle, Scimmia, 453
- di dominanza oculare, 534f, 1107
- - formazione delle, 1114f
- - induzione sperimentale di, 1111f
- - organizzazione delle, 535f, 1108
- di orientamento:
- - della corteccia visiva, 532f
- - organizzazione delle, 535f
- - sviluppo delle, 1114
- di sommazione, 602
- di soppressione, 602
- dorsali:
- - fascicolo cuneato, 439
- - fascicolo gracile, 439

colori:
- analisi dei, aree corticali, 491
- cecità per i, 577
- corteccia visiva primaria e trasformazione dei segnali relativi ai, 574
- primari, 573
- rilevazione dei, coni, 504
- segnali relativi ai, corteccia temporale e, 576
- visione dei, 546f, 566
- - anomalie congenite, 577
- - disturbi acquisiti, 579
- - e proprietà delle superfici, 567

coma:
- alterazioni del respiro, 892
- di origine strutturale, 891
- esame delle risposte pupillari, 894f
- movimenti oculari, 893
- risposta pupillare alla luce, 892
- studio delle risposte oculomotorie, 895f
- terapie di pronto soccorso, 894

comandi motori, 665
- centrali, riflessi da stiramento e, 717
- generati dal sistema nervoso, 713
- motoneurone e, 79

complesso:
- di Golgi, 72, 73f
- recettore-canale NMDA, 215f

componente genetica di disturbi complessi del comportamento nell'Uomo, 62f
componenti:
- del sistema motorio, 344f
- ereditarie del comportamento, 39

comportamentalismo, 378
comportamenti:
- aggressivi, importanza della trasmissione serotoninergica nei, 52
- complessi, alterazioni di singoli geni ed effetti su, topo, 49
- di ricerca della novità, mutazioni di un gene che codifica uno dei recettori della dopamina e, 54
- impulsivi, mutazioni del gene che codifica uno dei recettori della serotonina e, 52
- umani astratti, 7

comportamento:
- alimentare, gene che codifica la leptina e, 49f
- cellule nervose e, 20
- cervello e, 5
- componente genetica di disturbi complessi del, nell'Uomo, 62f
- componenti ereditarie del, 39
- differenze cerebrali specifiche legate al sesso, 1129
- geni e differenze individuali nel, 38
- in termini di attività cerebrali, 5
- lesioni delle aree associative prefrontali e, 359
- locomotorio, alterazioni dovute alla delezione di un gene che codifica un enzima determinante per la biosintesi della dopamina, 53
- nutritivo, regolazione, 991
- omeostatico, 861
- polimorfismi allelici di singoli geni e, 44
- ricerche psicologiche sul, 6
- riflesso, 863
- sociale, sviluppo del, periodo critico, 1117
- umano, genotipo e determinismo del, 42
- vedi anche cervello e comportamento, 5

composizione:
- del siero e del liquido cerebrospinale, confronto, 1285t
- spettrale della luce, 567

comprensione, interazioni fra aree associative, 359
comunicazione locale, meccanismi di, 142
concentrazione:
- ematica di ossigeno come indice dell'attività cerebrale, 371
- intracellulare del calcio libero, regolazione, 274

condensatore, 1270f
condizionamento:
- al contesto, 981
- al luogo, 981
- appetitivo, 1228
- classico, 1227, 1240, 1241f, 1244
- - della paura, 979f
- - risposta di, stimolo condizionato e, 1229f
- difensivo, 1228
- operante, 1229

conduttanza:
- della membrana, 133, 137, 152
- di fondo, 154
- di un canale, 114
- ionica, tracciato della , e immagine oscilloscopica di un potenziale d'azione, 153f
- sinaptica globale, 197

conduttanze voltaggio-dipendenti del sodio e del potassio, calcolo dalle rispettive correnti, 156
conduzione:
- elettrotonica, 147
- passiva della depolarizzazione lungo l'assone, 148f
- saltatoria, 150

conformazioni a forcina del DNA, 55
coni:
- della retina, struttura a mosaico dei, 578f
- di accrescimento, 1060f, 1061f, 1062f
- e bastoncelli, differenze fra, e fra i rispettivi sistemi neurali, 504t
- fotorecettori del sistema dei, visione dei colori, 567
- L, 569
- M, 569
- pigmenti dei, 570s
- pigmento visivo dei:
- - opsina dei coni, 506
- - retinale 11-cis, 506
- regioni funzionali:
- - segmento esterno, 505

– – segmento interno, 505
– – terminazione sinaptica, 505
– retina umana, 569
– rilevazione dei colori, 504
– S, 569
– segnali provenienti dai, vie visive, 571
– sensibilità spettrali, 571f
– struttura, 505f
– tipi di, 504
– – fotorecettori, 504
– vie dirette o indirette per la ritrasmissione dei segnali provenienti dai, cellule bipolari, 514
connessine, 180
connessioni:
– eteronime, 709
– fra aree corticali, 351f
– fra neuroni sensitivi e motoneuroni del midollo spinale, Ratto, 77f
– mesocorticali, 1189
– neuronali:
– – disuso, 384
– – uso estensivo, 384
– omonime, 709
– orizzontali reciproche fra diverse unità colonnari, 537
– sinaptiche:
– – eccitatorie e inibitorie, riflesso da stiramento del muscolo quadricipite femorale, 209f
– – regolazione fine delle, 1104
connessionismo cellulare, teoria del, funzioni cerebrali, 7
connessone, 180
connettine, 668
cono:
– d'emergenza dell'assone, 80
– di accrescimento, 1059
conoscenze semantiche, alterazioni, 1223f
consumo cerebrale di glucoso, 372f
contatti sinaptici retinici, strati plessiformi dei, 515
contrasto di luminanza, 525
contrazione, tensione attiva, 671f
contrazioni muscolari, 644
– nel cammino, 728, 729f
controllo:
– a circuito aperto, 647
– a feed-back, 646
– anticipatorio, 647
– circadiano dei ritmi biologici di *Drosophila*, 48f
– dei livelli di fosforilazione, fosfo-proteinfosfatasi, 249
– dei movimenti saccadici, 784
– del dolore, morfina, 481
– dell'assunzione di cibo, 991
– dello sguardo, 770
– genetico e manifestazioni comportamentali, 62
– nervoso:
– – del cammino, studio del, 726s
– – della locomozione, 725
– posturale, integrità del cervelletto e, 809
coordinazione occhio-mano, 837f
corea, 850
– di Sydenham, 1211
corno dorsale del midollo spinale:
– interneuroni dei circuiti locali nelle lamine superficiali del, 482f
– lamine superficiali del, localizzazione di peptidi e recettori nelle, 472f
corpo:
– calloso, 9f
– cellulare, 22
– – di neurone di un ganglio delle radici dorsali, 76f
– – di una cellula a sacchetto, 293f
– corteccia cerebrale e mappa del, 383
– esame neurologico e mappe corticali del, 384
– genicolato:
– – laterale, 524f
– – – e ritrasmissione delle informazioni alla corteccia visiva, 523
– – – lesione selettiva degli strati magnocellulari e parvicellulari del, Scimmia, 526f
– – – lesioni del, 525f
– – mediale, 601
– spino-cerebello e regolazione dei movimenti del, 830
corpuscoli di Meissner, meccanocettori degli strati superficiali della cute, 427
corpuscolo:
– del Pacini, meccanocettori del tessuto sottocutaneo, 427
– del Ruffini, meccanocettori del tessuto sottocutaneo, 427
corrente:
– al buio, 509s
– capacitiva, 153
– di placca, 192
– – andamento temporale, 193f
– – e modello di circuito equivalente, 203
– – fattori che determinano la, 197
– di singoli canali ionici, patch-clamp, 113s
– in saturazione, 114
– ionica della membrana, 144
– sinaptica, legge di Ohm applicata alla, 195
– totale di placca, andamento temporale della, 198
correnti:
– d'accesso, 165f
– – analisi delle, potenziale di membrana, 164
– di singolo canale attivate dal:
– – GABA e dalla glicina, 217
– – neurotrasmettitore eccitatorio glutammato, 218f
– – neurotrasmettitore inibitorio GABA, 218f
– – neurotrasmettitore inibitorio glicina, 218f
– di sodio e di potassio attraverso i canali voltaggio-dipendenti, 153
– eccitatorie e inibitorie, effetti competitivi delle, 227f
– inibitorie, efficacia delle, in un neurone postsinaptico, 226f
– ioniche, 153
corteccia:
– associativa, 346, 347f
– – parietale posteriore, spazio extrapersonale e, 388
– – somatosensitiva, 352f
– – uditiva, 352f
– – visiva, 352f
– cerebellare, 825f
– – neuroni della, 824
– cerebrale, 8s
– – analisi visive nella, vie visive, 496f
– – area di Broca, 10f
– – area di Wernicke, 10f
– – aree della, 10f
– – aree funzionali della, 348t
– – aree motorie della, 744
– – aree sensitivo-viscerali della, 962
– – capacità di risoluzione spaziale, 452
– – controllo dei movimenti saccadici, 780
– – dei mammiferi, destino dei neuroni della, 1038
– – della Scimmia, strutture dedicate all'analisi delle informazioni visive, 493f
– – e analisi visiva, 495f
– – e controllo diretto dei motoneuroni del midollo spinale, 661f
– – e funzioni cognitive, 322
– – e midollo spinale, connessioni fra movimento volontario e, 342
– – elaborazione delle informazioni:
– – – dolorifiche, 475
– – – sensoriali, 341, 342f
– – elaborazione in parallelo in aree distinte della, stimoli, 459
– – funzioni cognitive, 9
– – giri, 322
– – informazioni afferenti, ritrasmissione alla, 474
– – informazioni olfattive e, 626
– – inibizione sinaptica a livello della, 910s
– – interneuroni, 328f
– – lobi, 8f, 322f
– – – giri, 10
– – – scissure, 10
– – – solchi, 10
– – lobo:
– – – frontale, 9
– – – occipitale, 9
– – – parietale, 9
– – – temporale, 9
– – mappa del corpo, 383
– – mappe funzionali tridimensionali della, 448s
– – modulazione dell'azione dei motoneuroni:
– – – del midollo spinale, 659
– – – del tronco dell'encefalo, 659
– – neurone di proiezione, 328f
– – neuroni, 324f
– – – piramidali della, 82
– – organizzazione:
– – – colonnare dei neuroni della, 452f
– – – in strati, 324
– – proiezioni vestibolari alla, 802
– – proprietà regionali della, 1027f
– – regioni funzionalmente distinte, 323
– – ruolo della, nelle manifestazioni cognitive, 10
– – sistemi motori della, 656
– – solchi, 322
– – stato di coscienza e attività globale della, 885
– – suddivisione anatomica in quattro lobi, 323
– – sviluppo degli strati, 326f
– – tipi di cellule, neuroni di proiezione e interneuroni, 325
– che circonda il solco principale e memoria operativa, 355
– frontale granulare, 353
– inferotemporale, 556
– – riconoscimento delle facce e di altre forme, 558
– insulare anteriore, 963
– mediotemporale della Scimmia, neuroni della, 549f
– motrice, 662, 749f
– – attività delle cellule della, 762f
– – neuroni della, e forza muscolare, 752
– – organizzazione:
– – – funzionale della, 750f
– – – somatotopica della, 749
– – primaria, 342, 746
– – – controllo delle caratteristiche elementari del movimento, 746
– – – ed esecuzione dei movimenti, 752
– – – rappresentazione del movimento a livello della, 751f
– – stimolazione, 746f
– parietale, 546
– – e attenzione visiva, 782
– – e movimento, 561s
– – mappe nervose, 463
– – posteriore, 348
– – posteriore, tatto, 446
– prefrontale, 349
– – della Scimmia, 353f
– – depressione bipolare, 1200f
– – depressione unipolare, 1200f
– – e nozioni episodiche, 1224
– primaria, 347
– somatosensitiva:
– – afferenze, 454f
– – area di rappresentazione della mano a livello della, 388f
– – aree della, 385f
– – del Ratto, 455s
– – dell'Uomo, mappa della, 383
– – integrazione delle informazioni tattili, 445
– – organizzazione in colonne, 450
– – primaria:
– – – campi recettivi dei neuroni della, 449f
– – – colonne di neuroni della, 451f
– – – rappresentazione delle caratteristiche spaziali di lettere in rilievo, 459f
– – – regioni della, mappa completa della superficie corporea, 454f
– – secondaria, tatto, 446
– – suddivisioni:
– – – corteccia parietale posteriore, 447f
– – – corteccia somatosensitiva primaria, 447f
– – – corteccia somatosensitiva secondaria, 447f
– striata (V1), 490, 526, 543
– temporale e segnali relativi ai colori, 576
– visiva, 370f, 527f
– – colonne di orientamento della, 532f
– – corpo genicolato laterale e ritrasmissione alla, 523
– – del Gatto, 1108f
– – in via di sviluppo, regolazione fine delle connessioni, 1116f
– – lesioni della, 579
– – primaria (V1), 526, 543, 575
– – – blob nella, organizzazione dei, 535f
– – – campo recettivo di una cellula complessa della, 531f
– – – campo recettivo di una cellula semplice della, 529f, 530f
– – – come sede di analisi congiunta delle informazioni provenienti dai due occhi, 554
– – – e trasformazione dei segnali relativi ai colori, 574
– – – organizzazione in moduli funzionali, 531
– – – suddivisione in strati, 528f
– – secondaria (V2), 543
– – via magnocellulare, 524
– – via parvicellulare, 524

Corti, organo del, 590
– vedi organo del Corti
coscienza, 364, 1304
– concetto di, e teorie biologiche della mente, 392
– concezione moderna della, 1304, 1305
– interazioni fra aree associative, 359
– natura unitaria della, 392
– stato di, e analisi neurobiologica, 392
– studio della, 394
costante:
– di dissociazione per il legame di un certo ione in un canale, 114
– di Faraday, 130
– di spazio:
– – della cellula, 223
– – della membrana, 146
– di tempo, 223
– – della membrana, 145
creazione di topi transgenici, 51f
cresta neurale:
– differenziazione bersaglio-dipendente dei neuroni, 1041f
– differenziazione delle cellule della, 1036
– differenziazione di tipi cellulari che si originano dalla, 1036f
crio-frattura, tecniche di, 263s
cristallino, 503, 520, 521f
cromosoma:
– X, 40, 56, 1121
– Y, 40, 1121
cromosomi, 40
– e informazione genetica, 39
– nelle cellule della linea:
– – germinale, 40
– – somatica, 40
– sessuali, 40
– umani in metafase, mappa dei, 41f
curaro, 192n
curve:
– di sintonizzazione dei recettori sensoriali, 412f
– tonali delle cellule ciliate della coclea, 592f
cute:
– glabra, meccanocettori della, 428f
– meccanocettori degli strati superficiali della:
– – corpuscoli di Meissner, 427
– – dischi di Merkel, 427
– raffreddamento della, e frequenza di scarica dei recettori per il freddo, 436f

decibel, 586
decomposizione del movimento, 834
degenerazione walleriana, 1097
Deiters:
– cellule di, 590
– nucleo di, 800
delirio, 890
dementia praecox, 1177
demenza, 890, 1137
– di Alzheimer, 1137, 1140
– e malattie cerebrovascolari, 1300
– precoce, 1177
– senile, 1139, 1177
– – tipi di, 1139
demielinizzazione, 85s
dendrite:
– apicale, 25f
– basale, 25f
– citoplasma del, 146
dendriti, 6, 22, 23f
– dei neuroni, 73f
– della corteccia cerebellare, 75f
– di un motoneurone spinale, struttura dei, 79f
– di una cellula piramidale CA1, 82f
densità:
– d'innervazione, 454
– dei recettori nelle varie regioni corporee, 429
depolarizzazione, 149
– membrana, 129s
– potenziale di membrana, 30, 128
– soglia, 128
– velocità di propagazione della, capacità della membrana, resistenza assiale e, 149f
depressione, 60, 1196
– anaclitica, 1118
– atipica, 1198
– endogena, 1197
– forme bipolari di, meccanismo d'azione del litio, 1207f
– melancolica, 1197
– unipolare, 1207
dermatomeri, distribuzione dei, 440s
dermatomero, 439
dermatomiosite, 695
desossiemoglobina, 371
determinazione:
– del sesso, 1121f
– della struttura dei canali ionici, 118
deuteranopia, 578
diacilglicerolo, idrolisi di fosfolipidi, 236
diagnosi differenziale:
– delle principali forme di afasia, 1162f
– fra malattie neurogeniche e miopatiche, unità motrici, 690t
diametro degli assoni, proprietà passive della membrana e velocità di propagazione del potenziale d'azione, 149
diencefalo, 8s, 364f
differenziazione:
– regionale della corteccia cerebrale, 1025
– sessuale:
– – dei dotti genitali, 1122f
– – dei genitali interni ed esterni, 1121
– – del sistema nervoso, 1120
– – del sistema riproduttivo, 1120
diidrotestosterone, 1122
dimensioni geometriche del neurone e influenza sulla diffusione dei segnali, 147
dinorfina, 480
dipendenza, 1001
diplopia, 776
direzione:
– dello sguardo, 784, 785
– – neurone sensibile alla, 458, 460f
disartria, muscoli innervati dai nervi cranici, 691
dischi:
– di Merkel, meccanocettori degli strati superficiali della cute, 427
– Z, 666
discinesia, 850
– tardiva, 1188
discriminazione di due punti, 458f
disestesia, 475
dislessia dello sviluppo, 1171
disparità binoculare, 554
– visione tridimensionale, 552
dispendio energetico giornaliero, 994f
dispositivo:
– contrattile delle fibre muscolari, 666
– sperimentale del patch-clamp, 113s
disposizione:
– delle sinapsi secondo la funzione, neuroni del sistema nervoso centrale, 224
– spaziale delle afferenze presinaptiche a un neurone corticale, 461f
dissociazione, costante di, per il legame di un certo ione in un canale, 114
distimia, 1198
distonia, 850
distribuzione:
– dei principali ioni ai capi della membrana di un neurone a riposo, 130t
– dei vari tipi di recettori della mano, Uomo, 429f
– dell'RNA ribosomale, 92f
– spaziale:
– – dei neuroni sensoriali, 411
– – delle informazioni sensoriali nel bulbo olfattivo dei roditori, 625f
distrofia muscolare:
– con distrofina normale e mutazioni dei geni per i sarcoglicani, 697
– degli arti e dei cingoli e mutazioni dei geni per i sarcoglicani, 697
– di Becker, 697
– di Duchenne, 694, 695, 697
– facio-scapolo-omerale, 694
– forme di, 695t
– gravità della, 697f
– miotonica, 694
distrofie muscolari, 686
– d'origine spinale e bulbare, 55
– degli arti e dei cingoli, 694
– – classificazione, 699t
– miopatie ereditarie, 694
distrofina, 697
– gene della, 696f
distroglicani, 698
disturbi:
– complessi del comportamento nell'Uomo, componente genetica di, 62f
– del sonno, 937
– della comprensione delle componenti emotive del linguaggio, 15
– della trasmissione neuromuscolare:
– – botulismo, 305
– – sindrome di Lambert-Eaton, 305
– della veglia, 937
– ipercinetici, 850
– ipocinetici, 850
disturbo bipolare dell'umore, 1198
diversità genetica, origini della, 42 s
DNA, 39,40
– conformazioni a forcina del, 55
– frammenti di, prodotti dall'azione delle endonucleasi di restrizione, 57f
– marcatore del, 58
– mutazione del, nel morbo di Huntington, 58f
– polimorfico, 58
– polimorfismi del, 695
– tecnica della, clonazione posizionale, 695
dolce, gusto del, 630
dolore, 879
– centrale, 474
– controllo, meccanismi centrali, 476
– modulazione locale del, 480f
– neuropatico, dolore persistente, 467
– nocicettori, 436
– percezione del, 466, 467f, 476
– persistente:
– – neuropatico, 467
– – nocicettivo, 467
– riferito, 470
– sistema di controllo endogeno del, e peptidi oppioidi, 478
– teoria del controllo a cancello, 476
dominanza oculare, colonne di, 534f
– organizzazione delle, 535f
dopamina, 53, 54
– β-idrossilasi, 283, 286
– liberazione cerebrale di, sostanze che portano alla tossicodipendenza e, 1000
– recettori della, 1187f
– sintesi e degradazione della, 1189f
doppio strato di fosfolipidi, 109
Doppler, effetto, 602
dotti genitali, differenziazione sessuale dei, 1122f
dotto:
– di Müller, 1121, 1122
– – ormone inibente il, 1122
– di Wolff, 1121, 1122
– mesonefrico, 1121
– paramesonefrico, 1121
Drosophila, 50s
– controllo circadiano dei ritmi biologici di, 48f
– gene period (per), 47
– – e ritmi circadiani nei diversi comportamenti della, 47f
– gene timeless (tim), 47
– rapporti fra geni e comportamento, 45
d-tubocurarina, 691
Duchenne, distrofia muscolare di, 694, 695, 697

ebbrezza da sonno, 947
eccitamento sinaptico prodotto dai canali ionici, 241t
eccitazione autogena, 712
eccitotossicità, 918f
– da glutammato, 217
ectoderma e sistema nervoso, 1010
edema:
– cerebrale, 1276, 1286
– citotossico, 1287
– vasogenico , 1287
EEG, natura dell', 902s
efferenze:
– beta, 715
– scheletro-fusimotorie, 715
effetti competitivi delle correnti eccitatorie e inibitorie, cellule nervose, 227f
effetto:
– della scelta, 652
– Doppler, 602
efficacia delle correnti inibitorie in un neurone postsinaptico, 226f
efficienza cognitiva, 1222
efrine, 1068f, 1070
eicosanoidi, 238
elaborazione:
– del linguaggio, 14
– delle informazioni sensoriali, sistema somatosensitivo, 335
– in parallelo del movimento, 654s
– nervosa delle informazioni uditive, 594
elementi:
– basilari del movimento, 651
– emozionali del linguaggio, 15
elettroencefalogramma, 886f
elettromiografia, 689
elettromiogramma, 666
embrione, eliminazione di giunzioni neuromuscolari, 1089
emianopsia:
– bitemporale, 539
– omonima, 539
emicampo visivo:
– destro, 519
– sinistro, 519

emiretina:
- nasale, 519
- temporale, 519
emisferi cerebrali, 8s, 323f, 364f
- del telencefalo, 7
- destro e sinistro, funzioni degli, indipendenza, 362f
- sistema nervoso centrale, regioni principali, 320
emisfero:
- cerebrale destro e espressività del linguaggio, 1169
- dominante, 11
emissioni otoacustiche, 592, 593f
emozione, 971
emozioni, 861
- Arnold, teoria della, 974
- Cannon-Bard, teoria di, 973
- circuito nervoso per le, 977f
- componenti periferiche delle, 972
- e amigdala, 15
- espressioni periferiche delle, ipotalamo e, 975
- implicazione:
- - dell'amigdala, 977, 978f
- - della corteccia del cingolo, 982
- - della corteccia frontale, 982
- - della corteccia paraippocampica, 982
- James-Lange, teoria di, 972
- ruolo indiretto dell'ippocampo nelle, 984
- Schachter, teoria di, 974
- sistemi:
- - modulatori cerebrali, 330
- - neurali di base che controllano le, 972f
- teorie delle, 972
encefaline, 479
encefalo:
- strutture dell', 9f
- tronco dell', 318
encefalopatia, 890
encefalopatie metaboliche che inducono coma, 889t
endocitosi, 99
- di massa, 100
- in fase fluida, 1277
- mediata da recettori, 100, 1277
- processi di esocitosi e di, studio diretto dei, 266f
endolinfa, 791
endonucleasi di restrizione, frammenti di DNA prodotti dall'azione delle, 57f
β-endorfina, 479
energia sonora, amplificazione meccanica dell', coclea, 592
epilessia, 898
- del lobo temporale:
- - tomografia ad emissione di positroni, 917f
- - trattamento chirurgico dell', 916s
- generalizzata indotta dalla penicillina, 911
- vedi anche accesso epilettico
epilessie, classificazione internazionale delle, 899t
epitelio olfattivo:
- del Topo, 623f
- struttura dell', 620f
equazione di:
- Goldman, 134, 136, 137
- Nernst, 130, 135
equilibrio:
- dei flussi ionici e potenziale d'azione, 134
- dinamico, 805
- posturale, 805
- statico, 805
- vestibolo-cerebello e regolazione dell', 829
ereditarietà, teoria cromosomica dell', 41
esame:
- clinico del paziente in coma, 889
- neurologico e mappe corticali del corpo, 384
Escherichia coli, 45
esocitosi, 184
- apparato molecolare necessario per la fusione ed, 273f
- ed endocitosi, processi di, studio diretto dei, 266f
- liberazione dei neurotrasmettitori dalle vescicole sinaptiche per, 264
- meccanismi di, e formazione di un poro di fusione, 264
- processo di, a livello della terminazione presinaptica, 265f
esoni, 39
esperienza cosciente, soggettività dell', 392
esperienze sensoriali, 1104
esperimenti:
- con stereogrammi di punti disposti a caso, 555
- di blocco del voltaggio, 158f
esperimento di blocco del voltaggio:
- calcolo delle conduttanze di membrana in un, 157s
- e attivazione consecutiva di due tipi diversi di canali ionici voltaggio-dipendenti, 155f
esplorazione cerebrale mediante TEP, 14f
espressione:
- del gene, tempi di, sistema della tetraciclina, 1258s
- di probabili recettori dei feromoni nell'organo vomeronasale, 628f
- transgenica, regolazione dell', 1256s
estradiolo, 1127, 1128f
- come ormone mascolinizzante, 1126
eterozigote, 40
Eustachio, tuba di, 584

facilitazione dell'attività muscolare a opera dei potenziali d'azione corticali, 755s
falsa rabbia, 973
fame, centro della, 991
famiglie di peptidi neuroattivi, 289t
Faraday, costante di, 130
farmaci, 1201f
- antidepressivi:
- - composti triciclici, 1200
- - inibitori della monoamino-ossidasi, 1200
- - inibitori specifici della riassunzione della serotonina,1200
- antipsicotici, 1188f
- attivi nelle forme depressive, 1201
- falsi trasmettitori, 286
farmaco antischizofrenico, 1192f
farmacologia del sistema nervoso autonomo, 961t
farnesilazione, 94
farnesile, 94
fascetti di ciglia delle cellule sensoriali, 608
fascicolazioni, 686
- alterazioni dei motoneuroni, 691
- e acetilcolina, 691
- muscoli, 686
fascicolo:
- cuneato, colonne dorsali, 439
- gracile, colonne dorsali, 439
- proencefalico mediale, 965
fase, ritardo di, 647
fatica, attivazione ripetuta del muscolo, 673
fattore:
- di accrescimento nervoso, scoperta, 1044s
- neurotrofico, ipotesi del, 1043f, 1044
fattori:
- genetici:
- - e schizofrenia, 1181t
- - interferenza di, con i meccanismi di potenziamento a lungo termine, 1254
- neurotrofici, 1045t
- - cellule bersaglio e, 1045, 1045f
- - e loro recettori, eliminazione di, e morte delle cellule, 1046
- - privazione di, neuroni, 1047
fenilalanina, 38n
- idrolasi, 38
fenilchetonuria, 38
- fattore alimentare, 38, 39f
- fattore ereditario, 38, 39f
feniletanolamina-N-metil-transferasi, 283
feniletilamine, 286
fenotiazine e sintomi della schizofrenia, 1185t
fenotipo:
- e genotipo:
- - distinzione fra, 41
- - relazioni tra, 40
- mutante, 42
feromoni, 625
fessura sinaptica, 24, 178
- delle sinapsi centrali, 1093
fibra muscolare:
- differenziazione delle terminazioni dell'assone motore, 1087
- forza totale prodotta da una, 673
- pieghe giunzionali, 189
- proteine del citoscheletro della membrana plasmatica, 698f
fibre:
- afferenti:
- - bulbo, 438
- - dei nervi periferici, gruppi di, 438t
- - Ib, azione riflessa delle, 712
- - midollo spinale, 438
- - nocicettive, 468, 468f
- - recettori, 438
- corticospinali, 660
- del nervo:
- - acustico, frequenza di scarica delle, 596f
- - cocleare, frequenza e intensità dei suoni, 594
- mieliniche, 150f
- motrici periferiche, velocità di conduzione delle, 689
- muscoidi, cervelletto, 827f
- muscolari, 665, 667f
- - a scossa rapida (di tipo II), 675, 689
- - componenti non contrattili delle, 668
- - dispositivo contrattile delle, 666
- - forme neurogeniche croniche, 689
- - intrafusali, 706s
- - perdita di, paresi e, 695
- - reticolo sarcoplasmatico, 670
- nervose demielinizzate, conduzione nervosa , 692f
- non crociate, 660
- parallele, cervelletto, 826f, 827f
- rampicanti, cervelletto, 827, 828
- rapide:
- - resistenti alla fatica (di tipo IIA), 675
- - suscettibili alla fatica (tipo IIB), 674
- sensitive del muscolo, classificazione, 708s
- sensoriali, frequenza di scarica delle, 417
fibrillazioni:
- alterazioni dei motoneuroni, 691
- muscoli, 686
filamenti:
- di actina, 668
- sottili, teste di miosina e, 669f
filopodi, 1060
fissazione, punto di, 554
flessura:
- cefalica, 1011
- cervicale, 1011
- pontina, 1011
flussi:
- di corrente attraverso il complesso recettore-canale NMDA, 214f
- ionici:
- - attraverso i canali, 112
- - equilibrio dei, e potenziale d'azione, 134
flusso:
- assoplasmatico, 101
- delle correnti:
- - e sinapsi elettriche e chimiche, 178f
- - ioniche, forze chimiche e forze elettriche, 135f
- - nei neuroni, 1268
- di corrente, 1268
- di informazioni nel sistema di controllo motorio del lobo frontale, 353f
- ottico, 547s
- sanguigno cerebrale, 374f
focolaio epilettico, 899
forma dei neuroni e citoscheletro, 74
formazione:
- delle colonne di dominanza oculare, 1114f
- reticolare, 863
- - del tronco dell'encefalo, 318, 874
forme:
- analisi delle, aree corticali, 491
- bipolari di depressione, meccanismo d'azione del litio, 1207f
- congenite di miastenia gravis, 305
- elementari di comportamento e sistema nervoso centrale, 316f
- maniacali, 1196
- neurogeniche croniche, fibre muscolari, 689
- percezione delle, 542, 555
forza:
- attiva prodotta dal muscolo, 672f
- contrattile, ponti trasversali, 668, 672
- di contrazione e reclutamento dei motoneuroni, 677
- muscolare, 679
- - attività dei neuroni corticospinali e, 754
- - e rigidezza delle articolazioni, 679
- - frequenza di scarica dei neuroni motori corticali e, 756f
- - neuroni della corteccia motrice e, 752
- totale prodotta da una fibra muscolare, 673
fosfatasi-1, 249
fosfene, 410
fosfoinositolo, sistema del, 232f
fosfolipasi C, 237
fosfolipidi:
- doppio strato di, 109
- idrolisi di, vedi anche idrolisi
fosfo-proteinfosfatasi, controllo dei livelli di fosforilazione, 249

fosforilazione:
- controllo dei livelli di, fosfo-proteinfosfatasi, 249
- del gruppo idrossilico della:
- - serina, 94
- - tirosina, 94
- - treonina, 94
- mediata da protein-chinasi, 232
- processi di, attività sinaptiche mediate dai, 249
fotone, 567
fotorecettori:
- adattamento all'intensità della luce, 508
- del sistema dei coni, visione dei colori, 567
- e ritrasmissione dei segnali attraverso una rete di interneuroni, 514
- iperpolarizzazione dei, 508
- meccanismi di fototrasduzione, 506
- pigmenti visivi, 505
- pigmento dei, 506
- - attivazione, 506
- potenziali di recettore dei, 410
- retina, 503f
- tipi, 504
- - bastoncelli, 504
- - coni, 504
fototransduzione, processo di, 508f
fovea, 503, 523
foveola, 503
frammenti di DNA prodotti dall'azione delle endonucleasi di restrizione, 57f
frenologia, 7f
frenosi maniaco-depressiva, 1177
frequenza:
- di scarica:
- - dei neuroni motori corticali e forza muscolare, 756f
- - delle cellule piramidali dell'ippocampo, 1254f
- - delle fibre del nervo acustico, 596f
- - delle fibre sensoriali, 417
- e intensità dei suoni, fibre del nervo cocleare,594
frequenze acustiche, 587
- membrana basilare come analizzatore meccanico delle , 586
Friedreich, atassia di, 55
funzioni:
- cerebrali:
- - analisi distribuita, 11
- - teoria del connessionismo cellulare, 7
- cognitive:
- - corteccia cerebrale, 9
- - studio delle, 379
- dei nervi cranici, 864t
- dei sogni, 932
- del sonno, 932
- della glia e sue alterazioni patologiche, importanza delle giunzioni comunicanti, 183
- delle aree associative, princìpi fondamentali, 350
- fondamentali dei recettori sinaptici, 230
- modulatorie complesse dei neuropeptidi, 963f
- sensitive, integrazione delle, 346
fusi neuromuscolari, 27, 647, 706s
- neuroni sensitivi che innervano i, 1096f
- regolazione della sensibilità, motoneuroni gamma, 713
fuso neuromuscolare, 78
- componenti principali del, 707s

GABA (acido γ-aminobutirrico), 219, 285
- correnti di singolo canale attivate dal, 217
- neurotrasmettitore inibitorio, 218f
- recettori del, 220
Gambero d'acqua dolce, sinapsi gigante del, 179f
gangli:
- del sistema nervoso autonomo, neuroni dei, 952, 243f
- della catena simpatica, 952
- delle radici dorsali, 27, 337f
- - assoni dei neuroni dei, 337
- - neuroni dei, cellule di origine dei recettori periferici del sistema somatosensitivo, 425
ganglio:
- del trigemino, 866
- delle radici dorsali, corpo cellulare di un neurone, 76f
- spirale, 594
- vestibolare, 792
Gatto, corteccia visiva del, 1108f
gemelli:
- concordanza per l'omosessualità nei, 1133t
- fraterni, 43
- identici, 43
- modificazioni della personalità, 44f
- monozigoti allevati insieme o separatamente, correlazione fra, 43f
gene, 39
- che codifica la leptina e comportamento alimentare, 49f
- che codifica uno dei recettori della serotonina, mutazioni del, e comportamenti impulsivi, 52
- della distrofina, 696f
- diabetic (db), 52
- forager, 44
- obese (ob) del Topo, 52
- per, 44
- periodi e ritmi circadiani nei diversi comportamenti della *Drosophila*, 47f
- tempi di espressione del, 1258s
genesi:
- dei messaggi nervosi, 107
- - canali ionici e, 107
- di un potenziale d'azione, 161
geni:
- che codificano i canali ionici, raggruppamento in famiglie, 120
- che controllano i ritmi biologici, ciclo giorno-notte e regolazione dell'espressione dei, 48f
- corredo di, della cellula, 39
- e comportamento, 38
- riarrangiamento fra, 54
genitali interni ed esterni, differenziazione sessuale dei, 1121
Gennari, stria di, 526
genoma:
- identificazione della presenza di polimorfismi nel, 58
- umano, sequenziazione del, 40
genotipo:
- e determinismo del comportamento umano, 42
- e fenotipo:
- - distinzione fra, 41
- - relazioni fra, 40
geranil-geranile, 94
Gestalt, psicologia della, 487, 488
giunzione:
- comunicante, 180
- - canale di una, modello tridimensionale del, 181f
- neuromuscolare, 190f
- - addensamento dei recettori per l'ACh, 1080f
- - canali per il calcio, 259f
- - di vertebrato, 191f
- - e studio della trasmissione sinaptica diretta, 189
- - liberazione dell'ACh nella, 303f
- - sviluppo, 1077f, 1078
giunzioni:
- comunicanti, 178
- - funzioni della glia e sue alterazioni patologiche, 183
- neuromuscolari, 81
- - eliminazione di, embrione, 1089
- - sviluppo, 1090
glia, 21
- cellule della, 183
- radiale, 21
glicina, 219, 285
- correnti di singolo canale attivate dalla, 217, 218f
- recettori della, 220
glicogeno, tesaurismosi di, 695
glicoproteine, 698
- associate alla mielina, 1100
globo oculare, muscoli del, 774
glomerulo, 624f
glucoso, consumo cerebrale di, 372f
glutamina, 285
glutammato, 215, 217, 285
- come neurotrasmettitore, 285
- correnti di singolo canale attivate dal, 218f
- eccitotossicità da, 217
- nelle fibre afferenti nocicettive, 471
- recettori, 211, 230
- - ionotropici, 213
- - sinaptici, 219
- tossicità da:
- - e morbo di Huntington, 217
- - e status epilepticus, 217
GMPc (guanosin-monofosfato 3'-5'ciclico), 506
- sintesi del:
- - monossido di carbonio come secondo messaggero gassoso che stimola la, 240
- - ossido nitrico come secondo messaggero gassoso che stimola la, 240
Goldman, equazione di, 134, 136, 137
Golgi:
- apparato del, 288
- - rimaneggiamento delle proteine secretorie nell' 98
- cellule del, 826
- complesso di, 72, 73f
- metodo di impregnazione argentica di, 24
- organi tendinei del, 711s
- - meccanocettori nei muscoli e nelle articolazioni, 437
gonadi, ormoni delle, 1124
gradiente di concentrazione, 128
gramicidina A, 111
granulomatosi cronica, 695
Gray, sinapsi di tipo I e II di, 210, 211f
GTP, proteine eterotrimeriche leganti del, 620
GTP-asi Arf, 94
guaina mielinica, 150, 184
- isolante dell'assone, 78f
- processi distruttivi, 85s
guanosin-monofosfato 3'-5'ciclico (GMPc), 506
gustanti, 618
gusto, 618
- del dolce, 630
- dell'amaro, 630
- organizzazione spaziale dei neuroni sensoriali che mediano il, 412
- qualità del, 629

Hebb, principio di, 1250
Hoffmann, riflesso di, 719s
homunculus, 341f, 453
Huntington:
- malattia di, 1181
- morbo di, 656, 846, 853, 855
- - e mutazioni del gene di Huntington, 55
- - mutazione del DNA nel, 58f
- - tossicità da glutammato e, 217

ibridazione *in situ*, metodo dell', ippocampo, 292f
ictus, 15
- cerebrale, 10
- manifestazioni dell,' 15
idrocefalo, 1276
- comunicante, 1287
- con pressione normale, 1287
idrolisi dei fosfolipidi:
- acido arachidonico, 236
- della membrana cellulare, 237f
- diacilglicerolo, 236
- IP3, 236
immagine:
- coerente derivata da informazioni visive diverse analizzate separatamente, 498f
- visiva:
- - costruzione dell', cervello, 486
- - riconoscimento di strutture, 487f
- - risoluzione dell', 414f
immagini retiniche, 518
immunofluorescenza indiretta, 293s
imprinting, 1117
impronte digitali, 426
indice lod, 59
individualità, basi biologiche dell', 1235
infarti, strutture mediali e laterali del tronco dell'encefalo, 1297f
infarto nel territorio dell'arteria cerebrale:
- anteriore, 1292f, 1295
- media, 1293
- posteriore, 1293f, 1295
infiammazione:
- neurogena, 472
- segni cardinali dell', 472
informazione:
- genetica, cromosomi e, 39
- trasportata da un potenziale d'azione, 23
- visiva:
- - analisi in molte aree corticali, 490
- - vie in parallelo, 494
informazioni:
- afferenti, ritrasmissione alla corteccia cerebrale, nuclei talamici, 474
- chemosensitive, vertebrati e invertebrati, 627
- dolorifiche, elaborazione di, corteccia cerebrale, 475
- emozionali, vie nervose implicate nell'elaborazione delle, 980f
- gustative, trasmissione, 635f
- - alla corteccia attraverso il talamo, 633
- nocicettive, ritrasmissione, vie ascendenti, tratto:
- - spinotalamico, 474
- - cervicotalamico, 474
- - spinoipotalamico, 474
- - spinomesencefalico, 474
- - spinoreticolare, 474
- olfattive, 623
- - e corteccia cerebrale, 626
- sensitive:
- - vie ascendenti per le, 441f
- - viscerali, distribuzione nel cervello, 964f

- sensoriali:
- - analisi in parallelo, 350
- - analisi in serie, 350
- - codificazione delle, 405
- - convergenza dalle aree unimodali della corteccia ad aree multimodali, 350
- - distribuzione spaziale delle, nel bulbo olfattivo dei roditori, 625f
- - elaborazione delle, corteccia cerebrale, 341, 342f
- - organizzazione funzionale e anatomica delle reti nervose che elaborano le, 420f
- - ritrasmissione delle, 419
- - valutazione delle, cerebro-cerebello e, 833
- somatosensitive:
- - e midollo spinale, 335
- - specie animali e regioni somatiche per le, 384
- tattili:
- - integrazione delle, corteccia somatosensitiva, 445
- - integrazione delle, sistema nervoso centrale, 445
- uditive, 601
- - elaborazione delle, nella corteccia cerebrale del Pipistrello, 602f
- - elaborazione nervosa delle, 594
- visive:
- - analisi delle, nella retina, 502
- - strutture dedicate all'analisi delle, corteccia cerebrale della Scimmia, 493f

inibizione:
- postsinaptica, 275
- presinaptica, 276
- sinaptica a livello della corteccia cerebrale, 910s

innervazione:
- dell'organo del Corti, 595f
- densità d', 454

inositol-1,4,5-trifosfato (IP3), 237
insonnia:
- disturbi del ritmo circadiano e, 943
- persistente, 943
- transitoria, 943

integrazione:
- delle funzioni sensitive, 346
- neuronale, 223

integrine dei coni di accrescimento, 1063
intelligenza artificiale, 35
interblob, zone, 495
interneuroni:
- commessurali dorsali, formazione degli, 1018f
- corteccia cerebrale, 328f
- - tipi di cellule, 325
- dei circuiti locali nelle lamine superficiali del corno dorsale del midollo spinale, 482f
- di proiezione, 26
- di ritrasmissione, 26
- inibitori, 421
- - e azioni riflesse, 710f
- - Ib, 712
- - inibizione anterograda, 28f
- - inibizione retrograda, 28f
- - muscoli dell'articolazione e, 709
- locali, 26

introni, 39
invecchiamento:
- cerebrale, 1137
- - processi molecolari che determinano l', 1137
- e modificazioni funzionali e strutturali del cervello, 1138

inversione del riflesso mediata dallo stato funzionale, 713
invertebrati, informazioni chemosensitive, 627
ioni:
- calcio, 110
- cloro, distribuzione passiva, 133
- permeabilità delle membrane verso gli, 108f
- potassio, 29, 109, 110
- - e canali ionici passivi delle cellule gliali, 130
- sodio, 29, 109, 110

IP3 (inositol-1,4,5-trifosfato), 237
- idrolisi di fosfolipidi, 236

iperalgesia, 468
- di origine centrale, 471
- - ipereccitabilità dei neuroni del corno dorsale, 473
- di origine periferica, 471
- sensibilità dei nocicettori, 471

iperpolarizzazione:
- dei fotorecettori, 508
- di membrana, 129s
- e potenziale di membrana, 30, 128

iperreflessia, 690
ipersensibilità da denervazione, 1085
ipofisi:
- ipotalamo e controllo dell', 967f
- posteriore, ormoni dell', 968t, 969t

ipoperfusione e:
- infarto, 1300
- ischemia, 1300

iposmia, 627
ipossia, 888
ipotalamo, 320, 950, 964
- e controllo del sistema endocrino, 967
- e controllo dell'ipofisi, 967f
- espressioni periferiche delle emozioni, 975
- laterale, lesione dell', valore di riferimento del peso corporeo e, 992
- nucleo paraventricolare dell', 968f
- sistema endocrino e comportamento, 963
- sistema nervoso autonomo, comportamento e, 963
- struttura dell', 966f

ipotonia, 850
ippocampo, 8s, 82, 328
- formazione dell', organizzazione anatomica della, 1219f
- frequenza di scarica delle cellule piramidali dell', 1254f
- glutamico decarbossilasi, metodo dell'ibridazione *in situ*, 292f
- lesione dell', e conservazione della memoria esplicita, 1220
- memoria esplicita, mammiferi, 1248
- regioni CA1 e CA3 dell', cellule piramidali delle, 81f
- ruolo dell', nella memoria, 1221f
- ruolo indiretto nelle emozioni, 984
- vie afferenti dell', 1245f

ischemia, 888
isoprenilazione, 94
istamina, 284
istidina, 284

jet lag, 944f
jitter, miastenia gravis, 302

K^+, 130
- canale:
- - attivato dal calcio, 160
- - di tipo A, 160
- - di tipo M, 160
- - contributo della fuoriuscita di, alla liberazione dei neurotrasmettitori, 255

Kanizsa, triangolo di, 489f
knockout genetico mirato, 1256s

labirinto:
- osseo, 791
- vestibolare, 791f
- - cellule ciliate del, 792f
- - organi recettoriali, 791

lamina:
- basale, 1088f
- del pavimento, 1015
- del tetto, 1015

lavoro:
- negativo, 1268
- positivo, 1268

L-diidrossi-fenilalanina (L-DOPA), 282
L-DOPA (L-diidrossi-fenilalanina), 282
legge:
- degli effetti, 1230
- di Ohm, 111, 136, 143, 145, 149, 182, 1269
- - applicata alla corrente sinaptica, 195
- di Weber, 415, 508
- di Weber-Fechner, 585, 653

lemnisco:
- laterale, 600
- mediale, 339f, 442
- trigeminale, 442

leptina, 52
- gene che codifica la, e comportamento alimentare, 49f

lesione:
- dell'ippocampo e conservazione della memoria esplicita, 1220
- di un nervo, 1095
- selettiva degli strati magnocellulari e parvicellulari del corpo genicolato laterale, Scimmia, 526f

lesioni:
- bilaterali del proencefalo, 888
- cerebrali, accessi epilettici prolungati e, 915
- corticali, 550f
- dei campi oculari frontali, 783
- dei muscoli extraoculari, 776
- dei nervi cranici, 865
- del cerebro-cerebello, 834
- del midollo spinale, segni sensitivi e motori delle, 720s
- del sistema ascendente di vigilanza, 885f
- del tronco dell'encefalo, 875s
- - e motilità oculare, 780
- dell'area di Wernicke, disturbi dell'analisi lessicale, 13
- della corteccia:
- - frontale, 783
- - visiva, 579
- della via retino-genicolo-corticale, 539
- delle aree associative prefrontali:
- - e comportamento, 359
- - e interferenza con attività motorie, Scimmia, 353
- delle aree somatosensitive cerebrali e insorgenza di deficit sensitivi specifici, 462
- delle vie:
- - motorie, 656
- - ottiche, alterazioni del campo visivo e, 538f
- di MT e valutazione percettiva del movimento, 549
- spinali, indicatori:
- - motori del livello delle, 720t
- - sensitivi del livello delle, 720t
- - vascolari del tronco dell'encefalo, 1297f

leucin-encefalina, 479
L-glutammato, 82, 211
liberazione:
- dei neurotrasmettitori, 253
- - vedi neurotrasmettitori
- dell'ACh nella giunzione neuromuscolare, 303f
- di un quanto di neurotrasmettitore, 261s

ligandi, canali ionici attivati da, 222
linguaggio, 6, 13, 1153, 1155
- aree cerebrali importanti per il, 1168
- capacità di apprendimento, 1158
- componenti emotive del, disturbi della comprensione delle, 15
- dei segni, 14
- elaborazione del, 14
- elementi emozionali del, 15
- espressività del, emisfero cerebrale destro e, 1169
- modello dell'organizzazione del, 11
- scandito, 839
- sistema di implementazione del, 1163
- spontaneo, esempi di, 1164t
- struttura universale, 1156
- studio del, visualizzazione mediante TEP, 375f

lipidi:
- delle membrane, 109
- sostanze solubili nei, 1277

lipossigenasi, vie metaboliche della, 238
liquidi, assunzione di, regolazione, 995
liquido:
- cerebrospinale:
- - alterazione della composizione, 1284
- - composizione del siero e del, confronto, 1285t
- - distribuzione del, 1282f
- - funzioni, 1283
- - secrezione, plessi corioidei, 1283
- - trasporto, 1283f
- extracellulare, cationi presenti nel, 112

lisosomi, 73
Lissauer, tratto di, 442
lobi:
- della corteccia cerebrale, 9, 8f, 322f
- vedi anche corteccia cerebrale
- frontali, 846f
- - test di funzionalità dei, 354s, 356s

lobo:
- frontale, sistema di controllo motorio del, flusso di informazioni nel, 353f
- temporale mediale e conservazione delle tracce mnemoniche, 1216f

localizzazione:
- dei diversi aspetti della personalità, 15
- dei suoni, 600
- dei tratti affettivi, 15
- di peptidi e recettori nelle lamine superficiali del corno dorsale del midollo spinale, 472f
- neuroanatomica delle strutture nervose e trasporto assonale, 100s

loci di caratteri quantitativi (QTL), 59
- ricerca dei, 61s

locomozione, 725
- controllo nervoso della, 725

- fittizia, 727s
- segnali discendenti:
- - dal tronco dell'encefalo e dalla corteccia motrice, 738f
- - ritrasmessi attraverso la via reticolospinale, 740

longevità umana, andamento storico, 1138f
Lou Gehrig, malattia di, 687
luce:
- adattamento alla, calcio e, 510s
- composizione spettrale della, 567

luminanza, contrasto di, 525

macchia cieca, 520f
- campo visivo, 503

macroglia, 21
malattia di:
- Alzheimer, 21
- Charcot-Marie-Tooth, 86s, 87s, 184
- Huntington, 1181
- Lou Gehrig, 687
- Pick, 1169

malattie:
- acquisite, componente genetica, 1264f
- autoimmuni, 298
- cerebellari, 838
- - deficit tipici delle, 838
- cerebrovascolari, demenza e, 1300
- che colpiscono i motoneuroni, 690
- degenerative dei nuclei della base, 656
- dei nervi periferici, 691
- della retina, 579
- funzionali, 1263
- genetiche, 1264f
- mentali, diagnosi, 1175
- miopatiche:
- - e neurogeniche, diagnosi differenziale fra unità motrici, 690t
- - - esempi di, 690t
- - effetti sulle unità motrici, 687f
- neurogeniche:
- - e miopatiche, diagnosi differenziale fra unità motrici, 690t
- - - esempi di, 690t
- - effetti sulle unità motrici, 687f
- neurologiche:
- - caratterizzate dalla presenza di sequenze ripetute di trinucleotidi, 59t
- - mutazioni a carico dei canali voltaggio-dipendenti e, 169
- organiche, 1263

manifestazioni:
- comportamentali complesse, 55
- comportamentali e controllo genetico, 62
- dell'ictus, 15
- interictali, 15

manipolazioni ormonali, conseguenze di, 1125
mano:
- area di rappresentazione della, a livello della corteccia somatosensitiva, 388f
- dell'Uomo, rappresentazione corticale dell'area della, 385
- distribuzione dei vari tipi di recettori della, Uomo, 429f
- modalità di utilizzo della, campi recettivi corticali e, 454

mappa:
- bidimensionale del campo visivo, 492s
- completa della superficie corporea, regioni della corteccia somatosensitiva primaria, 454f
- dei cromosomi umani in metafase, 41f
- della corteccia somatosensitiva dell'Uomo, 383
- delle salienze e percezione visiva, 498
- nervosa della superficie corporea, 382
- retinotopica, 492s
- - del tetto ottico, formazione della, 1072f
- sensitiva, 383f
- tonotopica, 587

mappatura tonotopica, 614
mappe:
- corticali del corpo, esame neurologico e, 384
- della rappresentazione nervosa, 381f
- delle risposte corticali evocate da stimoli tattili nella Scimmia, 382f
- dermatomeriche, 440s
- funzionali tridimensionali della corteccia cerebrale, 448s
- motorie, 746
- nervose, corteccia parietale, 463
- sensitive dello spino-cerebello, 830
- somatotopiche:
- - delle colonne corticali, Scimmia, 453
- - determinate dall'apprendimento, modificazioni, 1263

marcatore del DNA, 58
marcia jacksoniana, 908
matasse neurofibrillari, 1142
matrice lipidica della membrana, 200
meccanismi:
- cellulari:
- - dell'abitudine, 1236f
- - dell'apprendimento, 1235
- d'accesso dei canali ionici voltaggio-dipendenti e controllo di diversi fattori citoplasmatici, 161
- della trasmissione sinaptica, 177
- di comunicazione locale, 142
- di esocitosi e formazione di un poro di fusione, 264
- di integrazione sinaptica, 208
- di modulazione della trasmissione sinaptica, 230
- di opponenza, 572
- - visione, 571
- di potenziamento a lungo termine, interferenza di fattori genetici con i, 1254
- genetici e varietà dei canali voltaggio-dipendenti, 168

meccanismo:
- acromatico, sensibilità spettrale del, 574f
- d'azione del litio, forme bipolari di depressione, 1207f
- giallo-blu, sensibilità spettrale del, 574f
- rosso-verde, sensibilità spettrale del, 574f

meccanocettori, 409f
- caratteristiche di scarica dei, degli strati cutanei superficiali, 434f
- degli strati superficiali della cute:
- - corpuscoli di Meissner, 427
- - dischi di Merkel, 427
- dei muscoli scheletrici, propriocezione, 437
- del tessuto sottocutaneo:
- - corpuscoli del Pacini, 427
- - corpuscoli del Ruffini, 427
- della cute:
- - e tatto, 426
- - glabra, 428f
- delle capsule articolari, propriocezione, 437
- nei muscoli e nelle articolazioni:
- - organi tendinei del Golgi, 437
- - recettori del fuso neuromuscolare, 437
- - recettori delle capsule articolari, 437
- proprietà di adattamento, 431
- soglie sensoriali, 431
- visceri, 438

meiosi, 42, 776
Meissner, corpuscoli di, meccanocettori degli strati superficiali della cute, 427
melancolia, 1197
melatonina, 931
membrana:
- basilare, movimenti della, 588f
- calcolo delle conduttanze di, in un esperimento di blocco del voltaggio, 157s
- canali passivi K^+ della, 136f
- capacità della, 153
- - e andamento temporale dei segnali elettrici, 143
- - e velocità di variazione del potenziale di membrana, 144f, 145f
- cellulare:
- - canali ionici, 29
- - idrolisi dei fosfolipidi della, 237f
- circuito elettrico equivalente della, 140
- conduttanza della, 133, 137, 152
- corrente:
- - capacitiva della, 144
- - ionica della, 144
- costante:
- - di spazio della, 146
- - di tempo della, 145
- della cellula muscolare, legame dell'ACh alla, 200f
- di un neurone a riposo, distribuzione dei principali ioni ai capi della, 130t
- forza motrice ai capi della:
- - chimica, 130
- - elettrica, 130
- - elettrochimica, 133
- permeabilità della, 134, 137
- plasmatica, 109
- - della fibra muscolare, proteine del citoscheletro della, 698f
- potenziale di, 127
- - analisi delle correnti d'accesso, 164
- - vedi anche potenziale
- - capacità della membrana e velocità di variazione del, 144f, 145f
- proprietà passive della, diametro degli assoni e velocità di propagazione del potenziale d'azione, 149
- proteine integrali della, 219
- resistenza della, 146
- - specifica di, 143
- resistenze della, e dell'assoplasma, efficienza della conduzione dei segnali elettrici, 145
- struttura secondaria delle proteine integrali della, 119f
- tettoria, 590

membrane:
- lipidi delle, 109
- permeabilità delle, verso gli ioni, 108f

memoria, 1153, 1214
- a breve termine dell'abitudine, modificazioni plastiche, 1237
- alfabeto molecolare della, 1262
- campi di, 357
- dello spazio extrapersonale, 390
- dichiarativa, 1218, 1215, 1216, 1218, 1220, 1231, 1232, 1235
- diverse forme di, 1218
- esplicita, mammiferi, ippocampo, 1248
- implicita, 1215, 1216, 1218, 1227, 1231, 1232, 1235
- - associativa, 1227
- - conservazione a breve termine delle tracce di, 1236
- - non associativa, 1227
- non dichiarativa, 1218
- operativa, 1226, 355
- - corteccia che circonda il solco principale e, 355
- - neuroni che circondano il solco principale e, 357f
- - visualizzazione della, 356s
- per le parole, 1217f
- ruolo dell'ippocampo nella, 1221f
- sistemi modulatori cerebrali della, 330
- spaziale, potenziamento associativo a lungo termine e, 1260
- visiva, 358

memorie:
- esplicite, trasformazione delle, 1226s
- recenti, 1232f

memorizzazione dell'apprendimento adattativo del riflesso vestibolo-oculare, 816
Menière, sindrome di, 796
mente, 5
Merkel, dischi di, meccanocettori degli strati superficiali della cute, 427
mesassone, 84
mesencefalo, 8s
- area pretettale del, e controllo dei riflessi pupillari, 521
- movimento di vergenza e, 785
- sistema nervoso centrale, regioni principali del, 320

mesoderma, 1010
messaggeri chimici, 280
messaggero:
- chimico, isolamento del primo, 956s
- citoplasmatico polare e diffusibile, via dell'AMP-ciclico e, 232

messaggi nervosi:
- alterazioni delle proteine della mielina e conduzione dei, 85s
- canali voltaggio-dipendenti ed efficienza nella trasmissione dei, 160
- genesi dei, 107
- modifica dei, quando l'informazione sensitiva si trasforma in un comando motorio, 33

3,4-metilen-diossimetanfetamina, 286
metionin-encefalina, 479
Meyer, ansa di, 539
Meynert, nucleo basale di, 330
mialgie, 686
miastenia:
- basi molecolari della reazione autoimmune, 304
- come malattia autoimmune, 300
- gravis, 298, 299f
- - blocco della trasmissione a livello della giunzione neuromuscolare, 302f
- - densità dei recettori per l'ACh, 301f
- - forme congenite di, 305
- - jitter, 302
- - legame degli anticorpi alla subunità α del recettore, 303

- – paresi, 298
- – – e alterazione della trasmissione neuromuscolare, 299
- – terapia delle forme autoimmuni della, 305
- identificazione degli anticorpi verso il recettore per l'ACh, 300
- modificazioni immunologiche e alterazioni fisiologiche, 301
- neostigmina, 300f
- reazione autoimmune diretta contro il recettore per l'ACh, 305f
- velocità del turnover dei recettori per l'ACh, 304f

microaneurismi, rottura di, 1301
microfilamenti, 75
microglia, 21
microtubuli, 74, 78f
midollo spinale, 8s
- caratteristiche anatomiche del, 335f
- corno dorsale del, interneuroni dei circuiti locali nelle lamine superficiali del, 482f
- e corteccia cerebrale, connessioni fra, movimento volontario e, 342
- fibre afferenti, 438
- informazioni somatosensitive e, 335
- interruzione delle vie discendenti dirette al, e spasticità, 720
- lamine superficiali del corno dorsale del, localizzazione di peptidi e recettori nelle, 472f
- lesioni del, segni sensitivi e motori delle, 720s
- regioni, 336
- reti neuronali del, e risposte riflesse, 709
- sezione del, Uomo, 723
- sistema nervoso centrale, regioni principali, 317
- variazioni di forma e dimensioni, 336f

midriasi, 776
mielina, 21, 22f, 24, 78f, 84
- alterazioni delle proteine della, e conduzione dei messaggi nervosi, 85s
- e rigenerazione degli assoni centrali, 1100f
- glicoproteina associata alla, 1100
- proteine basiche della, 85s
- proteine della, neuropatie periferiche ereditarie e, 698

mielinizzazione, 149
mimèsi molecolare, 303
miofibrille, 666
mioglobinuria, 686
miopatie ereditarie, distrofie muscolari, 694
miosina, 77, 668, 670
- teste di, e filamenti sottili, 669f

miotubo, 1078
mitocondri, 73
mitocondrio, 78f
modalità:
- di utilizzo della mano, campi recettivi corticali e, 454
- sensoriale e:
- – codice della linea attivata, 408
- – energia dello stimolo, 408
- sensoriali, 408t

modelli:
- delle funzioni mentali basati sulle localizzazioni cerebrali, 16
- fisici diversi per l'apertura e la chiusura dei canali ionici, 115f

modello:
- dell'adattamento delle cellule ciliate, 614f
- dell'organizzazione del linguaggio, 11
- di neurone, 29f
- di trasduzione meccanoelettrica delle cellule ciliate, 611f
- funzionale del recettore-canale nicotinico per l'ACh, 202f
- molecolare comune dei canali voltaggio-dipendenti, 170f
- monogenico, 60
- oligogenico, 60
- tridimensionale del canale:
- – di una giunzione comunicante, 181f
- – ionico nicotinico attivato dall'ACh, 201f

modificazioni:
- comportamentali, plasticità delle connessioni fra singole cellule nervose e, 36
- della personalità, gemelli, 44 f
- sinaptiche attività-dipendenti, 217

modiolo, 594
modulazione dei canali ionici, proteine G, 245
molecole:
- d'acqua come dipoli, 109
- odorose, 618

molle d'accesso, 610
monossido di carbonio come secondo messaggero gassoso che stimola la sintesi del GMPc, 240
morbo di:
- Alzheimer, 1140, 1141
- – alterazioni del citoscheletro dei neuroni, 1142
- – presenza di depositi di sostanza amiloide, 1142
- – sistemi neuronali specifici sensibili al, 1142f
- – tipi principali di rischio genetico, 1143
- – trattamento del, 1146
- Charcot-Marie-Tooth, 692, 698
- Huntington, 656, 846, 853,855
- – e mutazioni del gene di Huntington, 55
- – mutazione del DNA nel, 58f
- – tossicità da glutammato e, 217
- Parkinson, 21, 34, 374f, 656, 846, 851, 853

morfina, 478
- controllo del dolore, 481

morte:
- cellulare:
- – ormoni delle gonadi e, 1128
- – programmata, 1030
- cerebrale, 889
- delle cellule, eliminazione di fattori neurotrofici e dei loro recettori e, 1046

moscerini transgenici, procedura standard per dare origine a, 46
moscerino:
- introduzione di transgeni, 46s
- larve di:
- – varietà rover, 44
- – varietà sitter, 44
- mutazioni nel, 50s

motilità oculare, lesioni del tronco dell'encefalo e, 780
motivazione:
- alterazioni dovute alla delezione di un gene che codifica un enzima determinante per la biosintesi della dopamina, 53
- sistemi modulatori cerebrali, 330

moto apparente, 546
motoneurone, 189, 208
- e comandi motori, 79
- localizzazione delle afferenze sinaptiche, 80
- spinale, 26
- – assone di un, 80f
- – struttura dei dendriti di un, 79f

motoneuroni, 26
- alfa e gamma, coattivazione dei, 717
- alterazioni dei:
- – fascicolazioni, 691
- – fibrillazioni, 691
- connessioni fra neuroni sensitivi e, nel midollo spinale, Ratto, 77f
- controllo della sopravvivenza dei, 1042
- dei muscoli estrinseci degli occhi, 776
- del cervello posteriore, 1024
- del midollo spinale:
- – corteccia cerebrale e controllo diretto dei, 661f
- – corteccia cerebrale e modulazione dell'azione dei, 659
- del sistema nervoso autonomo, 952
- del tronco dell'encefalo, corteccia cerebrale e modulazione dell'azione dei, 659
- e codifica della posizione e della velocità dell'occhio, 778
- eccitazione del muscolo, 191
- forza di contrazione e reclutamento dei, 677
- gamma:
- – attivazione dei, 714f
- – dinamici, 706s
- – regolazione della sensibilità dei fusi neuromuscolari, 713
- – statici, 706s
- inferiori, 686
- malattie che colpiscono i, 690
- potenziale di membrana di riposo, 676
- risposte dei, ai segnali afferenti sinaptici, 676
- spinali, 25f, 76f, 82
- – e movimento, 657
- – influenza delle fibre del tratto corticospinale, 751
- superiori, 686

movimenti:
- accelerazione e velocità dei, 649f
- anticipatori, 807f
- – aggiustamenti posturali e, 806
- complessi, 651f
- del capo, riflessi vestibolo-oculari e, 797
- della membrana basilare, 588f
- delle dita, 757
- di prensione, 764
- di raggiungimento, 764
- di vergenza, 771, 773f
- distinti, apprendimento di sequenze di, aree motrici supplementare e pre-supplementare nell', 760
- e momenti di forza, 680f
- e recettori vestibolari, 795
- esecuzione dei:
- – cerebro-cerebello ed, 833
- – corteccia motrice primaria ed, 752
- fini delle dita, controllo dei, 752f
- modulazione troncoencefalica, 878
- oculari:
- – abbassamento, 774
- – abduzione, 774
- – adduzione, 774
- – di torsione:
- – – verso l'esterno, 774
- – – verso l'interno, 774
- – elevazione, 774
- – lenti di inseguimento, 550f, 771
- – saccadici, 771f
- – – della Scimmia, vie corticali per i, 781f
- – vestibolo-cerebello e regolazione dei, 829
- pianificazione dei, sistema nervoso centrale e, 648f
- produzione di, 677
- regolazione dei, spino-cerebello e, 832
- riflessi, 644
- ritmici, 644
- saccadici:
- – circuiti motori che controllano i, 777
- – controllo da parte della corteccia cerebrale, 780
- – dell'occhio, collicolo superiore e, 521
- – orizzontali, 779f
- trasformazioni visuo-motorie necessarie per l'esecuzione dei, 764
- vestibolo-oculari, 771
- volontari, 646
- – e programmi motori, 649
- – regolazione dei, 648
- – velocità dei, 652

movimento, 641
- accuratezza del, 656
- alterazione della percezione del, 551f
- analisi del, aree corticali, 491
- apparente, percezione illusoria del, 545f
- cinematica del, 650
- controllo del, sistemi di riferimento, 492s
- controllo delle caratteristiche elementari del, corteccia motrice primaria, 746
- corteccia parietale e, 561s
- deficit di percezione del, 551f
- del capo, sistema del, 771
- delle immagini nel campo visivo, analisi del, 546
- di raggiungimento, accuratezza del, 657f
- di vergenza, 784
- – e mesencefalo, 785
- dinamica del, 650
- direzione del, 754
- – codifica, 757f
- elaborazione in parallelo del, 654s
- elementi basilari del, 651
- lento di inseguimento, 784
- – dell'Uomo, 772f
- – della Scimmia, 785f
- – sistema del, 773
- motoneuroni spinali e, 657
- nel campo visivo, 545f
- organizzazione, 643
- – funzionale del, 334
- percezione del, 542
- – contributo dei neuroni di MT, 550
- postura e, 805
- rappresentazione:
- – a livello della corteccia motrice primaria, 751f
- – nell'area mediotemporale (MT), 546
- saccadico:
- – dell'Uomo, 772f
- – sistema del, 772
- schemi del, 651
- valutazione percettiva del:
- – lesioni di MT e, 549
- – microstimolazione di MT e, 549
- visione del, 546f
- volontario, 744
- – e connessioni fra corteccia cerebrale e midollo spinale, 342
- – organizzazione a livello della corteccia cerebrale, 746

mRNA, traduzione dell', 92
MT (mediotemporale), 546
- contributo dei neuroni di, alla percezione del movimento, 550
- lesioni di, valutazione percettiva del movimento, 549
- microstimolazione di, valutazione percettiva del movimento, 549
- neuroni di, 547
Müller, dotto di, 1121, 1122
muscolatura estrinseca dell'occhio, 774
muscoli:
- agonisti, 678
- antagonisti, 678
- atrofia, 686
- azione dei:
- - a livello di più articolazioni, 680
- - unità motrici e, 664
- azione del testosterone sui, 1128
- azioni diverse a livello delle singole articolazioni, 677
- bianchi, 673
- - fibre a scossa rapida, 674
- - fibre di tipo II, 674
- degli arti, riflessi che interessano i, 716
- del globo oculare, 774
- delle articolazioni e interneuroni inibitori, 709
- estrinseci dell'occhio, 774f, 775
- - lesioni dei, 776
- - nuclei motori dei, 776f
- fascicolazioni, 686
- fibrillazioni, 686
- innervati dai nervi cranici:
- - disartria, 691
- - paralisi bulbare progressiva, 691
- meccanocettori nei, e nelle articolazioni:
- - organi tendinei del Golgi, 437
- - recettori del fuso neuromuscolare, 437
- - recettori delle capsule articolari, 437
- mialgie, 686
- mioglobinuria, 686
- proprietà intrinseche dei, 681f
- rossi, 674
- siti corticali che controllano i singoli, 747
- tipi di unità motrici, 673
muscolo, 665f
- allungamento del, riflesso da stiramento e, 707
- braccio del momento di forza, 678
- contrazione a scossa, 671
- eccitazioni del, motoneuroni, 191
- forza attiva prodotta dal, 672f
- influenza sul movimento di più articolazioni, 682
- momento di forza, 678
- potenziale sinaptico del, 193f
- proprietà istochimiche del, 688f
- scheletrico:
- - malattie acquisite, 694
- - malattie ereditarie, 694
- tensione attiva sviluppata dal, 670f
mutagenesi indotte da radiazioni, 50
mutazione:
- del DNA nel morbo di Huntington, 58f
- shi, 85s
mutazioni:
- a carico dei canali voltaggio-dipendenti e malattie neurologiche, 169
- con perdita di funzione, 42
- dei geni:
- - dell'opsina e alterazione della percezione dei colori, 54
- - per i sarcoglicani:
- - - distrofia muscolare con distrofina normale e, 697
- - - distrofia muscolare degli arti e dei cingoli e, 697
- di un gene che codifica uno dei recettori della dopamina e comportamenti di ricerca della novità, 54
- dominanti, 42
- - negative, 42
- nel Moscerino e nel Topo, 50s
- puntiformi, sostanze mutagene e, 42s
- recessive, 42

Na^+, 130, 152
- canali voltaggio-dipendenti, 159f
- - modalità d'accesso dei, 169f
- potenziale di equilibrio, 134
naloxone, 478
narcolessia, sintomi caratteristici, 938
negligenza:
- della rappresentazione, 390
- dello spazio, 392f
- spaziale, 389
- visiva unilaterale, 390f
neocortex, 328f
neostigmina, topolino miastenico, postura prima e dopo trattamento con, 301f
Nernst:
- equazione di, 130, 135
- potenziale di, 130, 137
nervi:
- cranici, 863, 869f
- - funzioni dei, 864t
- - in rapporto con l'occhio, 868f
- - lesioni dei, 865
- - nuclei dei, 869
- - origine dei, 866f
- - sede dei, tronco dell'encefalo, 867f
- di senso, intensità dello stimolo e frequenza dei potenziali d'azione dei, 415
- motori, velocità di conduzione dei, misura, 693f
- oculomotori, 866
- periferici:
- - fibre afferenti dei, gruppi di, 438t
- - malattie dei, 691
- - trapiantati nel cervello, 1101f
- - velocità di conduzione dei, 439f
- spinali, radici dei, 337f
nervo:
- accessorio spinale, 868
- acustico, fibre del, frequenza di scarica delle, 596f
- cocleare, fibre del, frequenza e intensità dei suoni, 594
- facciale, 867
- - componente vegetativa, 867
- - ramo motorio, 867
- - ramo sensitivo, 867
- glossofaringeo, 868
- ipoglosso, 868
- lesione di un, 1095
- ottico del Ratto, 1037f
- sensitivo, terminazioni di un, del muscolo soleo del Gatto, 77f
- trigemino:
- - ramo mandibolare, 867
- - ramo mascellare, 867
- - ramo oftalmico, 866
- vago, 868
- vestibolare, 792
- - e informazioni sulla velocità del capo, 799
- vestibolococleare, 868
netrina 1, 1071f
netrine, 1066f
- e attrazione di natura chimica, 1067
neurite, accrescimento del, 1064f, 1065f
neuriti, accrescimento dei, e molecole che mediano l'adesione fra le cellule, 1063
neuroanatomia funzionale delle allucinazioni nella schizofrenia, 1178s
neurobiologia, 1304
neurofilamenti, 75, 78f
neurologia, 346
neurone, 177
- a riposo, distribuzione dei principali ioni ai capi della membrana di un, 130t
- attività di anti-accomodazione, 244
- circuito equivalente del, 139s
- corticale, disposizione spaziale delle afferenze presinaptiche a un, 461f
- dei gangli delle radici dorsali, morfologia di un, 425f
- di ordine superiore dei nuclei delle colonne dorsali, campo recettivo di un, 457f
- di proiezione della corteccia cerebrale, 328f
- di un ganglio delle radici dorsali, corpo cellulare di, 76f
- dimensioni geometriche del, e influenza sulla diffusione dei segnali, 147
- dottrina del, 6
- elemento d'uscita del, liberazione del neurotrasmettitore, 33
- elemento di conduzione del, propagazione di un potenziale d'azione di tutto-o-nulla, 32
- flusso delle correnti passive in un, 137f
- livello di eccitabilità, 161
- mielinico, 149
- plasmalemma del, 72
- postsinaptico, efficacia delle correnti inibitorie in un, 226f
- presinaptico, stimolazione tetanica, 275
- processi del, e circuiti elettrici equivalenti, 14f
- proprietà:
- - elettriche passive del, 142
- - funzionali del, modello di circuito elettrico equivalente,136
- proteine del, 90
- rappresentazione schematica, 71f
- resistenza d'ingresso del, 143
- sensibile:
- - all'orientamento, 460f
- - alla direzione, 460f
- sensitivo e trasmissione delle informazioni dalla periferia al sistema nervoso centrale, 78
- set-related, 763f
- sintesi proteica del, 73
- spontaneamente attivo, inibizione, 210f
- struttura di un, 23f
neuroni, 21
- ad ampio spettro dinamico, 468
- afferenti, 26n
- assone dei, 6, 73f
- binaurali, 600f
- bipolari, 26
- burst, 778, 782
- - pontini, 778
- caratteristiche della frequenza di scarica, 163f
- centrali, recettori per i neurotrasmettitori, 1092f
- cerebrali, classificazione:
- - interneuroni, 26
- - motoneuroni, 26
- - neuroni sensitivi, 26
- che circondano il solco principale e memoria operativa, 357f
- citologia dei, 70
- colinergici, 879
- con campi recettivi simili, organizzazione in colonne di, 531
- corpo cellulare, 6
- corticali, 448
- - definizione, 447
- dei focolai epilettici, 905
- dei gangli:
- - del sistema nervoso autonomo, 243f
- - delle radici dorsali, cellule di origine dei recettori periferici del sistema somatosensitivo, 425
- dei nuclei della base, 328
- del corno dorsale, ipereccitabilità dei, iperalgesia di origine centrale, 473
- del midollo e del cervello, attività sinaptica eccitatoria dei, 213f
- del sistema nervoso:
- - autonomo, neuropeptidi, 960
- - centrale, 210, 225f
- - - attività dei, registrazione extracellulare, 448s
- - - dei vertebrati, 1034f
- - - disposizione delle sinapsi secondo la funzione, 224
- dell'area premotoria ventrale, 765f, 766f
- della corteccia:
- - cerebellare, 824
- - cerebrale, 324f
- - - dei mammiferi, destino dei, 1038
- - inferotemporale, 559f
- - mediotemporale della Scimmia, 549f
- - motrice, 758
- - - e forza muscolare, 752
- - somatosensitiva primaria, campi recettivi dei, 449f
- delle aree corticali di ordine superiore e rilevazione delle caratteristiche degli stimoli, 457
- dendriti, 6, 73f
- di MT, 547
- - contributo dei, alla percezione del movimento, 550
- di proiezione, corteccia cerebrale, tipi di cellule, 325
- di uscita della retina, cellule gangliari, 509
- dopaminergici, 879
- eccitabilità, 70
- - diversa in tipi diversi, 162
- - diversa in zone diverse, 162
- elementi funzionali, 29f
- flusso delle correnti nei, 1268
- forma dei, 74
- in rapporto con il movimento, 783
- istaminergici, 879
- magnocellulari, 967
- meccanismi per l'invio di messaggi, 28
- microfilamenti di actina, 74, 75
- microtubuli, 74
- mirror, 764
- motori corticali, frequenza di scarica dei, e forza muscolare, relazione, 756f
- multipolari, 26
- neurofilamenti dei, 74, 75

- nocicettivi:
- - di ritrasmissione del midollo spinale, via discendente, 480f
- - specifici, 468
- - spinotalamici, 479s
- olfattivi e recettori olfattivi, 622
- omnipause, 779, 782
- organuli membranosi, 72
- parvicellulari, 967
- piano strutturale e funzionale dei, 72
- piramidali della corteccia cerebrale, 82
- polarizzazione, 70
- postgangliari, assoni dei, 952
- pregangliari, assoni dei, 952
- premotori, 686
- pseudo-unipolari, 25f, 26
- responsabili del riflesso da stiramento, 77
- riconoscimento istochimico dei neurotrasmettitori nei, 292s
- selettivi:
- - per la direzione globale, 548
- - per le componenti della direzione del movimento, 548
- sensibili:
- - al caldo, 990
- - al freddo, 990
- - all'orientamento, 458
- - alla direzione, 458
- sensitivi, 26
- - che innervano i fusi neuromuscolari, 1096f
- - del riflesso da stiramento, 78
- - e motoneuroni, connessioni fra, nel midollo spinale, Ratto, 77f
- - primari, 26n
- - - degli arti, 337
- - - del tronco, 337
- - trasformazione di uno stimolo fisico in attività elettrica della cellula, 31f
- sensoriali:
- - distribuzione spaziale dei, 411
- - olfattivi, 619f
- - - bulbo olfattivo e segnali dai, 624f
- - - odori e, 619
- - organizzazione spaziale dei:
- - - che mediano il gusto, 412
- - - che mediano l'olfatto, 412
- - - che mediano l'udito, 412
- - proprietà dei campi recettivi dei, 412
- serotoninergici, 879
- sopravvivenza dei, ipotesi della chemiospecificità, 1054
- talamici di ritrasmissione, attività dei, 887f
- tonici, 780
- unipolari, 25
- visivi, 783
- visuomotori, 783

neuropatie, 692
- assonali, 689, 692
- demielinizzanti, 692
- non demielinizzanti, 689
- periferiche ereditarie e proteine della mielina, 698

neuropeptide Y, 45
neuropeptidi:
- e ormoni, precursori di, struttura, 290f
- funzioni modulatorie complesse dei, 963f

neuropsicologia, 10
neuroregulina, 1037, 1084f
- sintesi dei recettori per l'ACh e, 1083

neuroscienze cognitive, 378
- e rappresentazioni nervose di processi mentali, 378

neurotrasmettitore, 33, 184, 208
- e calcio, 274
- eccitatorio glutammato, correnti di singolo canale attivate dal, 218f
- effetti sui canali ionici, 251f
- glutammato come, 285
- inibitorio:
- - GABA, correnti di singolo canale attivate dal, 218f
- - glicina, correnti di singolo canale attivate dalla, 218f
- liberazione, 267f
- - attraverso il poro di fusione, studio con metodi elettrochimici, 268f
- - di un quanto di, 261s

neurotrasmettitori, 280
- a basso peso molecolare, 285
- - trasporto dei, 287f
- azione sui canali ionici, 186f
- contenenti amine, rivelazione di, voltmetria, 267
- costituiti da amine biogene, 282
- dei neuroni, riconoscimento istochimico dei, 292s
- di basso peso molecolare, enzimi della loro biosintesi, 281t
- di natura aminoacidica, 285
- di natura peptidica, 291
- legame ai recettori postsinaptici, 185
- liberazione dei, 253
- - contributo dei canali Na^+ voltaggio-dipendenti, 255f
- - contributo della fuoriuscita di K^+, 255
- - dalle vescicole sinaptiche, proteine, 270
- - dalle vescicole sinaptiche per esocitosi, 264
- - ingresso di calcio nella cellula, 255, 256f
- - in quanti, 258, 260f
- - regolazione, depolarizzazione delle terminazioni presinaptiche, 253
- peptidi neuroattivi come, 286
- recettori per i, neuroni centrali, 1092f

neurotrofine, 1046
nicotina, 1001f
Nissl, zolle di, 92n
nistagmo vestibolare, 798f
nocicettori, 424, 466
- attivazione:
- - da agenti lesivi per i tessuti, 467
- - e sensibilizzazione dei, sostanze naturali nei tessuti, 474t
- e dolore, 436
- meccanici, 437f, 467
- polimodali, 437, 467
- sensibilità dei, iperalgesia, 471
- silenti, 467, 468
- termici, 437, 467
- terminazioni periferiche dei, mediatori chimici, 475f

nocicezione, sensibilità somatica, modalità, 424
noradrenalina, come neurotrasmettitore del sistema nervoso autonomo, 960
norepinefrina, 283, 286
- sintesi della, 284s

nuclei:
- cocleari, 583
- - analisi del suono, 596
- - tipi di cellule, 599f
- - ventrali, cellule a cespuglio dei, 597
- dei nervi cranici, 8s, 869
- - organizzazione in colonne, 871f
- del talamo, 338
- - gruppo anteriore, 338
- - gruppo mediale, 338
- - gruppo posteriore, 339
- - gruppo ventrale, 339
- della base, 8s, 842
- - formazioni nervose dei, 843
- - malattie degenerative dei, 656
- - rapporti con le strutture circostanti, 844
- - relazione tra i, e i principali componenti del sistema motorio, 843
- di ritrasmissione del tronco dell'encefalo e provenienza dei suoni, 598
- motori, 657, 872
- - del midollo spinale, 659f
- precerebellari, 830
- sensitivi, 870
- talamici:
- - a proiezione diffusa, 340
- - aspecifici, 340
- - di ritrasmissione, 340
- - specifici, 340
- vestibolari, afferenze ai, 799f

nucleo:
- basale di Meynert, 330
- cocleare, rappresentazione delle frequenze degli stimoli, 598f
- del tratto solitario, 871, 955, 961
- dentato, attività del, 834f
- di Deiters, 800
- laterale dell'oliva superiore, 600
- mesencefalico del trigemino, 870
- olivare mediale, 599
- parabrachiale, 962
- paraventricolare dell'ipotalamo, 968f
- posteroventrale parvicellulare, 962
- sensitivo principale del trigemino, 870
- spinale del trigemino, 870

occhi, motoneuroni dei muscoli estrinseci degli, 776
occhio:
- azione dei muscoli:
- - retto superiore ed obliquo superiore, 775f
- - verticali nell'adduzione e nell'abduzione, 775t
- motoneuroni e codifica della posizione dell', 778
- movimenti dell', 774
- - saccadici, collicolo superiore e, 521
- muscolatura estrinseca dell', 774, 775
- nervi cranici in rapporto con l', 868f

odoranti, 618
- sequenze aminoacidiche dei recettori dei diversi, 621f

odori e neuroni sensoriali olfattivi, 619
oftalmoplegia internucleare, 780
oggetti, riconoscimento degli, 556
ohm, definizione, 1269
Ohm, legge di, 111, 136, 143, 145, 149, 179, 182, 1269
- applicata alla corrente sinaptica, 195

olfatto, 618
- organizzazione spaziale dei neuroni sensoriali che mediano l', 412

oligodendrocita, 88
oligodendrociti, 21, 22f
oliva superiore, 599
- nucleo laterale dell', 600
- nucleo mediale dell', 599

omocarnosina, 284
omosessualità:
- basi genetiche e anatomiche dell', 1132
- nei gemelli, concordanza per l', 1133t

omozigote, 40
oogonia, 1121
oppioidi:
- analgesia da, 477
- assuefazione, 483
- recettori per gli, 481
- recettori μ per gli, 479
- tolleranza, 483

opponenza, meccanismi di, 572
opsina, 506, 570s
- mutazioni dei geni dell', e alterazione della percezione dei colori, 54

orecchio:
- esterno, 584
- interno, 583, 585
- medio, 584
- parti dell', 584
- trasduzione sensoriale nell', 607
- umano, struttura dell', 584f

organi:
- cerebrali, 7
- otolitici, 793
- recettoriali, labirinto vestibolare, 791
- tendinei del Golgi, 711s
- - meccanocettori nei muscoli e nelle articolazioni, 437

organismi unicellulari:
- aploidi, 40
- diploidi, 40

organizzazione:
- anatomica:
- - del sistema nervoso centrale, 315
- - del sistema somatosensitivo, 380f
- - della formazione dell'ippocampo, 1219f
- cerebrale, divergenza e convergenza delle connessioni nervose, 27f
- colonnare dei neuroni della corteccia cerebrale, 452f
- dei blob nella corteccia visiva, 533f
- dei motoneuroni del cervello posteriore, 1020f
- del movimento, 643
- delle colonne:
- - di dominanza oculare, 535f
- - di orientamento, 535f
- delle terminazioni nervose, 1086f
- di V1, 543f
- di V2, 543f
- funzionale della:
- - corteccia motrice, 750f
- - percezione e del movimento, 334
- in colonne di neuroni con campi recettivi simili, 531
- somatotopica della corteccia motrice, 749
- spaziale:
- - dei neuroni sensoriali che mediano:
- - - il gusto, 412
- - - l'olfatto, 412
- - - l'udito, 412
- - dei vari nuclei motori, regola prossimo-distale, 657

organo:
- del Corti, 590
- - della coclea dell'Uomo, 589
- - innervazione dell', 595f
- - tipi cellulari:
- - - cellule ciliate esterne, 590
- - - cellule ciliate interne, 590
- vomeronasale, 626, 627
- - espressione di probabili recettori dei feromoni nell', 628f
organuli del corpo cellulare da cui dipende la sintesi e il rimaneggiamento delle proteine, 93f
orientamento, neurone sensibile all', 458, 460f
ormone inibente il dotto di Müller, 1122
ormoni:
- dell'ipofisi posteriore, 968t, 969t
- delle gonadi, 1124
- - e morte cellulare, 1128
- e morfologia di aggregati neuronali, 1126f
- e neuropeptidi, precursori di, struttura, 290f
- effetto degli, e sviluppo del sistema nervoso centrale, 1127
- modificazioni della struttura cerebrale indotte dagli, 1129
- testicolari, 1125
orologi biologici, caratteristiche principali, 45
osmosi, 110
ospitalismo, 1118
ossessioni, 1210
ossido nitrico come secondo messaggero gassoso che stimola la sintesi del GMPc, 240
ossiemoglobina, 371
ossigeno, concentrazione ematica di, come indice dell'attività cerebrale, 371
otite media, 586
otoconi, 793

Pacini, corpuscolo del, meccanocettore del tessuto sottocutaneo, 427
papille, 630f
paradigma della risposta sincronizzata, 654s
parafasia, 11
parafasie fonemiche, 1166
paralisi:
- all'inizio del sonno, 939
- alla fine del sonno, 939
- bulbare progressiva, muscoli innervati dai nervi cranici, 691
- di Bell, 867
- di Todd, 909
- nel sonno, 938
parametri elettrici:
- definizione dei, 1268
- - capacità, 1269
- - conduttanza, 1269
- - corrente, 1268
- - differenza di potenziale, 1268
parasonnie, 945
- non-REM, 947
paresi:
- e perdita di fibre muscolari, 695
- miastenia gravis, 298
parestesie, 691
Parkinson, morbo di, 21, 34, 374f, 656, 846, 851, 853
patch-clamp:
- dispositivo sperimentale, 113s
- registrazione del flusso di corrente di singoli canali ionici, 112s
- tecnica del, 246
paura, condizionamento classico della, 979f
peduncoli, 8s
penetranza, 55n
pensiero, 1153
- turbe del, 1175
peptidi:
- neuroattivi, 288
- - come neurotrasmettitori, 286
- - del cervello dei mammiferi, 288t
- oppioidi:
- - endogeni, 478
- - - famiglie di, 481f
- - - sequenze aminoacidiche di, 480
- - sistema di controllo endogeno del dolore e 478
percezione, 403
- del dolore, 466, 467f, 476
- del movimento, 542
- - deficit di, 551f
- del senso della profondità, 542
- dell'intensità degli stimoli, 413
- delle dimensioni di un oggetto, 490f
- delle forme, 542
- - stereopsi e, 555
- illusoria del movimento apparente, 545f
- organizzazione funzionale della, 334
- visiva:
- - attenzione focalizzata, 497f
- - come processo creativo, 486
- - delle dimensioni di un oggetto, 490f
- - esplorazione preattenzionale del campo visivo, 497f
- - mappa delle salienze, 498
- - periodo critico, 1105
- - proprietà degli oggetti, codifica in mappe di caratteristiche, 498
- - psicologia della Gestalt e, 487
- - sistemi di riferimento, 492s
- - sviluppo, 1104
- - triangolo di Kanizsa e, 489f
perdita:
- di coscienza, 890
- sensoriale dell'udito, 603
perilinfa, 791
periodo di refrattarietà:
- assoluta, 159
- relativa, 159
permeabilità della membrana, 134, 137
- verso gli ioni, 108f
perossidasi di Rafano, impiego della, 100s
perossisomi, 73
- proteine dei, 95
personalità, turbe schizotipiche della, 1181
peso corporeo, valore di riferimento del, e lesione dell'ipotalamo laterale, 992
pianificazione dei movimenti, sistema nervoso centrale e, 648f
Pick, malattia di, 1169
pieghe giunzionali, 1078
- fibra muscolare, 189
Pipistrello, corteccia cerebrale del, elaborazione delle informazioni uditive nella, 602f
PKA (protein-chinasi AMPc-dipendente), 235
- substrati per la, 235
placca:
- corrente di, 192
- - e modello di circuito equivalente, 203
- motrice, 189, 191
- - canale ionico della, permeabilità al sodio e al potassio, 192
- - potenziale sinaptico della, 191
- neurale, 1009
- - induzione da segnali provenienti dal mesoderma adiacente,1012
- - modellazione,1014
- potenziale di (vedi anche potenziale)
placche senili, 1142
plasmaferesi, 305
plasmalemma, neurone, 72
plasticità:
- delle cellule nervose, 177
- delle connessioni fra singole cellule nervose e modificazioni comportamentali, 36
- delle sinapsi chimiche, 36
- sinaptica, 274
plesso:
- mienterico (di Auerbach), 954, 955f
- mucoso, 955f
- sottomucoso (di Meissner), 954, 955f
polimiosite, 695
polimorfismi:
- allelici, 40
- - di singoli geni e differenze individuali nel comportamento, 44
- del DNA, 695
- di lunghezza dei frammenti di restrizione (RFLP), 56s
- genetici, 40, 56s
polisomi, 92
polisomnogramma, 939f, 941f
polisomnogrammi clinici, parametri elettrofisiologici, 938
POMC (pro-oppiomelanocortina), 289
pompa:
- elettrogenica, 133
- Na^+-K^+, 29, 110, 133
ponte, 8s
- sistema nervoso centrale, regioni principali, 318
ponti trasversali:
- forza contrattile, 668
- numero, 671
porfiria intermittente acuta, 692
postura, 804
- e movimento, 805
- risposte anticipatorie e perturbazioni della, 808
potassio, 109, 110
- canali voltaggio-dipendenti per il, 166
- correnti di, attraverso i canali voltaggio-dipendenti, 153
- flussi passivi e processi attivi di trasporto di sodio e di, 133
- permeabilità al, canale ionico della placca motrice, 192
- struttura di un canale selettivo per il, 122
potenziale:
- d'azione, 29, 32, 152, 160
- - composito, 148, 299
- - di tutto-o-nulla, 32, 128
- - equilibrio dei flussi ionici e, 134
- - immagine oscilloscopica di un, e tracciato della conduttanza ionica 153f
- - informazione trasportata da un, 23
- - insorgenza dovuta a flussi ionici attraverso i canali voltaggio-dipendenti, 152
- - intracellulare, 24f
- - ricostruzione dalle proprietà dei canali del sodio e del potassio, 157
- - velocità di propagazione del, proprietà passive della membrana, diametro degli assoni e, 149
- d'inversione:
- - corrente che attraversa i canali ionici, 193
- - del potenziale di placca, 195s
- di equilibrio degli Na^+, 134
- di membrana, 30f, 127, 128f
- - analisi delle correnti d'accesso, 164
- - calcolo, 205
- - capacità della membrana e velocità di variazione del, 144f, 145f
- - della terminazione presinaptica e concentrazione intracellulare di Ca^{2+}, 274f
- - depolarizzazione, 128, 30
- - di riposo, 29, 128
- - - e canali ionici passivi, 128
- - - modello di circuito equivalente per il calcolo del, 138s
- - effetti del, 199f
- - iperpolarizzazione, 30, 128
- - misura del, 129s
- - resistenza di ingresso e variazioni passive del, 142
- - stabile, 153
- di Nernst, 130, 137
- di placca, 191, 192f, 194f
- - andamento temporale del, 193f, 205f
- - circuito equivalente del, 204f
- - contenuto quantale, 261
- - emissione quantale, 261
- - potenziale d'inversione del, 195s
- di recettore, 30, 408
- di riposo, 127
- - di una cellula, 132f
- differenza di, 1268
- elettrico in una cellula a riposo, differenza del, fattori che determinano la:
- - distribuzione degli ioni, 29
- - permeabilità selettiva della membrana, 29
- evocato, 383
- postsinaptico eccitatorio, 210
- postumo, 159
- sinaptico, 31, 205, 224f
- - del muscolo, 193f
- - della placca motrice, 191
- - quantale, 258
potenziali:
- d'azione, 23, 127
- - corticali, facilitazione dell'attività muscolare a opera dei, 755s
- - dei nervi di senso, frequenza dei, intensità dello stimolo e, 415
- d'inversione, 157s
- di placca in miniatura, 258
- di recettore, 127
- - dei chemocettori, 410
- - dei fotorecettori, 410
- - delle cellule ciliate, 609
- elettrotonici, 128
- sinaptici, 127, 146
potenziamento:
- a lungo termine, 1247f, 1248, 1249f
- - associativo, e memoria spaziale, 1260
- - fase:
- - - precoce transitoria, 1252

– – – tardiva di consolidamento, 1252
– – meccanismi di, interferenza di fattori genetici con i, 1254
– – persistenza del, 1250f
– – via delle fibre muscoidi, 1248
– post-tetanico, 275
prensione, 834
preparati di fettine di tessuto, 906s
pre-pro-ormoni, 288
pressione:
– del suono, 595
– intracranica e sistema nervoso centrale, 1286
privazione della vista da un occhio durante un periodo critico dello sviluppo, 1107f
processi:
– cognitivi:
– – basi nervose dei, 313
– – cellule nervose e, 377
– del neurone e circuiti elettrici equivalenti, 14f
– di esocitosi e di endocitosi, studio diretto dei, 266f
– di trasduzione, canali ionici connessi con i, 610
– mentali, 5
– – rappresentazione dei, nel cervello, 16
– – rappresentazioni nervose di, neuroscienze cognitive e, 378
– molecolari che determinano l'invecchiamento cerebrale, 1137
– omeostatici, analisi in termini di sistemi di controllo, 989
– patologici delle unità motrici, 685
prodotto genico, livello di espressione del, 39
proencefalo, lesioni bilaterali del, 888
profondità:
– analisi del senso della, aree corticali, 491
– di campo:
– – elementi monoculari di valutazione, 553f
– – elementi stereoscopici, 553
– – visione tridimensionale e, 552
– percezione del senso della, 542
programma motorio, 650
– movimenti volontari e, 649
proiezioni:
– della retina e campi visivi corticali, rapporti fra, 537f
– vestibolari alla corteccia cerebrale, 802
pro-oppiomelanocortina (POMC), 289
pro-ormoni, 288
propagazione ortodromica, 162
proprietà:
– dei campi recettivi dei neuroni sensoriali, 412
– delle reti neurali, sistema nervoso centrale, 380
– elettriche:
– – di un singolo canale K^+, 135f
– – passive del neurone, 142
– funzionali:
– – dei canali:
– – – ionici, 122f
– – – voltaggio-dipendenti del sodio, del calcio e del potassio, 168
– – – voltaggio-dipendenti, relazioni tra, e struttura molecolare, 162
– – del neurone, modello di circuito elettrico equivalente, 136
– istochimiche del muscolo, 688f
– molecolari del canale dipendente dall'ACh, 198
propriocettori, 734
propriocezione:
– meccanocettori dei muscoli scheletrici e delle capsule articolari, 437
– sensibilità somatica, modalità, 424
– sistema colonne dorsali-lemnisco mediale, 439
prosodia, 15
prosopagnosia, 493
protanopia, 578
proteina:
– clock, dominio PAS, 49
– G, 45
– precursore dell'ELH (ormone della deposizione delle uova), 289
protein-chinasi:
– AMPc-dipendente (PKA), 94, 235
– – e chiusura dei canali K^+, 244
– azione delle, 250f
– C, isoforme della, 238s
– fosforilazione mediata da, 232
– meccanismi di regolazione, 236f
– specificità delle, 235
proteine:
– basiche della mielina, 85s
– dei perossisomi, 95
– del citosol ed elementi del citoscheletro nel trasporto assonale lento, 104
– del neurone, 90
– – rappresentazione a livello cellulare delle, 377
– del nucleo, 95
– delle vescicole sinaptiche, 271f
– dello shock termico, 93
– di legame della chinasi A, 235
– eterotrimeriche leganti del GTP (proteine G), 231, 620
– – apertura diretta dei canali ionici, 248f
– – modulazione dei canali ionici, 245
– – purificate, 247
– – recettori metabotropici accoppiati a, 231f
– – struttura dei recettori accoppiati a, 233f
– integrali della membrana, 219
– – struttura secondaria delle, 119f
– modifica durante e dopo la sintesi, 93
– N-miristoilate, 94
– organuli del corpo cellulare da cui dipende la sintesi e il rimaneggiamento delle, 93f
– PER, 48
– secretorie:
– – rimaneggiamento nel reticolo endoplasmatico, 96
– – rimaneggiamento nell'apparato del Golgi, 98
– – sintesi delle, nel reticolo endoplasmatico, 96
– sintesi delle, nel corpo cellulare, 90
– sintetizzate nel:
– – citosol, 95
– – reticolo endoplasmatico, configurazione sterica delle, 97f
– trasferimento cotraduzionale, 96
protesi cocleari, 604f
pseudo condizionamento, 1227
psicofarmaci attivi nella terapia della schizofrenia, 1184
psicofisica, 380, 413
psicologia:
– cognitiva, 379
– comportamentista, 406
– della Gestalt, 487
– sperimentale, 405
ptosi, 776
pupilla, costrizione della, 523f
Purkinje, cellule del, 25f, 240, 824

quadricipite femorale, riflesso da stiramento del muscolo, connessioni sinaptiche eccitatorie e inibitorie, 209f
qualia, 394

rabbia, falsa, 973
radice:
– motoria, 866
– sensitiva, 866
radici:
– dei nervi spinali, 337f
– dorsali:
– – determinazione del territorio di innervazione delle, 440s
– – gangli delle, 337f
– – morfologia di un neurone dei gangli delle, 425f
– – neuroni dei gangli delle, cellule di origine dei recettori periferici del sistema somatosensitivo, 425
– – terminazioni periferiche dei neuroni dei gangli delle, tipi, terminazioni nervose:
– – – incapsulate da strutture non nervose, 425
– – – libere, 425
rafano, perossidasi di, impiego della, 100s
raffreddamento della cute e frequenza di scarica dei recettori per il freddo, 436f
rami:
– comunicanti grigi, 952
– sensitivi del nervo trigemino, aree di innervazione, 870f
Ranvier, nodi di, 23f, 24, 34, 78f, 84, 150f, 162, 693
rappresentazione:
– a livello cellulare delle proteine del neurone, 377
– corticale:
– – dell'area della mano dell'Uomo, 385
– – delle vibrisse nei roditori, 455s
– della superficie corporea nel sistema nervoso centrale, 452
– interna dello spazio personale, 384
– nervosa, mappe della, 381f
– negligenza della, 390
Ratto:
– corteccia somatosensitiva del, 455s
– nervo ottico del, 1037f
reazione:
– cromatolitica nel soma della cellula, 1098
– di lotta o fuga, 973
reazioni affettive, 1198
recettore:
– β-adrenergico, 233
– 1B della serotonina, 53
– concetto di, 186
– della leptina, OB-R, 52
– di Ruffini, 427
– e gamma di energia dello stimolo, 410
– per l'ACh, 1085f
– – di tipo muscarinico, 189n, 242
– – di tipo nicotinico, 188, 189, 199, 220
– per la capsaicina, 468
– potenziale di, in una cellula ciliata, 591
– specificità del, 408
recettore-canale:
– nicotinico per l'Ach, modello funzionale del, 202f
– NMDA, 215f
– – flussi di corrente attraverso il complesso, 214f
recettori:
– μ per gli oppioidi, 479
– a lento adattamento, 417
– a rapido adattamento, 418
– accoppiati a proteine G, struttura dei, 233f
– adattamento dei, 419f
– addensamento dei, sinapsi centrali, 1094f
– che mediano il senso del tatto, campo recettivo dei, 413f
– che mediano la sensibilità somatica, 426t
– classi di, 410
– dei diversi odoranti, sequenze aminoacidiche dei, 621f
– dei neuropeptidi, 230
– dei neurotrasmettitori, 231f
– del fuso neuromuscolare, 437
– del GABA, 220
– del glutammato, 211, 221, 230
– dell'adenosin-trifosfato (ATP), 222
– della dopamina, 1187f
– della glicina, 220
– della mano, distribuzione dei vari tipi di, 429f
– della serotonina, 230
– della tirosin-chinasi, 230, 231f
– delle capsule articolari, 437
– delle sostanze odoranti, 230
– densità dei, nelle varie regioni corporee, 429
– di tipo AMPA, permeabilità verso i Ca^{2+}, 222f
– dopaminergici postsinaptici, 1186t
– endocitosi mediata da, 1277
– fibre afferenti, 438
– GABA B, 230
– ionotropici, 230, 231f
– – attività fisiologiche dei, 241
– – del glutammato, 213
– – non-NMDA, 214
– metabotropici, 188, 249f
– – attività fisiologiche dei, 241
– – attività sinaptiche modulatorie, 241
– – recettori accoppiati a proteine G, 230, 231f
– – sistemi di secondo messaggero attivati dai, 231
– muscarinici per l'ACh, 230
– noradrenergici legati a sistemi di secondo messaggero, 1204t
– olfattivi:
– – neuroni olfattivi e, 622
– – varietà dei, 620
– per i neurotrasmettitori, neuroni centrali, 1092f
– per il caldo, cute, 435f
– per il freddo:
– – frequenza di scarica dei, raffreddamento della cute e 436f
– – temperatura della cute, 435f
– per l'ACh:
– – densità dei, miastenia gravis, 301f
– – e attività nervosa, 1085
– periferici del sistema somatosensitivo, cellule di origine dei, neuroni dei gangli delle radici dorsali, 425
– postsinaptici:
– – e accesso ai canali ionici, 188
– – legame ai, neurotrasmettitori, 185
– purinergici, 222
– sensoriali, 408
– – curve di sintonizzazione dei, 412f

- sinaptici:
- - funzioni fondamentali dei, 230
- - per il glutammato, 219
- sottocutanei, tatto, 426
- termici, 436
- velocità di adattamento dei, e durata delle sensazioni, 417
- vestibolari, movimenti e, 795

recettori-canali:
- NMDA, 214
- presenti nel sistema nervoso centrale, 222

regione:
- immunogenica principale, 303
- preneurale, 1031
- rostrale del collicolo superiore e fissazione visiva, 782

regolazione omeostatica, meccanismi anticipatori, 997

relazione tra flusso di corrente attraverso un canale aperto e voltaggio applicato, 114f

relazioni corrente-voltaggio, 143f

Renshaw, cellula di, 80, 710

resistenza:
- assiale, capacità della membrana e velocità di propagazione della depolarizzazione, 149f
- d'ingresso:
- - del neurone, 143
- - della cellula e ampiezza della depolarizzazione, 143
- - e variazioni passive del potenziale di membrana, 142
- di membrana, 146
- elettrica, 1269
- specifica di membrana, 143

resistenze della membrana e dell'assoplasma ed efficienza della conduzione dei segnali elettrici, 145

reti:
- nervose, organizzazione funzionale e anatomica delle, che elaborano le informazioni sensoriali, 420f
- neurali, proprietà delle, nel sistema nervoso centrale, 380

reticolo endoplasmatico:
- della cellula piramidale, 72f
- ruvido, 73, 92

retina, 502
- analisi delle informazioni visive nella, 502
- cellule gangliari della, 512f
- dell'Uomo, 504
- fotorecettori, 503f
- malattie della, 579
- neuroni di uscita della, cellule gangliari, 509
- proiezione a tre diverse regioni sottocorticali, 520
- proiezioni della, alla regione visiva:
- - del mesencefalo, 522f
- - del talamo, 522f
- struttura, 502
- tipi di neuroni, 511f
- umana, coni, 569

retinale, 506

ribosomi, 73

riconoscimento:
- degli oggetti, 556
- dei bersagli sinaptici, 1093
- delle facce e di altre forme, corteccia inferotemporale, 558

ricostruzione:
- del potenziale d'azione, a partire dalle proprietà dei canali del sodio e del potassio, 157
- tridimensionale delle membrane pre- e postsinaptiche, 263f

riflessi, 703
- adattabilità dei, 703
- cervicali, controllo volontario, 811
- che interessano i muscoli degli arti, 716
- da stiramento, 26, 709
- - del muscolo quadricipite femorale, connessioni sinaptiche eccitatorie e inibitorie, 209f
- - e allungamento del muscolo, 707
- - e comandi motori centrali, 717
- - neuroni responsabili del, 77
- - neuroni sensitivi del, 78
- di origine cutanea, 704
- flessori, 705
- otolitici, 798
- pendolari, 832
- propriocettivi, 716
- pupillari, controllo dei, area pretettale del mesencefalo e, 521
- speculari, 567
- spinali, 702, 704, 705f
- - circuiti monosinaptici, 26
- - regolazione, meccanismi tonici e dinamici, 713
- tendinei, 719
- vestibolari, 796
- - controllo volontario, 811
- vestibolo-oculari e movimenti del capo, 797
- vestibolospinali e postura eretta, 799

riflesso:
- da stiramento:
- - rete neurale del, 33
- - segnali elettrici che determinano la comparsa del, 27
- di estensione crociata, 704
- di Hoffmann, 719s
- flessorio, afferenze del, 730
- H, 719s
- inversione del, mediata dallo stato funzionale, 713
- optocinetico, 801
- patellare, 27f, 30
- - da stiramento, 76f
- - elementi anatomici del, 26
- sequenza dei segnali che determinano la comparsa di un, 34f
- spinale, intensità di un, 713f
- vestibolo-oculare:
- - di rotazione, 797
- - di traslazione, 797
- - orizzontale, 800f, 801

riflettanza, funzione di, 567
- della superficie di un oggetto, 569f
- di una superficie naturale, 572

rigenerazione:
- degli assoni centrali e mielina, 1100f
- delle sinapsi, 1101

rigidità da decerebrazione, 805

rimappatura delle sensazioni riferite, 385

Rinné, test di, 586

risoluzione:
- dell'immagine visiva, 414f
- spaziale:
- - capacità di, 456
- - degli stimoli cutanei, 429
- - dello stimolo visivo, sistema somatosensitivo e, 412

risonanza:
- elettrica di una cellula ciliata, 615f
- magnetica (RM), 365f
- - per immagini (RMI), 366s

risposta:
- adattativa, 1231
- condizionata, 1228
- dei neuroni di V4 e attenzione selettiva, 562f
- di condizionamento classico, stimolo condizionato e, 1229f
- di singole cellule gustative a sostanze amare, 633f
- motoria alla stimolazione dolorifica, 891f
- oculare controrotatoria, 798

risposte:
- anticipatorie e perturbazioni della postura, 808
- corticali:
- - e rilevanza comportamentale degli stimoli tattili, 461
- - mappe delle, evocate da stimoli tattili nella Scimmia, 382f
- dei motoneuroni ai segnali sinaptici, 676
- locomotorie alla stimolazione elettrica della regione locomotoria mesencefalica, 739f
- riflesse, 703f
- - reti neuronali del midollo spinale e, 709
- - segnali sensitivi e, 716

ritmi:
- biologici di *Drosophila*, controllo circadiano dei, 48f
- comportamentali circadiani nei mammiferi, controllo del nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo, 49

ritmo circadiano:
- disturbi del, e insonnia, 943
- sonno e, 925

RMI funzionale, 371

RNA:
- di trasferimento, 91
- messaggero, 39, 79
- ribosomale, 91
- - distribuzione dell', nei neuroni di ippocampo, 92f

roditori:
- distribuzione spaziale delle informazioni sensoriali nel bulbo olfattivo dei, 625f
- rappresentazione corticale delle vibrisse nei, 455s

rodopsina, 230, 507f, 570s
- pigmento visivo dei bastoncelli, 506

Ruffini:
- corpuscolo del, meccanocettori del tessuto sottocutaneo, 427
- recettore di, 427

rumore bianco, 1115

sacculo, 791, 792

salato, gusto del, 632

sarcoglicani, 698
- mutazioni dei geni per i, distrofia muscolare:
- - con distrofina normale e, 697
- - degli arti e dei cingoli e, 697

sarcoglicanopatie, 698

sarcolemma, 666

sarcomeri, filamenti:
- sottili, 666
- spessi, 666

saxitossina, 156f

sazietà, centro della, 992

scala vestibolare, 585

Schaffer:
- collaterali di, 82
- vie collaterali di, 1247f, 1248

schemi:
- del movimento, 651
- motori, generatori centrali di, 732s

schizofrenia, 60, 215, 1175, 1177
- alterazioni della trasmissione dopaminergica e, 1190
- catatonica, 1180
- fattori genetici e, 1181t
- interpretazione della, schema patogenetico più adeguato, 1183
- ipotesi aminergica, 1204
- ipotesi catecolaminergica, 1204
- neuroanatomia funzionale delle allucinazioni nella, 1178s
- paranoide, 1180
- rischio di contrarre la, 1182f
- segni prodromici, 1179
- sintomi della:
- - e alterazione della trasmissione sinaptica dopaminergica, 1187
- - fenotiazine e, 1185t
- sistema dopaminergico e, 1188
- terapia della, psicofarmaci attivi nella, 1184

Schwann, cellula di, 21, 22f, 84, 88, 184, 78f, 1078

Scimmia:
- aree:
- - uditive sulla superficie superiore della corteccia temporale, 601f
- - visive della, 556f
- corteccia:
- - cerebrale della, strutture dedicate all'analisi delle informazioni visive, 493f
- - prefrontale della, 353f
- lesione selettiva degli strati magnocellulari e parvicellulari del corpo genicolato laterale, 526f
- lesioni delle aree associative prefrontali, interferenza con attività motorie, 353
- mappe:
- - delle risposte corticali evocate da stimoli tattili nella, 382f
- - somatotopiche delle colonne corticali, 453
- neuroni della corteccia mediotemporale della, 549f
- vie corticali per i movimenti oculari saccadici della, 781f

sclera, 775

sclerosi laterale, 690
- amiotrofica, 687, 691

scotomi, 358

secondi messaggeri:
- adenosin-monofosfato ciclico (AMPc), 231
- conseguenze di lunga durata sulla trasmissione sinaptica, 250
- e apertura e chiusura dei canali ionici, 241
- metabolismo dell'acido arachidonico e, 238
- non gassosi, 231
- vie controllate da, interazioni reciproche, 247

secondo messaggero:
- attività sinaptiche modulatorie legate ai sistemi di, 242f
- gassoso che stimola la sintesi del GMPc, monossido di carbonio come, 240
- gassoso che stimola la sintesi del GMPc, ossido nitrico come, 240
- sistemi di, 230
- sistemi di, attivati da, nei recettori metabotropici, 231

segnali:
- afferenti provenienti dalla cute e ostacoli inattesi, 738
- dei neuroni oculomotori, 777
- diffusione dei, dimensioni geometriche del neurone e influenza sulla, 147
- eccitatori e inibitori, integrazione in un'unica risposta, 223

- elettrici:
- - che determinano la comparsa del riflesso da stiramento, 27
- - resistenze della membrana e dell'assoplasma ed efficienza della conduzione dei, 145
- locali e propagati, caratteristiche dei, 32t
- metabolici, trasmissione di, sinapsi elettriche, 182
- olfattivi, trasduzione dei, 622
- propagati, potenziale d'azione, 152
- propriocettivi e schemi del cammino, 734
- provenienti dai coni, vie dirette o indirette per la ritrasmissione dei, cellule bipolari, 514
- sensitivi e risposte riflesse, 716
- sequenza dei, che determinano la comparsa di un riflesso, 34f

segni:
- cardinali dell'infiammazione, 472
- sensitivi e motori delle lesioni del midollo spinale, 720s

semaforine, 1069f, 1070
semiluna temporale, campo visivo, 519
sensazione somatica, modalità della, 438
sensazioni:
- dei diversi sapori, 635
- di caldo, termocettori, 435
- di dolore, sistema anterolaterale, 442
- di freddo, termocettori, 435
- durata delle, e velocità di adattamento dei recettori, 417
- epicritiche, 425
- intensità delle, e intensità dello stimolo, 413
- modulazione troncoencefalica, 878
- protopatiche, 425
- riferite, rimappatura delle, 385
- somatiche, 424

sensi:
- caratteristiche in comune, 406
- chimici, 412, 618
- - gusto, 618
- - olfatto, 618

sensibilità:
- alla direzione, 546
- delle cellule:
- - ciliate e capacità di rispondere agli stimoli, 612
- - M e P alle caratteristiche degli stimoli, 524t
- somatica:
- - modalità:
- - - nocicezione, 424
- - - propriocezione, 424
- - - senso termico, 424
- - - tatto discriminativo, 424
- - recettori che mediano la, 426t
- - submodalità della, 338
- spettrale del meccanismo:
- - acromatico, 574f
- - giallo-blu, 574f
- - rosso-verde, 574f
- spettrali:
- - bastoncelli, 571f
- - coni, 571f
- tattile, 426
- vibratoria, 431s

sensibilizzazione, 1238, 1239f
- a lungo termine, 1242, 1243f, 1244f
- centrale, 473

senso termico:
- sensibilità somatica, modalità, 424
- sistema anterolaterale, 442

sentimenti, 971
- rappresentazione corticale dei, e sistema limbico, 975

sequenze aminoacidiche:
- dei recettori dei diversi odoranti, 621f
- di peptidi oppioidi endogeni, 480

serina, fosforilazione del gruppo idrossilico della, 94
serin-treoninfosfatasi, 249
serotonina (5-idrossitriptamina), 52, 222, 244, 283
- mutazioni del gene che codifica uno dei recettori della, e comportamenti impulsivi, 52
- recettore 1B della, 53
- recettori della, 230
- sintesi della, 283

sesso, determinazione del, 1121f
sguardo:
- controllo dello, 770
- direzione dello, 785
- sistema dello, 771

shock spinale, 723
siemens, definizione, 1269
siero, composizione del, e del liquido cerebrospinale, confronto, 1285t
sinapsi, 23f, 24
- afferente di una cellula ciliata, 616
- asso-assoniche, 276f
- centrali:
- - addensamento dei recettori, 1094f
- - fessura sinaptica delle, 1093
- - membrana presinaptica, 1095f
- - sviluppo, 1090
- chimiche, 177, 184f, 185f
- - attività:
- - - eccitatoria delle, 212f
- - - inibitoria delle, e apertura di canali ionici selettivi per i Cl^-, 216f
- - che fungono da amplificatori di segnali, 184
- - ed elettriche:
- - - proprietà, 177t
- - plasticità delle, 36
- - trasmissione di tipo quantale, 262
- con azioni modulatorie, terminazioni assonali, 226
- del giro dentato dell'ippocampo, 92f
- del sistema nervoso centrale di mammifero, 1091f
- densità delle, 1131
- di tipo I e II di Gray, 210, 211f
- disposizione delle, secondo la funzione, neuroni del sistema nervoso centrale, 224
- eccitatorie:
- - e inibitorie, morfologia ultrastrutturale diversa, 210
- - spine dendritiche, 226
- elettriche, 177, 180
- - e chimiche:
- - - flusso delle correnti e, 178f
- - - proprietà, 177t
- - rettificanti, 182
- - trasmissione:
- - - di segnali metabolici 182
- - - istantanea dei segnali, 179
- eliminazione dopo la nascita, 1089f
- formate da cellule CA3 su un neurone CA1, 82f
- formazione e rigenerazione, 1076
- gigante del Gambero d'acqua dolce, 179f
- inibitorie, soma cellulare, 225
- neuromuscolare, 208
- - disturbi della trasmissione chimica a livello della, 298
- - trasmissione a livello della, 189
- rigenerazione delle, 1101
- tra neuroni primari nocicettivi e neuroni della sostanza gelatinosa del corno dorsale del midollo spinale, 470f

sinapsine, 270
sinaptobrevina, 271
sinaptotagmina, 272
sindrome:
- cerebrale organica acuta, 890
- da canale lento, 305
- da carenza della 5-alfa-reduttasi, 1123
- da insensibilità agli androgeni, 1123
- del sonno cronicamente insufficiente, 943
- del trasalimento, 221
- del tratto piramidale, 843
- dell'anticipo di fase del sonno, 944
- dell'arto fantasma e riorganizzazione delle afferenze corticali, 385
- di apnea ostruttiva del sonno, 940
- di Capgras, 984
- di Guillain-Barré, 692
- di Lambert-Eaton, disturbi della trasmissione neuromuscolare, 305
- di McLeod, 696
- di Menière, 796
- di movimento periodico degli arti, sonno, 944
- di negligenza personale, 389
- di timor panico, 1208
- di Wallembeg, 875
- extra-piramidale, 843
- narcolettica, 938
- talamica (di Dejerine-Roussy), 475

sindromi:
- miopatiche, 686
- - esami clinici, 686
- neurogeniche, 686
- - esami clinici, 686
- vascolari, 1293
- - del tronco dell'encefalo, 1298f

sintaxina, 271
sintesi:
- dei recettori per l'ACh e neuroregulina, 1083
- del GMPc:
- - monossido di carbonio come secondo messaggero gassoso che stimola la, 240
- - ossido nitrico come secondo messaggero gassoso che stimola la, 240
- della norepinefrina, 284s
- delle macromolecole cellulari, 91f
- e degradazione della dopamina, 1189f
- proteica, 92
- - nei ribosomi, 94f
- - nel neurone, 73

sistema:
- anterolaterale, sensazioni di dolore e senso termico, 442
- ascendente di vigilanza, 888f
- colonne dorsali-lemnisco mediale:
- - propriocezione, 439
- - tatto, 439
- del fosfoinositolo, 232f
- del movimento:
- - del capo, 771
- - lento di inseguimento, 773
- - saccadico, 772
- della tetraciclina, tempi di espressione del gene, 1258s
- di controllo endogeno del dolore e peptidi oppioidi, 478
- di coordinate:
- - egocentriche, 805
- - exocentriche, 805
- - geocentrico, 805
- di fissazione, 772
- di riferimento:
- - centrato sul corpo, 492s
- - centrato sulla testa, 492s
- - retinotopico, 492s
- dicromatico, 568
- dopaminergico:
- - e schizofrenia, 1188
- - mesocorticale, 1188
- - mesolimbico, 1188
- endocrino:
- - controllo del, ipotalamo e, 967
- - e comportamento, ipotalamo, 963
- fusimotorio, attività del, regolazione, 715f
- limbico, 976f
- - rappresentazione corticale dei sentimenti e, 975
- mesolimbico, 1189
- motorio:
- - analisi delle informazioni con disposizione gerarchica inversa, 352
- - componenti del, 344f
- - involontario, 951
- - relazione tra i nuclei della base e i principali componenti del, 843
- nervoso:
- - attività integrativa del, 223
- - canali ionici voltaggio-dipendenti, 160
- - caratteristiche generali del, 20
- - classi di cellule, 21
- - - gliali, 21
- - - nervose, 21
- - comandi motori generati dal, 713
- - differenziazione sessuale del, 1120
- - e momenti di forza delle articolazioni, 678
- - ectoderma e, 1010
- - enterico, 953
- - induzione del, 1013
- - - e modellamento, 1009
- - messaggi trasmessi dal, cellule nervose e, 22
- - ortosimpatico:
- - - reazioni di fuga, 951
- - - reazioni di lotta, 951
- - principio delle analisi distribuite in parallelo, 9
- - sviluppo del, 1007, 1124t
- nervoso autonomo, 950
- - controllo delle risposte del, 965f
- - e comportamento, ipotalamo, 963
- - farmacologia del, 961t
- - funzioni coordinate da una rete di neuroni del sistema nervoso centrale, 961
- - motoneuroni del, 952
- - neuroni:
- - - dei gangli del, 243f
- - - del, e neuropeptidi, 960
- - - tipi di neurotrasmettitori, 959
- - neurotrasmettitori:
- - - acetilcolina, 960
- - - noradrenalina, 960
- - organizzazione anatomica delle tre sezioni del, 952
- - riflessi mediati dal:
- - - cardiovascolari, 956
- - - gastrointestinali, 958
- - - ghiandolari, 957
- - - oculari, 956
- - - urogenitali, 958
- - - viscerali, 955
- - segnali afferenti, 955

– – sezione:
– – – enterica, 951
– – – ortosimpatica e parasimpatica, 954f
– – – parasimpatica, 951
– – – simpatica, 951
– – sistema sensitivo e motorio viscerale, 950
– – via motoria del, organizzazione anatomica della, 951f
– nervoso centrale, 8f, 208
– – affinamento delle connessioni indotto dall'attività nervosa, 1115
– – analgesia da stimolazione elettrica del, 477
– – capacità rigenerative del, 1099
– – categorie innate, 406
– – dei vertebrati, neuroni del, 1034f
– – dell'Uomo, differenze di natura strutturale legate al sesso, 1130t
– – di mammifero, sinapsi del, 1091f
– – differenziazione delle cellule gliali del, 1037
– – e forme elementari di comportamento, 316f
– – e integrazione delle informazioni tattili, 445
– – e pianificazione dei movimenti, 648f
– – lesioni del, e:
– – – risposte riflesse, 718
– – – tono muscolare, 718
– – neurone sensitivo e trasmissione delle informazioni dalla periferia al, 78
– – neuroni del, 210, 225f
– – – attività dei, registrazione extracellulare, 448s
– – – e disposizione delle sinapsi secondo la funzione, 224
– – nuclei dei nervi cranici, 8s
– – – tronco dell'encefalo, 8s
– – organizzazione, 319f
– – – anatomica del, 315
– – parti del:
– – – bulbo, 8s
– – – cervelletto, 8s
– – – diencefalo, 8s
– – – emisferi cerebrali, 8s
– – – – amigdala, 8s
– – – – corteccia cerebrale, 8s
– – – – ippocampo, 8s
– – – – nuclei della base, 8s
– – – mesencefalo, 8s
– – – midollo spinale, 8s
– – – ponte, 8s
– – pressione intracranica e, 1286
– – proprietà delle reti neurali, 380
– – rappresentazione della superficie corporea, 452
– – recettori-canali presenti nel, 222
– – regioni del, 363f
– – regioni principali, 318f
– – – bulbo, 318
– – – cervelletto, 320
– – – emisferi cerebrali, 320
– – – mesencefalo, 320
– – – midollo spinale, 317
– – – – corno dorsale, 317
– – – – corno ventrale, 317
– – – – radici dorsali, 317
– – – – radici ventrali, 317
– – – ponte, 318
– – suddivisioni del:
– – – adulto, 1012t
– – – embrione, 1012t
– – sviluppo del, effetto degli ormoni, 1127
– – vie dopaminergiche del, 1190f
– nervoso periferico, 331
– – capacità rigenerative del, 1099
– – sezione vegetativa o autonoma, 332
– nigrostriatale, 1188
– oculomotore, 771
– optocinetico, 798
– posturale, 804
– riproduttivo, differenziazione sessuale del, 1120
– sensoriale, 410
– somatosensitivo:
– – cellule di origine dei recettori periferici del, neuroni dei gangli delle radici dorsali, 425
– – elaborazione delle informazioni sensoriali, 335
– – organizzazione anatomica del, 380f
– ventricolare, componenti del, 363f
– vestibolare, 790
– visivo:
– – problema del collegamento nel, 560
– – vie M e P del, 575t
sistemi:
– a feed-back, guadagno, 646
– di riferimento:
– – e controllo del movimento, 492s
– – e percezione visiva, 492s
– di secondo messaggero, 230, 232f
– – attivati dai recettori metabotropici, 231
– – attività sinaptiche modulatorie legate ai, 242f
– discendenti:
– – laterali e muscoli distali degli arti, 653
– – mediali e controllo della postura 653
– e modalità sensoriali, 408t
– funzionali cerebrali:
– – e memoria, 330
– – e motivazione, 330
– – ed emozioni, 330
– – gruppi cellulari:
– – – adrenergici, 880s
– – – colinergici, 883s
– – – dopaminergici, 881s
– – – istaminergici, 884s
– – – noradrenergici, 880s
– – – serotoninergici, 882s
– – organizzazione:
– – – analisi delle informazioni, 321
– – – controllo della parte controlaterale del corpo, 322
– – – gerarchica, 322
– – – mappe topografiche, 321
– – – vie anatomiche, 321
– motori, 641
– – del tronco dell'encefalo, 656
– – della corteccia cerebrale, 656
– – – cervelletto e influenza sui, 656
– – – nuclei della base e influenza sui, 656
– – livelli di controllo, 658f
– – organizzazione gerarchica, 653
– neurali di base che controllano le emozioni, 972f
– neuronali specifici sensibili al morbo di Alzheimer, 1142f
– sensoriali:
– – attributi dello stimolo, 406, 407f
– – – intensità, 408
– – – modalità, 407
– – – sede, 407
– – interneuroni inibitori dei nuclei di ritrasmissione, 420
– – nuclei di ritrasmissione disposti in serie, 420
– – piano organizzativo comune, 419
– somatosensitivo e visivo, risoluzione spaziale dello stimolo, 412
sodio, 109, 110
– apertura dei canali voltaggio-dipendenti per il, 164
– canali:
– – per il, 158f
– – voltaggio-dipendenti per il, 166
– e potassio:
– – conduttanze voltaggio-dipendenti di, calcolate a partire dalle rispettive correnti, 156
– – correnti di, attraverso i canali voltaggio-dipendenti, 153
– – flussi passivi e processi attivi di, 133
– – ricostruzione del potenziale d'azione di, a partire dalle proprietà dei canali di, 157
– permeabilità al, canale ionico della placca motrice, 192
– selettività del canale voltaggio-dipendente per il, 165
soglie sensoriali, 415
– modifica, fattori psicologici e farmacologici, 416s
sogni:
– funzioni dei, 932
– recita dei, 945
sogno, 924
soma, 22
– cellulare, sinapsi inibitorie, 225
– della cellula, reazione cromatolitica, 1098
somatotopia, 337
– frammentata, 831
sommazione:
– spaziale, 147, 223
– temporale, 223
sonnambulismo, 947
sonno, 924
– a onde lente, 926, 928f
– cicli del, 925
– controllo del, regioni del:
– – proencefalo implicate nel, 929f
– – tronco dell'encefalo implicate nel, 929f
– cronicamente insufficiente, sindrome del, 943
– dell'Uomo, andamento ciclico degli stadi del, 927
– disturbi del, 937
– ebbrezza da, 947
– funzioni del, 932
– fusi del, 925
– influenza di sostanze endogene sul, 931
– latenza del, 940f
– non-REM, 925, 927, 928
– – cellule attivanti il, 928
– – risvegli improvvisi dal, 947
– – stadi, 925
– paralisi nel, 938
– periodi di, nel corso della vita, 931
– REM, 924, 926, 928f
– – cellule:
– – – attivanti il, 930, 931
– – – serotoninergiche che inducono la fine del, 930
– – controllo, 930f
– sindrome:
– – dell'anticipo di fase del, 944
– – di apnea ostruttiva del, 940
– – di movimento periodico degli arti, 944
– stadi del, Uomo, 926f
– stato di vigilanza e, 927
– teorie sulla funzione del, 932
– – conservazione dell'energia metabolica, 932
– – maturazione del sistema nervoso e salute mentale, 933
– – processi cognitivi, 933
– – termoregolazione, 933
sonnolenza eccessiva, forme patologiche, 938
sonogramma, 602f
sordità:
– di conduzione, 586
– sensorinervose, 603
sostanza:
– bianca, 335, 442
– grigia, 335
– periacqueduttale, 962
sostanze:
– amare, risposta di singole cellule gustative a, 633f
– aspre, trasduzione dei segnali evocati da, 634f
– che bloccano i canali Na^+ e K^+ voltaggio-dipendenti, 156f
– che portano alla tossicodipendenza e liberazione cerebrale di dopamina, 1000
– mutagene e mutazioni puntiformi, 42s
– odoranti, recettori delle, 230
spasticità, 656
– interruzione delle vie discendenti dirette al midollo spinale e, 720
spazio:
– extrapersonale e corteccia associativa parietale posteriore, 388
– personale:
– – cervello e rappresentazione ordinata dello, 381
– – rappresentazione interna dello, 384
spermatogonia, 1121
spettro visibile, 568f
spine dendritiche, 79
– sinapsi eccitatorie, 226
– varietà delle forme nella cellula piramidale adulta, 83f
spino-cerebello, 830f
– mappe sensitive dello, 830
– regolazione dei movimenti, 832
– – degli arti, 830
– – del corpo, 830
spogliazione sinaptica, 1098
stati:
– ansiosi, 1196
– – generalizzati, 1209
– – tipi, 1208
– di assuefazione, 987
– emozionali, 971
– impulsivi, 988
– motivazionali, 987
stato:
– di coscienza:
– – e analisi neurobiologica, 392
– – e attività globale della corteccia cerebrale, 885
– – modulazione troncoencefalica, 878
– di veglia, 928f
– – cellule attivanti lo, 931
– di vigilanza, 861
– – e sonno, 927
– – generale, 972
– – specifico, 972
– vegetativo persistente, 888
status epilepticus, tossicità da glutammato e, 217
stereognosia, 425
stereopsi, 1117
– e percezione delle forme, 555
stereotropismo, 1053
stimolazione optocinetica, 816

stimoli:
- elaborazione in parallelo in aree distinte della corteccia cerebrale, 459
- gustativi, 618
- - fondamentali, 632f
- luminosi di bassa intensità, rilevazione di, bastoncelli, 504
- percezione dell'intensità degli, 413
- rilevazione delle caratteristiche degli, neuroni delle aree corticali di ordine superiore e, 457
- tattili, risposte corticali e rilevanza comportamentale degli, 461

stimolo:
- adeguato, 408
- condizionato, 1228
- - e risposta di condizionamento classico, 1229f
- fisico, trasformazione di uno, in attività elettrica della cellula, neuroni sensitivi, 31f
- gamma di energia dello, recettore e, 410
- incondizionato, 1228
- intensità dello:
- - e frequenza dei potenziali d'azione dei nervi di senso, 415
- - e intensità delle sensazioni, 413
- modalità sensoriale e energia dello, 408
- trasduzione, 408
- - dell'energia dello, in attività nervosa, 411f

strati:
- cutanei superficiali, caratteristiche di scarica dei meccanocettori degli, 434f
- magnocellulari:
- - corpo genicolato, 523
- - e parvicellulari del corpo genicolato laterale, lesione selettiva degli, Scimmia, 526f
- parvicellulari:
- - corpo genicolato, 523
- - e magnocellulari del corpo genicolato laterale, lesione selettiva degli, Scimmia, 526f
- plessiformi dei contatti sinaptici retinici:
- - strato esterno, 515
- - strato interno, 515

stress:
- analgesia indotta da, 483
- post-traumatici, 1209

stria:
- acustica ventrale, 599
- di Gennari, 526

struttura:
- a mosaico dei coni della retina, 578f
- cerebrale, modificazioni della, indotte dagli ormoni, 1129
- del citoscheletro di un assone, 75f
- dell'encefalo, 9f
- secondaria delle proteine integrali della membrana, 119f

strutture:
- fibrillari, compendio, 74f
- nervose in relazione con la cognizione, 1224f

suoni:
- amplificazione dei, nella coclea, 593f
- frequenza e intensità dei, fibre del nervo cocleare, 594
- localizzazione dei, 600
- provenienza dei, nuclei di ritrasmissione del tronco dell'encefalo e, 598

suono:
- analisi del, nuclei cocleari, 596
- pressione del, 586

superficie:
- corporea, mappa:
- - completa della, regioni della corteccia somatosensitiva primaria, 454f
- - della, assoni dei neuroni dei gangli delle radici dorsali, 337
- - nervosa della, 382
- retinica, suddivisione della:
- - emiretina nasale, 519
- - emiretina temporale, 519

sviluppo:
- dei circuiti corticali per la visione binoculare, 1107
- dei testicoli, 1120
- del cervello anteriore, 1024
- del comportamento sociale, periodo critico, 1117
- del sistema nervoso, 1007, 1124t
- - effetto degli ormoni, 1127
- del tubo neurale, 1011f
- delle colonne di orientamento, 1114
- delle percezioni visive, 1104

Sydenham, corea di, 1211

talamo, 338
- aree sensitivo-viscerali del, 962
- nuclei del, 338
- principali suddivisioni del, 340f
- rivestimento esterno del, nucleo reticolare, 340

tatto, 445
- campo recettivo dei recettori che mediano il senso del, 413f
- corteccia:
- - parietale posteriore, 446
- - somatosensitiva secondaria, 446
- discriminativo, sensibilità somatica, modalità, 424
- meccanocettori:
- - caratteristiche morfologiche, 426, 427f
- - della cute, 426
- - sede, 426, 427f
- recettori sottocutanei, 426
- sistema colonne dorsali-lemnisco mediale e, 439

tecnica:
- del patch-clamp, 112, 217, 246
- - per l'analisi dei flussi di corrente, 195
- di blocco del voltaggio, 153, 154s, 155s, 192
- di registrazione intracellulare, 709f

tempo di reazione, 651
- e numero di scelte possibili, 652

tendini, 668
TEP (tomografia a emissione di positroni), 372s
- esplorazione cerebrale mediante, 14f
- visualizzazione mediante, per lo studio del linguaggio, 375f

terminazione presinaptica, processo di esocitosi a livello della, 265f
terminazioni:
- assonali, sinapsi con azioni modulatorie, 226
- di un nervo sensitivo del muscolo soleo del Gatto, 77f
- nervose:
- - centrali, 1090
- - organizzazione delle, 1086f
- periferiche:
- - dei neuroni dei gangli delle radici dorsali, tipi:
- - - terminazioni nervose incapsulate da strutture non nervose, 425
- - - terminazioni nervose libere, 425
- - dei nocicettori, mediatori chimici, 475f
- presinaptiche, 24, 184

termocettori, sensazioni di:
- caldo, 435
- freddo, 435

territori arteriosi cerebrali, 1291f
terrore notturno, 947
test:
- delle torri, 354s
- di funzionalità dei lobi frontali, 354s, 356s
- di Rinné, 586
- di risposta ritardata, 355s
- di soppressione al desametazone, 1207
- di Wada, 361n

testicoli, sviluppo dei, 1120
testosterone, 1123f
- azione del, sui muscoli periferici, 1128

tetrametilammonio, 194
tetrodotossina, 155, 156f, 198
Thunberg, illusione sensoriale di, 478s
timectomia, 300, 305
tinnito, 796
tioacilazione, 94
tirosina, fosforilazione del gruppo idrossilico della, 94
tirosin-chinasi:
- non recettoriali, 231n
- recettori della, 230, 231f

tirosin-idrossilasi, 282f
Todd, paralisi di, 909
tomografia a emissione di positroni (TEP), 359, 372s
- ed epilessia del lobo temporale, 917f

tono muscolare:
- ipertonia, 721
- ipotonia, 721

Topo:
- alterazioni di singoli geni ed effetti su comportamenti complessi, 49
- epitelio olfattivo del, 623f
- gene obese (ob) del, 52
- introduzione di transgeni, 46s
- jimpy, 87s
- mutazioni nel Moscerino e nel, 50s
- shiverer, 85s
- trembler, 87s

topognosia, 425
tossicodipendenza, sostanze che portano alla, e liberazione cerebrale di dopamina, 1000
tracce mnemoniche:
- conservazione delle, lobo temporale mediale e, 1216f
- episodiche, codificazione e ricordo, 1225f

transducina, 507
trasduzione:
- dei segnali:
- - evocati da sostanze aspre, 634f
- - olfattivi, 622
- dell'energia dello stimolo in attività nervosa, 411f
- dello stimolo, 408
- meccanoelettrica delle cellule ciliate, modello di, 611f
- sensoriale nell'orecchio, 607

trasformazioni visuo-motorie necessarie per l'esecuzione dei movimenti, 764
trasmissione:
- a livello della sinapsi neuromuscolare, 189
- chimica, disturbi della, a livello della sinapsi neuromuscolare, 298
- dei messaggi, canali voltaggio-dipendenti ed efficienza nella, 160
- di tipo quantale, sinapsi chimiche, 262
- dopaminergica, alterazioni della, e schizofrenia, 1190
- efaptica, 693
- elettrotonica, 180
- neuromuscolare, disturbi della:
- - e botulismo, 305
- - sindrome di Lambert-Eaton, 305
- serotoninergica, importanza della, nei comportamenti aggressivi, 52
- sinaptica, 99f, 175
- - a livello gangliare, 959
- - andamento temporale dell'ingresso dei Ca^{2+} nella cellula presinaptica e, 257f
- - chimica:
- - - processo della, 185
- - - processo recettivo, 185
- - conseguenze di lunga durata sulla, dei secondi messaggeri, 250
- - diretta, 189
- - - giunzione neuromuscolare e studio della, 189
- - meccanismi di modulazione della, 230
- - originata dalle cellule ciliate, 615
- - termine della, 294
- transcellulare dei segnali da un neurone postsinaptico a uno presinaptico, 240f

trasporto:
- assonale:
- - anterogrado, chinesina come motore molecolare del, 103f
- - esperimenti sul, 102f
- - lento, 102, 104f
- - - proteine del citosol ed elementi del citoscheletro, 104
- - localizzazione neuroanatomica delle strutture nervose e, 100s
- - rapido, 101, 102
- attivo secondario, 134
- retrogrado rapido, velocità del, 104

tratti comportamentali, fattori:
- - condivisi, 43
- - non condivisi, 43

tratto:
- corticospinale, 343f
- di Lissauer, 442
- ottico, formazione del, 1058
- reticolospinale mediale, 879
- rubrospinale, 659
- spinale del trigemino, 442

tremore terminale, 832
treonina, fosforilazione del gruppo idrossilico della, 94
trigemino, tratto spinale del, 442
tritanopia, 578
tronco dell'encefalo, 8s, 318, 863
- cellule dotate di proiezioni lunghe, 879
- e azione dei circuiti spinali, 658
- formazione reticolare del, 318, 874
- - a livello del bulbo, 876f
- irrorazione, 1296
- lesioni del, 875s
- - e motilità oculare, 780
- neuroni sensitivi primari del, 337
- nuclei di ritrasmissione del, e provenienza dei suoni, 598
- organizzazione del, 873
- sede dei nervi cranici, 867f
- sindromi vascolari del, 1298f
- sistemi motori del, 656

troponina, 670

tubo neurale:
- asse rostrocaudale del, 1020
- sviluppo del, 1011f
- ventrale, modellazione, 1015, 1016f, 1018
tubulina, 75
tumore di Wilms, 42s
turbe:
- del pensiero, 1175
- dell'umore, 1196
- - predisposizione genetica, 1198
- della volizione, 1175
- depressive:
- - bipolari, 1198
- - unipolari, 1197
- ossessive incontrollabili, 1210
- schizotipiche della personalità, 1181

ubiquitina, 95
udito:
- e analisi del linguaggio, 602
- organizzazione spaziale dei neuroni sensoriali che mediano l', 412
- perdita sensoriale dell', 603
umore, 1153
- turbe dell', 1196
unità motrice, 81, 666
- definizione, 685
unità motrici, 675f
- diagnosi differenziale fra malattie neurogeniche e miopatiche, 690t
- e azione dei muscoli, 664
- effetti sulle, malattie:
- - miopatiche, 687f
- - neurogeniche, 687f
- lente, 673f
- processi patologici delle, 685
- rapide resistenti alla fatica e rapide suscettibili alla fatica, 673f
- rapide suscettibili alla fatica, 673f
- reclutamento, 676
utricolo, 791, 792, 793f
- cellule ciliate dell', 794

V1 (corteccia visiva primaria), 543
- organizzazione di, 543f
V2 (corteccia visiva secondaria), 543
- cellule di, 557
- organizzazione di, 543f
V4:
- cellule di, 557
- risposta dei neuroni di, e attenzione selettiva, 562f
vasi cerebrali, 1290f
- risposte fisiologiche, 1291
veglia, disturbi della, 937
velocità:
- dei movimenti volontari, 652
- di conduzione:
- - dei nervi motori, misura, 693f
- - dei nervi periferici, 439f
- - delle fibre motrici periferiche, 689
- di propagazione:
- - del potenziale d'azione, proprietà passive della membrana, diametro degli assoni e, 149
- - della depolarizzazione, capacità della membrana, resistenza assiale e, 149f
vergenza, 774
vescicole:
- grandi a centro denso, 99
- sinaptiche, 184, 262
- - controllo dei Ca^{2+} e delle proteine, 272f
- - nelle terminazioni, recupero delle, 269f
- - per esocitosi, liberazione dei neurotrasmettitori dalle, 264
- - proteine delle, recettori e funzioni, 271f
- - riciclo, 269
vestibolo-cerebello, 829f
- e regolazione dei movimenti oculari, 829
- e regolazione dell'equilibrio, 829
via:
- dell'AMP-ciclico, 235f
- - e messaggero citoplasmatico polare e diffusibile, 232
- della tirosin-chinasi, 239
- delle fibre muscoidi, potenziamento a lungo termine, 1248
- dopaminergica mesolimbica, e sostanze che danno tossicodipendenza, 997
- magnocellulare, 542, 544f
- - corteccia visiva, 524
- monosinaptica, 709
- motoria:
- - del sistema nervoso autonomo, organizzazione anatomica della, 951f
- - somatica, organizzazione anatomica della, 951f
- parvicellulare, 542, 544f
- - corteccia visiva, 524
- retino-genicolo-corticale, lesioni della, 539
vie:
- afferenti:
- - che provengono dai due occhi, 1105f
- - dell'ippocampo, 1245f
- ascendenti per informazioni sensitive, 441f
- collaterali di Schaffer, 1247f, 1248
- controllate da secondi messaggeri, interazioni reciproche, 247
- corticali per i movimenti oculari saccadici della Scimmia, 781f
- di migrazione delle cellule della cresta neurale, embrione di Pollo, 1035f
- discendenti dirette al midollo spinale, interruzione delle, e spasticità, 720
- dopaminergiche del sistema nervoso centrale, 1190f
- M e P del sistema visivo, 575t
- metaboliche:
- - della ciclossigenasi, 238
- - della lipossigenasi, 238
- motorie, lesioni delle, 656
- nervose:
- - corticali, impiego del virus dell'herpes simplex per identificare le, 101s
- - implicate nell'elaborazione delle informazioni emozionali, 980f
- noradrenergiche, 1203f
- ottiche, lesioni delle, alterazioni del campo visivo e, 538f
- parasimpatiche, 953
- riflesse, organizzazione di tipo divergente delle, 711
- serotoninergiche, 1202f
- simpatiche, 952
- uditive centrali, 597f
- visive:
- - analisi visive nella corteccia cerebrale, 496f
- - centrali, 518
- - e processo dell'attenzione visiva, 496
- - segnali provenienti dai coni, 571
vigilanza:
- lesioni del sistema ascendente di, 885f
- livello di, influenza sul successo delle prestazioni, 972f
- stato di, 861
vinblastina, 103
virus dell'herpes simplex, impiego del, per identificare le vie nervose corticali, 101s
visceri, meccanocettori e chemocettori, 438
visione, 816
- binoculare, sviluppo dei circuiti corticali per la, 1107
- cieca, 523
- dei colori, 546f, 566
- - anomalie congenite, 577
- - disturbi acquisiti, 579
- - e proprietà delle superfici, 567
- - fotorecettori del sistema dei coni, 567
- del movimento, 546f
- dicromatica, 578
- meccanismi di opponenza, 571
- stereoscopica:
- - basi nervose della, 555f
- - e percezione delle forme, 557f
- tricromatica, 577
- tridimensionale:
- - disparità binoculare, 552
- - profondità di campo, 552
visualizzazione funzionale, metodi di, e osservazione diretta dell'attività cerebrale, 362
volizione, turbe della, 1175
volt, definizione, 1270
voltmetria, rivelazione di neurotrasmettitori contenenti amine, 267

Wada, test di, 361n
Wallembeg, sindrome di, 875
Weber, legge di, 415, 508
Weber-Fechner, legge di, 585, 653
Wernicke, area di, 10f, 11, 15
Wilms, tumore di, 42s
Wisconsin Card Sorting Test, 354s, 359
- carte usate nel, 354s
Wolff, dotto di, 1121, 1122